

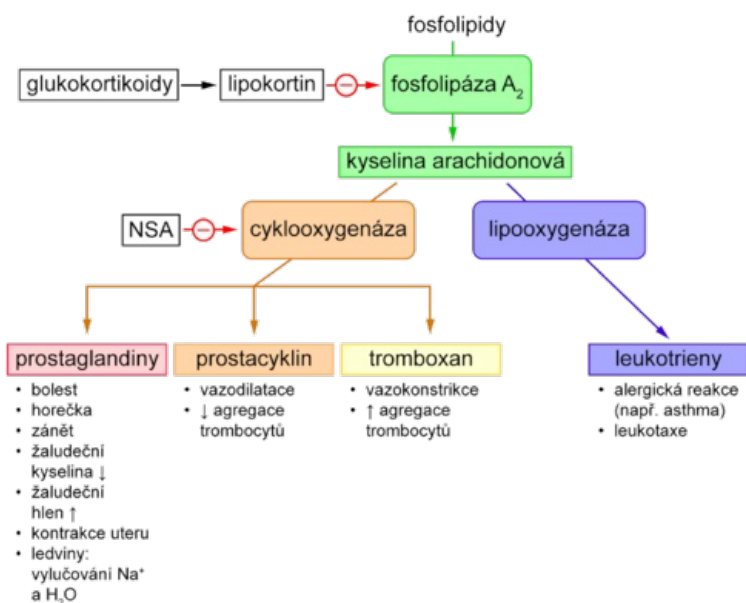
# Neopioidní analgetika

**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<sup>[1]</sup>.

## 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<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>), které ovlivňují řadu fyziologických funkcí: ochrana žaludeční sliznice, zvyšování krevního průtoku v ledvinách, vylučování Na<sup>+</sup>, tonizace dělohy, bronchodilatace. COX-1 je významná pro syntézu **tromboxanu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)**, produkovaného aktivovanými destičkami. TXA<sub>2</sub> 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 (PGI<sub>2</sub>)**, 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 dostávají 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 **vyšší 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 nízkých dávek ASA, protekci je podávání inhibitorů protonové pumpy.
- **Zvýšená krvácivost** (hlavně ASA) – blokádou 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 blokádě cyklooxygenázové cesty.
- **Ledviny – retence tekutin a Na<sup>+</sup>, 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-HT<sub>3</sub> 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.<sup>[2]</sup>

## Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika (NSA) mají účinky analgetické, antipyretické a protizánětlivé. Jsou výhodné, protože **umí potlačit bolest různé etiologie** – zánětlivou, viscerální, migrenózní i neuralgii. 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

jaterních onemocnění<sup>[3]</sup>), **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%2Fjournal.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