

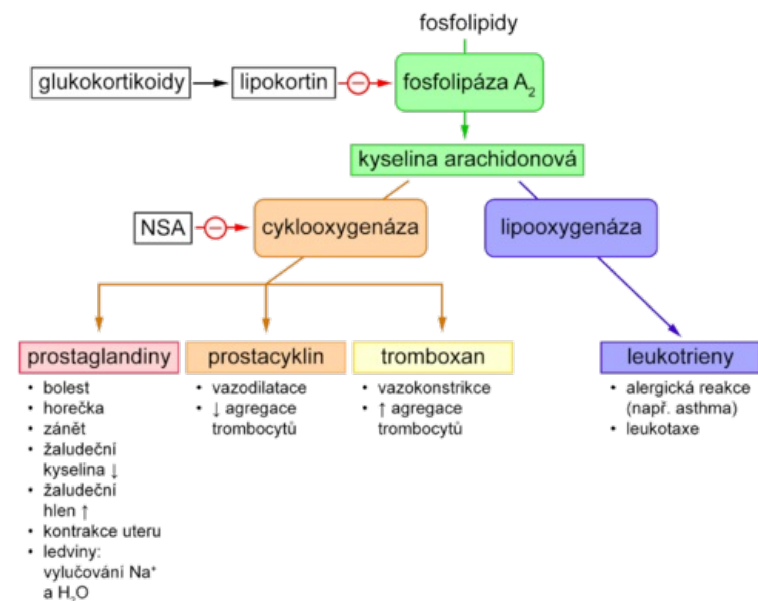
Neopioidní analgetika

Neopioidní analgetika jsou léčiva, která působí analgeticky, antipyreticky a zčásti i antiflogisticky. Jejich společnou vlastností je *ovlivnění metabolismu prostaglandinů*. Rozdíly v jejich účincích však svědčí pro přítomnost dalších mechanismů, které zůstávají dosud neobjasněné^[1].

Mechanismus účinku

Neopioidní analgetika inhibují **cyklooxygenázu (COX)**, enzym, který se podílí na syntéze prostaglandinů. Cyklooxygenáza má dva izoenzymy:

- **COX-1** (konstitutivní izoenzym) syntetizuje prostaglandiny (např. PGE_2 , PGF_2), které ovlivňují řadu fyziologických funkcí: ochrana žaludeční sliznice, zvyšování krevního průtoku v ledvinách, vylučování Na^+ , tonizace dělohy, bronchodilatace. COX-1 je významná pro syntézu **tromboxanu A₂ (TXA₂)**, produkovaného aktivovanými destičkami. TXA₂ zvyšuje jejich adhezivitu a indukuje vazokonstrikci. Inhibice COX-1 má tudíž protideštičkové účinky a působí protektivně u rizikových pacientů z hlediska rozvoje infarktu myokardu (IM) nebo iktu.
- **COX-2** (indukovaný izoenzym) se aktivuje při zánětu; vzniklé prostaglandiny senzibilizují nociceptory, podporují zánět a horečku (přenastavením termoregulačního centra v hypothalamu). COX-2 je významný pro tvorbu **prostacyklinu (PGI₂)**, jenž tlumí shlukování trombocytů a působí vazodilataci.



Metabolismus a účinky eikosanoidů

Antipyretický efekt je dán nejen přenastavením hypothalamického termoregulačního centra, ale také ovlivněním vazodilatace, resp. pocení.

Protizánětlivé účinky mají nesteroidní antiflogistika pouze ve **vyšších dávkách**, kdy inhibují syntézu prostaglandinů, chemotaxi, IL-1 uvolňovaný z makrofágů a snižují produkci volných radikálů.

Analgetické účinky se dostavují díky snížení syntézy prostaglandinů, které senzibilizují nociceptory na zánětlivé mediátory (bradykinin). Používáme je především na bolesti svalového a cévního původu, bolesti hlavy, bolesti zubů, dysmenoreu a v kombinaci s opioidy pro snížení pooperační bolesti v chirurgii. Samotné tedy působí na **bolest somatickou**, nikoliv viscerální

Antiagregační účinek vykazují jen někteří zástupci, hlavně ASA.

Vzhledem k nežádoucím účinkům způsobených inhibicí COX-1 byla snaha najít selektivní COX-2 inhibitory. Byly objeveny **koxiby** – způsobují méně vředů a krvácivých projevů, některé však zvyšují riziko tromboembolických komplikací.

Inhibice COX-1 má protideštičkový efekt. Působí ireverzibilní blokádu COX v destičkách, takže stačí dávat 1× denně nízké dávky **kyseliny acetylsalicylové (ASA)**, aby bylo dosaženo kýženého efektu. Pouze ASA působí ireverzibilní blok COX. Ten se projeví v nepřítomnosti léčebné látky v organizmu pouze u trombocytů, které nemají vlastní proteosyntetický aparát a nejsou tedy schopné si nasyntetizovat nové COX, tak jako jiné buňky. Účinek ASA u trombocytů plně odezní za 7 dní (doba života trombocytu 7–10 dní).

