

OPAKOVANIE

- ★ Vymenujte neurotransmitery v CNS.
- ★ Atipsychotiká
 - Schizofrénia. Typické a atypické antipsychotiká (rozdiely, príklady).
- ★ Antidepresíva
 - Depresia
 - Inhibítory MAO, Tricyklické antidepresíva, SSRI → NÚ, syndrómy.
- ★ Atimatiká
 - Mánia
 - Liečba mánie
- ★ Anxiolytiká a Hypntiká
 - Poruchy spánku. Liečivá.
- ★ Psychostimulanciá
 - Metylxantíny (účinky). Budivé amíny (účinky, zástupcovia).
- ★ Antiparkinsoniká
 - Príčina a liečba Parkinsonovej choroby.
- ★ Antiepileptiká
 - Epilepsia, liečba (farmakologická aj nefarmakologická).

Farmakológia bolesti

Analgetiká - anodyná

Mgr. Lukáš Urban
Ústav farmakológie, UPJŠ LF

Boleť

- nepříjemný zmyslový alebo emocionálny zážitok spojený so skutočným alebo potenciálnym poškodením tkaniva
- upozorňuje na nefyziologický stav organizmu

Zložky:

1. Algognostická (percepčná)
 - vnímanie, lokalizácia bolesti
2. Algotymická (psychická)
 - emocionálna reakcia na bolesť



Príčiny:

- ťah (spazmy)
- tlak (vnutroočný tlak)
- zmeny tonusu ciev (migréna)
- ischémia (myokardu, dolných končatín)
- nádory
- zápal
- rozrušenie tkaniva
- chirurgické zákroky
- patologické zmeny v organizme



Klasifikácia bolestí

- z patofyziologického hľadiska
 - nociceptorová
 - deaferenčná
- podľa dĺžky trvania
 - akútna
 - chronická
- z etiologického hľadiska
 - s organickou príčinou
 - psychosomatická (psychogénna)

Z patofyziologického hľadiska

- **nociceptorová**
 - vzniká dráždením senzitivných zakončení na mechanické, tepelné a chemické podnety
 - trauma, zápal, nádorové poškodenie tkaniva
 - typická indikácia pre **analgetiká**
 - **viscerálna (útrobná)** – bolesť z vnútorných orgánov (bolesť žalúdočného vredu)
 - **somatická** – hĺbková (bolesti kostí a kĺbov), povrchová (koža)

- **deafferančná (neuropatická)**

- pri poškodení aferentných dráh – pri poruche funkcie NS
- nerovnováha medzi procesom podráždenia a útlmu v NS
- nevyžaduje podráždenie nociceptorov
- význam neuropatickej bolesti nie je ochranný, príčina nebýva ihneď jasná
- polyneuropatie, posttraumatické bolesti, neuralgie, fantómové bolesti
- slabší účinok analgetík
- **antiepileptiká, TCA, neuroleptiká**

Z etiologického hľadiska

- **s organickou príčinou**
 - bolesť na základe porušenia motoriky
 - zvýšené napätie svalstva → bolesť → zvýšená bolesť → zvýšené napätie svalstva
 - reumatoidná artritída, nádory
 - **lokálne anestetiká**

- **psychosomatická (psychogénna)**

- nesúvisí s morfológickým poškodením tkanív vrátane nervového tkaniva
- porucha spracovania nebolestivých informácií v sieti štruktúr mozgu spracovávajúcej bolestivú informáciu
- často súčasť psychického ochorenia jedinca
- prejav duševného zaťaženia
- hypochondriáza
- **psychofarmaká**

Podľa dĺžky trvania

- **akútna**
 - trvá krátkodobo (dni, týždne)
 - fyziologická
 - má obrannú funkciu (stimuluje obranné mechanizmy)
 - jej terapia nie je väčšinou problémom
 - základný krok = liečba príčiny
 - **Ciel:** dosiahnutie komfortnej analgézie pri súčasnej kauzálnej liečbe základného ochorenia

- **chronická**

- nádorová, nenádorová
- nenádorová bolesť sa hodnotí ako chronická, ak trvá viac ako 3 mesiace pri bežnom spôsobe liečby, rešpektujúc povahu základného ochorenia
- nádorová bolesť je chronická bolesť v priebehu 1 -3 mesiacov
- zdroj telesných, duševných a sociálnych útrap
- deštruktívny vplyv na organizmus, dochádza k dekompenzácii ochranných síl organizmu
- **terapia je problematická** - súčasné použitie farmakologických i nefarmakologických postupov
- pretrváva aj po štandardnom čase liečenia
- **Ciel:** nemusí byť nutné úplne uzdravenie jedinca, ale zmiernenie utrpenia, zvýšenie kvality života a obnovenie jeho funkčnej zdatnosti

MY ELBOW HURTS, I
THINK I'M DYING



FOR THE MILLIONTH TIME,
THERE'S NOTHING WRONG
WITH YOU. THE ONLY THING
YOU HAVE IS HYPOCHONDRIA



HYPOCHONDRIA? YIKES,
HOW DO I GET RID OF
THAT?



