

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

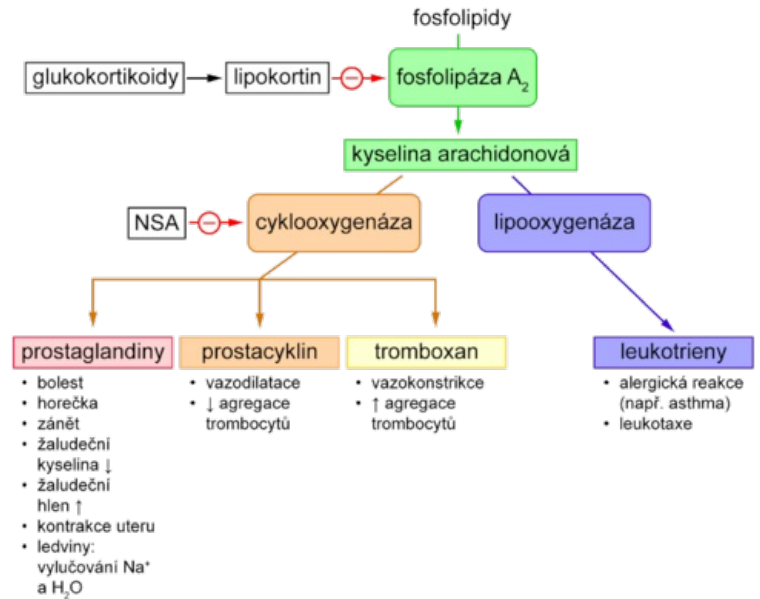
Neopioidní analgetika inhibují **cyklooxygenázu (COX)**, enzym, který se podílí na syntéze prostaglandinů. Cyklooxygenáza má dva izoenzymy:

- **COX-1** (konstitutivní izoenzym) syntetizuje prostaglandiny (např. PGE₂, PGF₂), které ovlivňují řadu fyziologických funkcí: ochrana žaludeční sliznice, zvyšování krevního průtoku v ledvinách, vylučování Na⁺, tonizace dělohy. 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 nocisenzory, podporují zánět a horečku. COX-2 je významný pro tvorbu **prostacyklinu (PGI₂)**, jenž tlumí shlukování trombocytů a působí vazodilataci.

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.



Metabolismus a účinky eikosanoidů

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 a laktaci, 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 užívané 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]



Paracetamol k i.v. podání

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 jaterních onemocnění^[3]), **meloxikam** ,
- **selektivní** (koxiby) - např. **celekoxib** , **parekoxib**

Nežádoucí účinky

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

- časté (> 10 %) - epigastrické obtíže (pyróza, dyspepsie), spíše u neselektivních (dáno ovlivněním COX-1, která působí na tvorbu protektivních faktorů žaludeční sliznice);
- občasné (1-10 %) - alergické reakce, exantém, kopřivka, u ASA krvácivost (epistaxe, modřiny);
- vzácné (0,1-1 %) - alergické reakce (astma, anafylaktoidní reakce → podat adrenalin);
- velmi vzácné (< 0,1 %) - krvácení do GIT; riziko se zvyšuje s věkem → pozor u seniorů: podat navíc gastroprotektivní lék nebo zvolit opioidní analgetikum.

Interakce

- protisrážlivé léky (warfarin) zvyšují riziko krvácení;
- SSRI (antidepresiva) - zvyšují riziko krvácení;
- lithium - NSA mohou snížit jeho vylučování;
- metotrexát - snížená eliminace;
- antihypertenziva - snížení účinku;
- kompetice s léky ve vazbě na plazmatické bílkoviny = zvýšení účinku perorálních antidiabetik a sulfonamidů.

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.



Paralen®, paracetamol pro perorální podání

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 poločas, 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 metamizol 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]. <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0012895&tab=texts>>.



Ibalgin® 400 mg tbl., ibuprofen pro perorální podání



Dolmina®, diklofenak pro injekční podání