Při inhibici cyklooxygenázy se metabolismus kyseliny arachidonové více ubírá cestou lipooxygenázy, a dochází tudíž k vyšší produkci leukotrienů. Proto může po podání těchto léčiv dojít k vyvolání astmatického záchvatu.

Farmakokinetika

Biologická dostupnost je uspokojivá, díky dobré absorpci z GIT, podléhají enterohepatálnímu oběhu.

Stran distribuce mějme na paměti, že nesteroidní antiflogistika mají **vysokou vazbu na plazmatické bílkoviny** (CAVE: warfarin, sulfonamidy, p.o. antidiabetika). Mají taktéž dobrý průnik do tkání a tělesných tekutin (včetně synoviální tekutiny). Přestupují přes hematoencefalickou i placentární bariéru.

Lékových forem existuje celá řada. Pro celkové podání můžeme zvolit i.v., i.m., p.o. formy (tablety, kapsle, sirupy) nebo per rectum čípky. Pro lokální podání lze využít různé spreje, gely, emulgely, náplasti a krémy, u kterých je ovšem potřeba myslet na možnou fotosenzitivitu – hlavně u ketoprofenu a ibuprofenu.

Nežádoucí účinky

Jsou často výsledkem non-compliance pacienta ve smyslu "příliš často, příliš mnoho".

- Trávicí ústrojí (50 % všech nežádoucích účinků) – způsobeno sníženou syntézou PGE2 a PGI (zodpovědné za prokrvení sliznic, tvorba hlenu a inhibici sekreci HCl), což vede k projevům dyspepsie, gastroezofageálního refluxu, erozím, mikro či makro krvácení a zvýšenému riziku tvorby gastroduodenálních vředů. Se zvýšeným rizikem musíme počítat i u i u nízkých dávek ASA, protekci je podávání inhibitorů protonové pumpy.
- **Zvýšená krvácivost** (hlavně ASA) – blokádu syntézy TXA2 dojde k ireverzibilní inhibici agregace destiček (na 7-10 dní).
- Bronchokonstrikce a astmatický záchvat (hlavně ASA), alergie – vzácnější komplikace daná zvýšenou syntézou leukotrienů při blokadě cyklooxygenázové cesty.
- **Ledviny – retence tekutin a Na⁺, snížení účinku antihypertenziv**, změnou hemodynamických poměrů (prostaglandiny rovnováhou RAAS) v ledvinách může u predisponovaných jedinců dojít až k selhání ledvin. Ovšem častěji chronické podávání vede ke vzniku nefropatií.
- CNS – zmatenost, závratě, bolesti hlavy, halucinace (indometacin).
- **Krvetvorba** – zvýšené riziko krvácení v důsledku reverzibilní nebo ireverzibilní inhibice COX-1 v krevních destičkách, aplastická anémie (pyrazolony, indometacin), neutropenie (indometacin), trombocytopenie.
- Játرا – zvýšené transaminázy. U ASA CAVE na **Reyův syndrom** (dětský věk, tuková nekróza jater, edém mozku – **u dětí se při horečnatém onemocnění nesmí podávat**)


Nesteroidní antiflogistika jsou kontraindikována v posledním trimestru těhotenství (riziko předčasného uzavření ductus arteriosus)

Koxiby jsou i přes své četné výhody rizikové u pacientů s kardiovaskulárním a GIT onemocněním, kvůli zvýšení relativního rizika kardiovaskulárních příhod. Pravděpodobně kvůli selektivní inhibici tvorby endoteliálního prostacyklinu s antiagregačním a vazodilatačním účinkem bez snížení proagregačního tromboxanu v krevních destičkách.

Významné jsou **lékové interakce s kumarinovými a dalšími antikoagulans**, antidepresivy III. generace a kortikosteroidy, kdy ve všech případech **zvýšují riziko krvácení**. NSAID mají navíc silnou vazbu na bílkoviny, čímž zvyšují účinnost antidiabetik, antikoagulans a sulfonamidů. Mohou naopak snižovat účinek diuretik, ACE-inhibitorů a betablokátorů.

Analgetika – antipyretika



Paracetamol

Paracetamol  funguje asi u poloviny pacientů. Je v terapeutických dávkách vůbec nejbezpečnějším analgetikem. První volbou by měl být u geriatrických pacientů, v graviditě, či u dětí. Při intoxikaci (10–20 tablet) dochází k těžkému toxickému poškození jater. I v terapeutických dávkách totiž vzniká malé množství toxického produktu, který je likvidován navázáním SH-skupin. Při předávkování je tedy antidotem donor SH-skupin – **acetylcystein**. Paracetamol nemá protizánětlivé účinky.

Paracetamol inhibuje COX-3 v hypothalamu – účinek antipyretický i část účinku analgetického. Analgetický účinek je dále způsoben nepřímým působením na serotoninové receptory 5-HT₃ v míše.