HERE, THIS SHOULD HELP



HEY WOW, WHAT IS IT?



CANCER



Substancie stimulujúce nervové zakončenia pre bolesť

- neurotransmitery (5-HT, H, ACh)
- kiníny (bradykinín, kalidín)
- metabolity (kyselina mliečna, ATP, ADP, K⁺)
- prostaglandíny (E, F)
- kapsaicín a iné iritanty

Vznik bolesti

- dráždením nociceptorov (receptorov bolesti) → vyplavovanie algogénnych pôsobkov (mediátorov), ktoré ďalej dráždia receptory
- priamo aktivujú nociceptory
 - ⊗ bradykinín B₁ a B₂-rec., sérotonín 5-HT₃-rec., histamín, ACh, K⁺ a H⁺
- zvyšujú citlivosť nociceptorov
 - ⊗ PG – senz. nociceptory na účinok bradykinínu; substancia P, H, S

Terminológia

Prah bolesti

- hranica, kedy je podnet vnímaný ako bolestivý

Tolerancia

- dĺžka, resp. intenzita pôsobenia bolestivého podnetu do vyvolania bolestivej odpovede testovanej osoby

Terminológia

Hyperalgézia

- zvýšená reakcia na podnet vyvolávajúci bolesť

Alodýnia

- vznik bolesti po podnete normálne nevyvolávajúcom bolesť (dotyk) (dotyk vatovým tamónom)

Analgetikum

- akákoľvek látka z rozmanitej skupiny liečiv používaných na úľavu od bolesti na dosiahnutie analgézie (stav bez bolesti)
- analgetiká účinkujú na CNS a PNS

gr. **an** (bez) + gr. **algia** (bolest')

Klasifikácia analgetík

1. opiátové analgetiká

- ❖ analgetiká morfínového typu – anodyná

2. neopiátové analgetiká

- ❖ analgetiká – antipyretiká
- ❖ nesteroidné antiflogistiká

Farmakologické ovplyvnenie bolesti podľa miesta účinku

1. Zníženie citlivosti nociceptorov

- a. lokálne anestetiká – povrchová a ainfiltračná a.
- b. analgetiká - antipyretiká

2. Prerušenie vedenia vzruchov nervovými vláknami

- a. lokálne anestetiká – zvodová a.

3. Potlačenie prenosu bolesti na miechovej úrovni

- a. lokálne anestetiká – spinálna a.
- b. analgetiká - anodyná

4. Ovplyvnenie bolesti na úrovni thalamo-kortikálnej

- a. analgetiká - anodyná

5. Účinok v oblasti hypotalamo-limbickej s ovplyvnením algotymickej zložky bolesti

- a. analgetiká – anodyná
- b. neuroleptiká

Analgetikum - anodynum

- analgetikum morfínového typu (morfíny, opiáty, opioidy)
- tlmenie somatických a viscerálnych bolestí stredne silnej a silnej intenzity
- tlmenie **algognostickej** (percepcia a lokalizácia) a **algotymickej** (psychická a emocionálna) zložky bolesti
- nemajú stropový efekt (zvýšením dávky sa zvýši analgetický účinok)
- vyvolávajú liekovú závislosť

Papaver somniferum



Terminológia

Ópium

- extrakt zo šťavy (latexu) nezrelých makovic (*Papaver somniferum*), ktorý bol používaný z religiózných a medicínskych dôvodov už pred tisíckami rokov (eufória, analgézia, obstipácia)

Opiáty

- alkaloidy z ópia – morfínové analógy, endogénne opiáty

Opioidy

- syntetické substancie s účinkom podobným morfínu, sú blokovaťelné antagonistami

Endogénne opiáty

- **Endogénne opiáty – prirodzene sa vyskytujúce látky**
 - C-terminálna časť (urč. afinitu k rec., spektrum úč. a stabilitu látky)
 - N-terminálne časť (AMK)

Tri hlavné skupiny:

- ❖ enkefalíny: met- a leu-enkefalín v CNS a dreni obličiek → neurotransmitery
- ❖ endorfíny → neurohormóny
- ❖ dynorfíny: viažu sa hlavne na κ -receptory → CNStransmitery

- **Opioidy - syntetické**

Opiátové receptory

3 podtypy:

❖ μ (mí)

❖ κ (kappa)

❖ δ (delta)

- spriahnuté s G-proteínom → pri ich aktivácii dochádza k inhibícii AC a poklesu koncentrácie cAMP

Typ receptoru	δ	κ	μ	σ
Účinok	<p>Analgetic kýúčinok</p> <p>Depres iadýchania</p> <p>Sedácia</p> <p>Dysfór ia</p>			<p>Dysfória</p> <p>Halucinácie</p> <p>Stimulácia centier obehu a dýchania</p>
	<p>Inhibícia naloxonom</p>			<p>Naloxon neinhibuje</p>

V závislosti od vzťahu k receptorom rozlišujeme:

- ❖ agonisty (silné a slabé)
- ❖ parciálny agonisty
- ❖ agonisty/antagonisty
- ❖ antagonisty

Mechanizmus účinku

receptory pôsobia cez G-proteíny

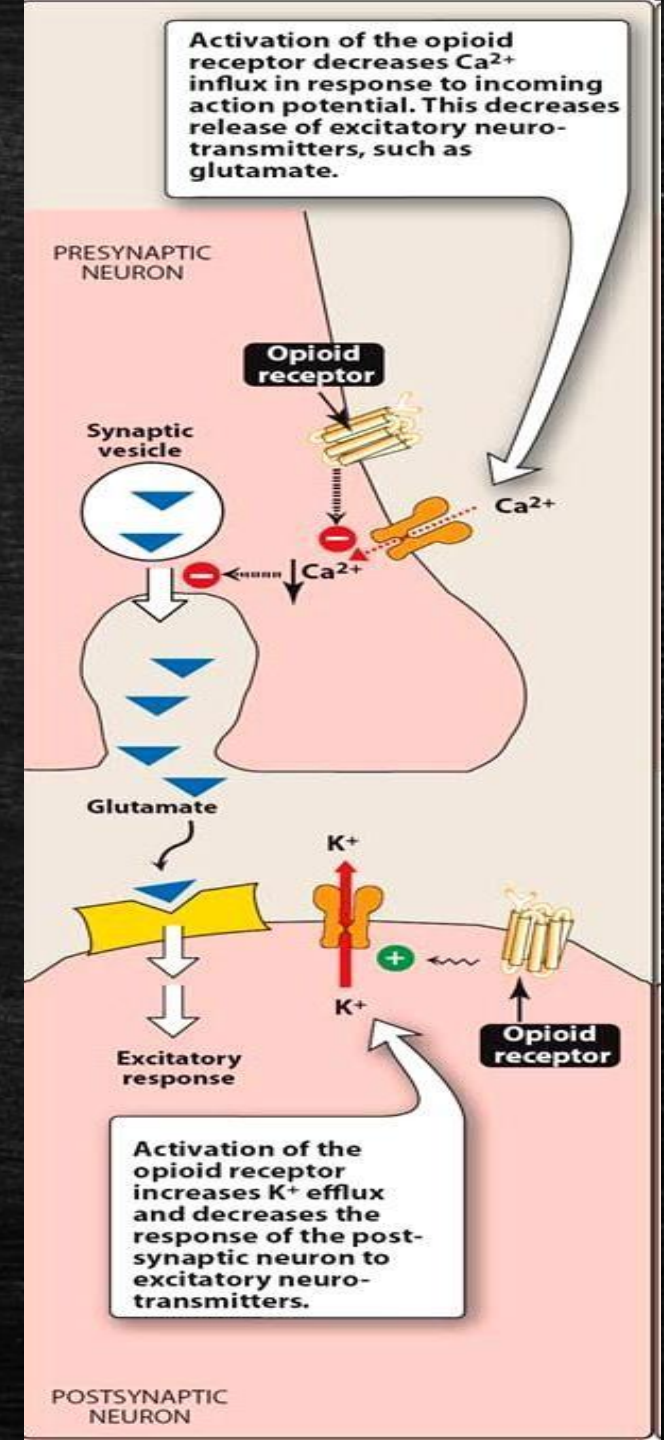
→ redukcia aktivity AC

→ zníženie permeability pre Ca^{2+}

→ zníženie uvoľňovania neurotransmiterov

→ zvýšenie permeability nervového zakončenia pre K^+

→ spomalenie depolarizácie a spomalenie prenosu vzruchu



Skupina	μ	δ	κ	Dĺžka účinku /hod./	Riziko vzniku závislosti
AGONISTY					
silne účinné					
morfín	+	+	+	4-6	stredné
oxymorfón	+	+	+	4-6	vysoké
heroín*	+	+	+	3-4	vysoké
metadon	+	0	0	3-4	stredné
fentanyl	+	+	0	1-1,5	vysoké
sufentanyl	+	+	0	0,5-1	vysoké
petidín	+	+	+	3-4	vysoké
stredne/slabo účinné					
kodeín	+			3-4	nízke
hydrokodón	+	0	+	4-6	stredné
propoxyfén	+	0	+	4-6	nízke/stredné
oxykodón	+	0	0	4-6	vysoké
tramadol	+			4-6	nízke
ZMIEŠANÉ AGONISTY-ANTAGONISTY					
nalbufín	-		+	3-6	nízke
buprenorfín	+PA	+	-	4-6	nízke
butorfanol	+PA	0	+	3-4	nízke
pentazocín	-	+	+	3-4	nízke
dezocín	-	0	+	3-6	nízke
ANTAGONISTY					
naloxon	-	-	-	2-3	žiadne
naltrexon	-	-	-	48-72	žiadne

Štruktúra opoidných analgetík

- aminodusík v susedstve fenylového jadra
- určité skupiny obsahujúce kyslík v relatívne rigídnej molekule

Opiáty a opioidy

1. Silne účinné agonisty

❖ Fenantrény

- morfín, hydromorfón, oxymorfón, heroín

❖ Fenylyheptylamíny

- metadon

❖ Fenylypiperidíny

- petidín, fentanyl