Pozn.: Paracetamol se v Americe jmenuje *acetaminophen*.

Metamizol

Metamizol  je levné a účinné analgetikum, jehož hlavní výhoda spočívá v nižším dráždění GIT (lze využít i při peptickém vředu) a spasmolytickém účinku. Je často užíván v některých zemích, v jiných (např. v ČR) však méně, kvůli obavám z agranulocytózy, která se ale vyskytuje velmi zřídka (< 1:10 000). Objeví-li se, má pacient bolesti v krku a teploty. Je potřeba vyšetřit krevní obraz. Po vysazení léku se obvykle stav sám upraví. Metamizol je součástí  Algifenu. Kromě klasických účinků charakteristických pro NSA působí také spasmolyticky.^[2]

Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika (NSA) mají účinky analgetické, antipyretické a protizánětlivé. Jsou výhodné, protože **umí potlačit bolest různé etiologie** – zánětlivou, viscerální, migrenózní i neuralgie. Na trhu je dostupné široké spektrum lékových forem od tablet, přes sirupy, gely, náplasti a čípky. Dle afinity ke COX-1/COX-2 se rozdělují na:

- **neselektivní** (smíšená – inhibice obou izoform) – je jich mnoho, jsou riziková z hlediska poškození GIT, např. **ibuprofen** , **diklofenak** , oxikamy
- **preferenční** (inhibují zejména COX-2) – např. **nimesulid**  (hepatotoxický, kontraindikovaný u jiných



Paracetamol k i.v. podání



Paralen®, paracetamol pro perorální podání

- paterních onemocnění^[3]), **meloxicam**,
▪ **selektivní** (koxiby) – např. **celecoxib**, **parecoxib**

Hlavní látky

Kyselina acetylsalicylová (ASA, KAS) má protidestičkové účinky, podává se v malých dávkách preventivně u IM, cévních mozkových příhod; jako analgetikum a antipyretikum už se tolik nepoužívá. Vstřebává se v žaludku, proto je nástup účinku velmi rychlý. Je kontraindikována u dětí při virovém onemocnění (chřipka, varicella) kvůli riziku vzniku **Reyova syndromu** – zvracení, útlum CNS, těžké poškození jater (hepatocerebrální syndrom). Je lépe podat paracetamol nebo ibuprofen. Další kontraindikací je třetí trimestr těhotenství, kdy může způsobit uzávěr ductus arteriosus Botalli plodu. Z lékových interakcí je důležitý blok účinku urikosurik, v důsledku čehož dochází k hromadění k. močové, proto by se ASA pacientům s touto terapií neměla podávat.

Ibuprofen patří mezi nejčastěji předepisovaná antirevmatika. Vzhledem ke vstřebávání ve střevě má pomalejší nástup než ASA. Je alternativou paracetamolu pro horečnaté stavy u dětí.

Piroxikam patří mezi *oxikamy*. Všechny léky této skupiny mají pomalejší nástup, nehodí se proto pro terapii akutní bolesti. Naopak, díky dlouhému poločasu, jsou výborné při **bolesti chronické**, kdy je možné je podávat pouze v jedné denní dávce.

Diklofenak má v dávce 50 mg srovnatelný účinek s 200 mg ibuprofenu. Vstřebává se ve střevě a jeho nedostatkem je významný first pass effect. K dispozici jsou formy s rychlým nástupem i varianty retardované – s postupným uvolňováním.

Celecoxib se řadí mezi *koxiby*. Koxiby selektivně inhibují COX-2, mají proto méně GIT nežádoucích účinků a indikujeme je zejména u jedinců s již vzniklou gastro- nebo enteropatií při používání NSA. Profitovat z nich mohou také pacienti s vředovou chorobou. V těle jejich metabolismus probíhá přes **cytochrom P450 C29**.



500mg/ml
metamizolu v ampuli

Odkazy

Související články

- Analgetika
- Prostaglandiny
- Opioidní analgetika

Zdroj

- LINCOVÁ, D a H FARGHALI, et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2007. 0 s. ISBN 80-246-0538-4.
- JAN, Švihovec a Kolektiv KOLEKTIV. *Farmakologie*. 1. vydání. Grada Publishing a.s., 2018. 1008 s. s. 304-308. ISBN 9788024755588.

Reference

1. LÜLLMANN, Heinz, et al. *Farmakologie a toxikologie*. 2. české vydání. Praha : Grada, 2004. 725 s. Kapitola 11.4
Analgetika-antipyretika a nesteroidní antiflogistika. ISBN 80-247-0836-1.
2. KÖTTER, Thomas, Bruno R. DA COSTA a Margrit FÄSSLER. Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2015, roč. 4, vol. 10, s. e0122918, ISSN 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0122918 (<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0122918>).
3. SPC O LIEKU AULIN,. *SPC - AULIN* [online]. [cit. 2017-01-12].
<<https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0012895&tab=texts>>.



Ibalgin® 400 mg tbl., ibuprofen pro perorální podání



Dolmina®, diklofenak pro injekční podání