❖ Morfinany

- levorfanol

2. Slabo až stredne účinné agonisty

❖ Fenantrény

- kodeín, oxykodón, dihydrokodeín, hydrokodón

❖ Fenylheptylamíny

- propoxyfén

❖ Fenylpiperidín

- difenoxylát, loperamid

3. Zmiešané agonisty/antagonisty, Parciálny agonisty

❖ Fenantrény

- nalbufín, buprenorfín

❖ Morfinany

- butorfanol

❖ Benzomorfinany

- pentazocín

4. Antagonisty

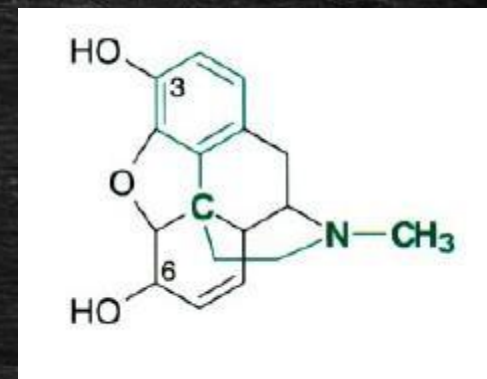
- naloxon, naltrexon

Agonisty

Morfín

❖ Mechanizmus účinku

- agonista opioidových receptorov v CNS
- pokles vstupu Ca^{2+} , zvýšene vstupu K^+ do bunky
- inhibícia adenylcyklázy → znížená syntéza cAMP
- hyperpolarizácia membrány → znížená dráždivosť → inhibícia prenosu vzruchu



❖ História morfínu

- **Friedrich Wilhelm Sertürner**

izoloval **morfín** v kryštalickej forme zo sušenej živice ópia

(medzi 1803 & 1805)



1783-1841

❖ Farmakokinetika

- z GIT sa pomaly a ťažšie vstrebáva
- na tlmenie chronických bolestí sa podáva *p. o.*
(15 – 25% v nezmenenej forme do krvného riečišťa)
- v prípade akútnej bolesti podávaný hlavne *i. v.* a *i. m.*
- významný efekt prvého prechodu pečeňou → **parenterálna aplikácia**
→ **silnejší účinok**
- pri chronických nádorových bolestiach → **SR tablety, či pumpy**
umožňujúce pacientovi skontrolovať bolesť pomocou „self-
administration“
- distribúcia → rýchlo do všetkých tkanív

- metabolizuje sa na glukuronid v pečeni (malé množstvo v červenej stene)
- konjugácia s k. glukurónovou → vznik 2 foriem konjugátov
morfín → morfín-3-glukuronid + morfín-6-glukuronid (5:1)
- exkrécia primárne močom (malé množstvo konjugátu aj v žlči)
- morfín-3-glukuronid nemá analgetický účinok
- **morfín-6-glukuronid** je silné analgetikum s vyšším analgetickým účinkom než samotný morfín
- doba účinku morfiínu je 4 – 6 hodín, dlhšia pri epidurálnom podaní (nízka lipofilita bráni redistribúcií z epidurálneho priestoru)

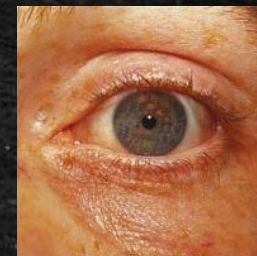
POZOR: starší pacienti sú citlivejší na analgetické účinky → nižšie dávky

■ Periférne účiny

- obstipácia
- spazmus žlčových ciest
- retencia moču
- inhibícia riasinkového epitelu
 - sterilita žien
 - stáza bronchiálneho sekrétu
- alergie

■ Centrálné účinky

- analgézia
- sedácia
- eufória
- dysfória
- tolerancia
- závislosť
- depresia dychového centra
- vracanie → dráždenie chemorecepčnej zóny
- útlm vracania → depresia centra pre vracanie
- útlm centra pre kašeľ



❖ Klinické využitie

- analgézia
- akútny edém pľúc
- kašeľ
- hnačky
- anesteziológia

❖ Nežiaduce účinky

- nepokoj, hyperaktivita
- útlm dýchania
- nauzea a vomitus
- zvýšenie intrakraniálneho tlaku
- ortostatická hypotenzia
- zápcha
- retencia moču
- svrbenie, urtika, bronchokonstrikcia

❖ Kontraindikácie

- pacienti s úrazmi hlavy
- gravidita
- poškodené pľucné infekcie
- hepatopátie, nefropátie
- otrava krčovými jedmi

❖ Nežiaduce účinky

- intenzita priamo úmerná veľkosti použitej dávky (najmä pri agonistoch)
- znížená funkcia obličiek → možnosť vzniku príznakov kumulatívnej otravy z opioidov a opiátov aj ich metabolitov
- opakované podávanie silne účinných anodýn → závislosť morfínového typu

❖ Liekové interakcie

Hypnotiká	zosilnenie depresívnych účinkov na CNS (dýchanie)
Neuroleptiká	zosilnenie sedatívnych účinkov, útlm dýchania, zvýšená vazodilatácia
Inhibítory MAO	riziko vzniku hyperpyretickej kómy, hypertenzná reakcia

Ďalšie analgetiká - anodyná

ANALGETIKUM - ANODYNUM	ÚČINOK, POUŽITIE, RIZIKO VZNIKU ZÁVISLOSTI
diamorfin (heroín)	liposolubilný; silný euforizujúci účinok; rýchly vznik závislosti
kodeín	slabší analgetický účinok; silný antitusický účinok; riziko vzniku závislosti je menšie
petidín	syntetická látka podobná morfinu; účinok slabší
metadon	účinky podobné morfinu; často sa používa k odvykacej liečbe závislosti na opioidoch
tilidín	pre slabý útlm dýchacieho centra sa môže používať aj v pediatrii
fentanyl	100x účinnejší ako morfín; neuroleptanalgézia
tramadol	stredne silne účinný; návyk je pomalší a slabší
sufentanyl	asi 1000x účinnejší ako morfín; kardiochirurgia
alfentanyl	ultrakrátko pôsobiaci; vhodný aj pre ambulantné použitie

Účinky vybraných anodýn

LÁTKA	ANALGÉ- ZIA	ANTITUS. ÚČINOK	OBSTIPÁ- CIA	DYCH. DEPRESIA	ZÁVIS- LOŠŤ
butorfanol	++/+++	-	±	++/+++	±
kodeín	+	++	++	+	±
heroín	+++	++	+++	+++	++++
hydromorfon	+++	++	++	+++	+++
meperidín	++/+++	-	±	+++	++
metadón	+++	++	++	+++	++
morfín	+++	++	+++	+++	+++
oxykodón	++	++	++	++	+++
pentazocín	++/+++	-	±	++/+++	+
propoxyfén	+	-	±	+	+

Akútna intoxikácia

- vysoká dávka → celkové upokojenie, P zaspáva → po krátkom čase hlboké bezvedomie až komatózny stav, môžu sa objaviť krče (najmä u detí) → spomalenie dýchania (stáva sa povrchným) → cyanóza, studená koža, pokles telesnej teploty a TK → max. mióza, retencia moču → smrť nastáva zastavením dýchania (do 2 – 4 hodín)
- **ďalšie príznaky:** asfyxia, spazmus žlčových ciest a GIT, pľúcny edém, zášklby svalov, periférna vazodilatácia, šok

Terapia:

- výplach žalúdka, aktívne uhlie
- riadenie dýchania
- antagonisti morfínu (**naloxon**, **naltrexon**)

Chronická intoxikácia

- vzniká pri chronickom používaní morfínu
- tolerancia → psychická závislosť → somatická závislosť

Terapia:

- a) zabránenie používania morfínu
 - b) rehabilitácia pacienta
- odňatie morfínu → vznik abstinenčných príznakov → voľba odvykacej terapie podľa intenzity (postupné znižovanie dávok morfínu alebo metadon, buprenorfín, L—acetyl metadol LAAM)

Tolerancia na niektoré účinky anodýn

VYSOKÁ	STREDNÁ	MINIMÁLNA
analgézia	bradykardia	mióza
eufória, dysfória		obstipácia
sedácia		kŕče
depresia dýchania		účinky antagonistov
antidiuréza		
nauzea a vomitus		

Závislosť morfínového typu

Morfinizmus

Psychická závislosť

- neprekonateľná túžba užiť ďalšiu dávku lieku (euforizačný účinok)

Somatická závislosť

- prerušené podávania → abstinenčný syndróm
 - (nervozity, potenie, slabosť, abdominálne kŕče, záškľby kostrového svalstva, zvýšenie telesnej teploty)

Silne pôsobiace anodyná

- rýchly vývoj závislosti (niekoľko dní), výrazné abstinenčné príznaky

Slabé agonisty

- pomalšie vyvolávanie závislosti, menej výrazné abstinenčné príznaky
- presný molekulárny mechanizmus vzniku tolerance a závislosti nie je známy
- u onkologických pacientov liečených opioidmi vzniká zriedkavo

Abstinenčné príznaky morfín a heroín

ČAS (hod.)	SYMPTÓMY
6-12	nepokoj, sĺzenie, rhinorhea, potenie, zívanie
12-24	nepokojný spánok, iritabilita, tremor, dilatované pupily, anorexia
24-72	zhoršenie predchádzajúcich príznakov, depresia, nausea, vomitus, kŕče-GIT, hnačka, rôzne bolesti, tachykardia, zvýšený TK, náhodné pohyby rúk a nôh, dehydratácia, elektrolytová disbalancia
72-	predchádzajúce príznaky sa striedajú s nekludným spánkom, postupný pokles intenzity príznakov, 7-10 deň - zlepšenie stavu; môže pretrvávajúť silný pocit túžby za opioidom; stredne silné príznaky môžu byť detekovateľné aj po 6 mesiacoch



Antagonisty opiátových receptorov

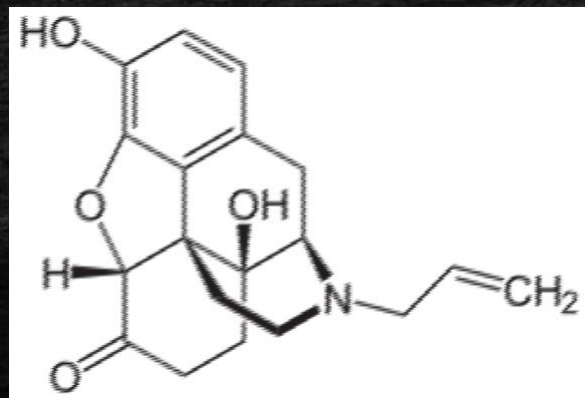
- látky chemicky príbuzné morfínu
- odvodené od morfínu nahradením metylovej skupiny dlhším reťazcom (syntetické)
- **afinita k morfínovému receptoru je vyššia**
- **vnútorná aktivita je rovná 0**
- schopné vytlačiť morfín (aj niektoré ďalšie analgetiká morfínového typu) z väzby na morfínovom receptore
- schopné antagonizovať aj účinky vysokých dávok
- **Terapeutický význam** – liečba akútnych otráv morfínom a niektorými morfínovými derivátmi

Naloxon (N-alyloxymorfan)

- čistý a veľmi účinný antagonistista opiátov
- antagonisticky pôsobí na všetkých typoch opioidných receptorov
- syntetický analóg morfínu
- výrazne antagonizuje účinok morfínu a niektorých iných opiátov a opioidov (vrátane útlmu dýchania, sedácie, hypotenzie)
- nemá vnútornú aktivitu
(kvôli prítomnosti alylovej skupiny na dusíku –CH₂-CH=CH₂)

❖ Klinické využitie

- terapia dychovej depresie spôsobenej predávkovaním opioidmi
- niekedy na odstránenie dychovej depresie u novorodencov, keď boli pri pôrode použité analgetiká – anodyná
- zvyčajne sa aplikuje *i. v.* (účinnok nastupuje veľmi rýchlo)



❖ Farmakokinetika

- rýchly nástup účinku po parenterálnom podaní – *i. v.* (cca do 2 min.)
- analgetický účinok trvá asi 2 -4 hodiny (závisí od spôsobu podania)
- metabolizuje sa v pečeni (eliminačný polčas cca 1 hodina)
- vylučuje sa obličkami ako glukuronát

❖ Nežiaduce účinky

- žiadne klinicky významné NÚ
- môže vyvolať abstinenčné príznaky u závislých jedincoch (nepodáva sa osobám závislým na opioidoch)

❖ Dávkovanie

- **Dospelí:** pri podozrení na intoxikáciu opiátmi: **0,2 – 4 mg** *i.v.*, *i.m.*, *s.c.*, aplikáciu je možné opakovať po 2 min do celkovej dávky **10 mg**
- **Deti:** počiatočná dávka **10 µg/kg** telesnej hmotnosti a *i.v.*

Naltrexon

- podobné vlastnosti ako naloxon
- antagonistické účinky podobné účinkom naloxonu
- na dusíku má **cyklopropylmetylovú** skupinu namiesto alylovej
- po **p. o. podaní sa dobre vstrebáva** (na rozdiel od naloxonu)
- jednotlivá **p. o. dávka** antagonizuje účinok opioidov až **48 hodín**
- dlhodobý účinok sa využíva u závislých osôb po detoxikácii, ktoré opäť začali užívať opioidy po odvykacej liečbe

Tramadol

❖ Farmakologické vlastnosti

- akútna alebo chronická stredne silná až silná bolesť (aj neuropatická)
- bolestivé diagnostické a terapeutické zákroky
- pooperačná bolesť
- bolesť pri malígnych ochoreniach

❖ Farmakokinetika

- biotransformácia prebieha v pečeni N- a O-demetyláciou
- O-desmetyltramadol je aktívny → afinita k μ receptorom je približne 200-krát vyššia než u tramadolu
- „first pass metabolism“ → asi 30%
- eliminačný polčas tramadolu → cca 6 hodín
- viac ako 90% tramadolu sa vylučuje močom (z toho 70% vo forme metabolitu)

❖ Kontraindikácie a Nežiaduce účinky

- akútna otrava alkoholom, hypnotikami, narkotickými analgetikami, psychofarmakami alebo inými látkami tlmiacimi CNS
- podávanie súčasne s inhibítormi MAO do 14 dní po ich aplikácii
- I. trimester gravidity
- pri alergii na iné analgetiká – anodyná
- slabý a zriedkavý depresívny efekt na kardiovaskulárny a respiračný systém
- nauzea a vracanie
- riziko návyku a závislosti je minimálne

❖ Analgetický účinok

1 mg/kg približne zodpovedá

0,1 mg/kg morfínu

0,001 mg/kg fentanylu

0,1 mg/kg metadonu

1,0 mg/kg mepridínu

Tramadol 250 mg → kodeín/paracetamol v dávkach 150/1500 mg

Tramadol + Paracetamol → potencovanie účinku

-
- nešpecifický agonista
 - nízka afinita k opioidovým receptorom
 - analgetický účinok vychádza zo schopnosti blokovať spätné vychytávanie noradrenalínu a sérotonínu
 - vplyv na respiráciu je nízky, podobne aj obstipačný účinok
 - nízky potenciál navodiť liekovú závislosť → preskripcia nepodlieha pravidlám pre opioidy

Tapentadol (MOR-NRI)

- nové centrálné pôsobiace perorálne analgetikum
- 2 mechanizmy účinku
 - agonizmus μ -opioidných receptorov
 - inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu
- **I:** zmiernenie stredne silnej až silnej akútnej bolesti u dospelých osôb
- štrukturálne podobný tramadolu
- **NU:** nauzea, zmätenosť, obstipácia, sedácia

Fentanyl

- silné analgetikum → 80 -100x účinnejší ako morfín
- výrazná afinita k μ -receptorom
- silne liposolubný a analgetický účinok nastupuje hneď po *i.v.* aplikácii, avšak trvá kratšie ako u ostatných analgetík
- rýchle sa metabolizuje a vylučuje sa obličkami
- používa sa v premedikácii pred anestéziou a k neuroleptanalgézií
- vysoká lipofilita umožňuje použiť vo forme náplastí s pomalým uvoľňovaním liečiva
- v kombinácii s HIV-inhibítormi proteáz dochádza k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie fentanylu a depresii dýchania

Deriváty fentanylu

- **Sufentanil**

- 10x účinnejší ako fentanyl
- vysoká afinita k μ -receptorom
- veľká terapeutická šírka
- kardiovaskulárna chirurgia

- **Alfentanil**

- 1-4 -1/3 účinku fentanylu
- krátkopôsobiaci
- analgézia po 1 minúte

- **Remifentanil**

- 2x účinnejší ako fentanyl
- selektívny μ -opioidný agonista
- rýchly nástup účinku
- veľmi krátky účinok
- ako analgetikum na používanie pri úvode a/alebo udržiavaní celkovej anestézie

- **Karfentanil**

- 100x účinnejší ako fentanyl
- imobilizácia veľkých zvierat (6 t slon – 10 mg i. m.)
- možné využitie v medicíne katastrof
- v humánnej medicíne sa v súčasnosti nepoužíva

Fentanyl ako bojová látka

- Čečensko (r. 2002) → teroristi → Moskovské divadlo → Na Dubrovke
- protiteroristická jednotka → na 30 minút aplikovaný neznámy plyn (neskôr preukázaný derivát fentanylu)
- 50 mŕtvych teroristov, 150 mŕtvych civilistov (145 v priamej súvislosti s fentanylom)



„Čínski fajčiari ópia" od Thomasa Alloma

Stratégie terapie bolesti

Akútna bolesť

- postup „zhora - dolu“ (step down), t.j. od nasilnejších analgetík k slabším → tak ako sa intenzita bolesti v priebehu liečby základného ochorenia znižuje

Chronická bolesť

- nádorová, nenádorová
- postup „zdola - nahor“ (step up)

Analegetiká I. stupňa rebríka WHO

- **Paracetamol**

- až 1000 mg, každé 4 hodiny; relatívne najbezpečnejšie a najlacnejšie analgetiká so šetriacim účinkom na GIT

- **Metamozol**

- veľmi dobrá analgetická aktivita v dávkach 500 – 1000 mg *pro dosi*, resp. 4000 – 6000 mg *pro die*, bez závažných GIT rizík, môže spôsobiť poruchy krvotvorby

- **NSA**

- účinné analgetiká, analgetická účinnosť jednotlivých analgetík je podobná, riziko poškodenia GIT, COX-1, COX-2

Analgetiká II. stupňa rebríka WHO

- **Tramadol**

- μ -agonista, blokuje spätné vychytávanie NA a 5-HT → vhodný aj pre liečbu neuropatickej bolesti, kombinácia s paracetamolom s NSA

- **Kodeín**

- analgeticky pomerne slabý, preto sa používa najmä v kombinácii s paracetamolom

- **Tilidín**

- výborná biologická dostupnosť po p.o. podaní, vo forme kvapiek vhodný aj pre deti

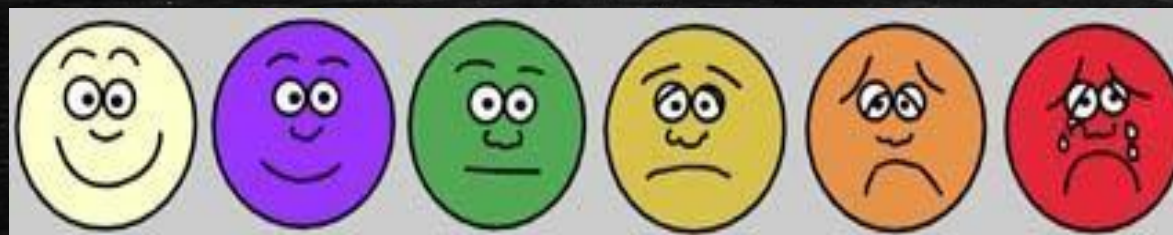
- **Pentazocín, Butorfanol, Nalbufín**

- vhodné pre liečbu akútnej bolesti, majú malú biologickú dostupnosť
→ parenterálne podanie

Analgetiká III. Stupňa rebríka WHO

- **Morfín**
 - klasický štandard v liečbe silnej bolesti
- **Fentanyl**
 - v transdermálnom systéme až 72 hodín
- **Hydromorfón**
 - μ -agonista používaný v liečbe chronickej bolesti
- **Oxykodón**
 - k dispozícii zablety s riadením uvoľňovaním, vhodný pre liečbu chronickej bolesti (aj nenádorovej)
- **Petidín**
 - nevhodný pre liečbu chronickej bolesti (norpetidín spôsobuje myoklonus, neklud až krče)
- **Piritramid**
 - v injekčnej forme je využívaný najmä v liečbe silnej akútnej bolesti

Vizuálna analógová škála (VAS)



0	1-2	3-4	5-6	7-8	9-10
žiadna bolesť	minimálna bolesť	mierna bolesť	stredná bolesť	silná bolesť	extrémna bolesť

Ďakujem za pozornosť
