

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE

Vybrané kapitoly z farmakológie

FARMAKOTERAPIA BOLESTI

Vysokoškolské skriptá

Soňa Fraňová, Martina Šutovská

Martin 2014

Ústav farmakológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Univerzita Komenského v Bratislave

Vydavateľ: Univerzita Komenského v Bratislave
Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Recenzenti: Prof. MVDr. Ján Mojžiš, DrSc.
Prof. PharmDr. Ján Kyselovič, PhD.

Doc. RNDr. Soňa Fraňová, PhD.
Doc. MUDr. Martina Šutovská, PhD.

Vydanie: Prvé

ISBN 978-80-89544-78-3

čiarový kód EAN 9788089544783

Predhovor

Bolesť je jedným z najčastejších symptómov ochorenia a zároveň najčastejšou príčinou, ktorá núti človeka vyhľadať lekársku pomoc. Aj napriek výskumu v oblasti algeziológie, neurológie, fyziológie, farmakológie a ďalších vedných odvetví študujúcich bolesť nepodarilo sa odpovedať na všetky otázky patofyziológie a terapie bolesti.

Skriptá sú určené predovšetkým študentom pregraduálneho a postgraduálneho štúdia na lekárskech a farmaceutických fakultách. Poskytujú základné informácie o farmakoterapii bolesti.

Úvodné kapitoly sú zamerané na stručnú charakteristiku patofyziológie bolesti, kategorizáciu bolesti podľa neurofyziologického aj klinického hľadiska. Rozsiahle kapitoly sú venované zástupcom zo skupiny opioidných a neopoidných analgetík, mechanizmom ich účinku, indikáciám, kontraindikáciám, nežiaducim účinkom, interakciám, základným farmakokinetickým parametrom, symptómom a základným postupom pri liečbe otráv.

Kapitola, ktorá sa venuje klinickej farmakológii bolesti sa orientuje na základné pravidlá racionálnej farmakoterapie, postupom na hodnotenie bolesti používanými v klinickej praxi, farmakoterapii bežnej akútnej bolesti a najčastejších typov chronickej bolesti, neuropatickej a nádorovej. Posledné kapitoly sa orientujú na používanie analgetík v pediatrii a podávanie analgetík počas gravidity.

ZOZNAM SKRATIEK

| | |
|-----------------------|---|
| 6MNA | 6-metoxy-2-naftyloctová kyselina |
| ACTH | adrenokortikotropný hormón |
| ADH | antidiuretický hormón |
| ALT | alanín-aminotransferáza |
| ASA | acetylsalicylová kyselina |
| AST | aspartát-aminotransferáza |
| ATP | adenozín-trifosfát |
| c-AMP | cyklický adenosín-monofosfát |
| CB1 | kanabinoidný receptor |
| CGRP | peptid uvoľňujúci gén pre kalcitonín |
| COX | cyklooxygenáza |
| CRH | hormón uvoľňujúci kortikotropín |
| CYP | cytochróm P450 |
| DAG | diacylglycerol |
| DOP | opioidný receptor delta |
| FSH | folikuli-stimulujúci hormón |
| GABA | gaba-amino maslová kyselina |
| Gly | glycín |
| GM-CSF | faktor stimulujúci rast kolónií granulocytov makrofágov |
| GnRH | hormón uvoľňujúci gonadotropíny |
| GSH | glutatión peroxidáza |
| H receptor | histamínový receptor |
| IASP | medzinárodná asociácia pre štúdium bolesti |
| ICAM-1 | intracelulárny adhezívny faktor-1 |
| IL | interleukín |
| IP₃ | inozitoltrifosfát |
| KOP | opioidný receptor kapa |
| LAAM | levo-alfa-acetyl metadón |
| Leu | leucín |
| LH | luteinizačný hormón |
| 5-LOX | 5-lipoxygenáza |
| LT | leukotrién |

| | |
|--------------------------------|---|
| MAO | monoaminoxidáza |
| Met | metionín |
| MMPQ | McGill-Melzackov dotazník bolesti |
| MOP | opioidný receptor m |
| MPQ | McGillov dotazník bolesti |
| NAPQI | N-acetyl-p-benzochinón-imínu |
| NGF | nervový rastový faktor |
| NMDA | N-metyl-D-aspartát |
| NOP | neopioidný receptor |
| NSAid | nesteroidné protizápalové liečivá |
| ORL-1 | receptor podobný opioidom |
| PAF | faktor aktivujúci trombocyty |
| PCA | analgézia kontrolovaná pacientom |
| PG | prostaglandín |
| Phe | fenylalanín |
| PHN | post-herpetická neuralgia |
| PKA | proteínkináza A |
| PKC | proteínkináza C |
| PLC | fosfolipáza C |
| PMNL | polymorfonukleárny leukocyt |
| POMC | prepro-opiomelanokortín |
| SNRI | inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu |
| SSRI | selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu |
| TCA | tricyklické antidepresíva |
| TENS | transkutánná elektrická nervová stimulácia |
| TNF | faktor nekrotizujúci nádory |
| TRPV1 | vaniloidný receptor 1 |
| TX | tromboxán |
| Tyr | tyrozín |
| VAS | vizuálna analógová stupnica |
| VCAM-1 | vaskulárna adhezívna molekula |
| VEGF | vaskulárny endoteliálny rastový faktor |
| α-MSH | hormón stimulujúci melanocyty |
| β-LPH | lipotropín beta |

| OBSAH | strana |
|--|--------|
| Predhovor | 3 |
| Zoznam skratiek | 4 |
| 1. Definícia bolesti | 10 |
| 1.1 Dráha bolesti | 11 |
| 2. Klasifikácia bolesti | 14 |
| 2.1 Akútna a chronická bolesť | 14 |
| 2.2. Bolesť - patofyziologické mechanizmy jej vzniku | 15 |
| 2.2.1 Nociceptívna bolesť | 15 |
| 2.2.2 Neuropatická bolesť | 16 |
| 3. Klinická klasifikácia bolesti | 18 |
| 3.1 Malígna a nemalígna bolesť | 18 |
| 3.2 Nádorová bolesť | 18 |
| 3.3 Viscerálna bolesť | 19 |
| 3.4 Psychogénna bolesť | 21 |
| 3.5 Svalová bolesť | 21 |
| 3.6 Centrálna bolesť | 21 |
| 4. Liečba bolesti | 22 |
| 4.1 Analgetiká | 22 |
| 4.2 Opioidné analgetiká | 24 |
| 4.2.1 História | 24 |
| 4.2.2 Endogénne opioidy | 25 |
| 4.2.3 Opioidné receptory | 27 |
| 4.3 Opioidné analgetiká v klinickej praxi | 30 |
| 4.3.1 Klasifikácia opioidných analgetík | 30 |
| 4.3.2 Účinky agonistov mí opioidných receptorov | 32 |
| 4.3.3 Závislosť a abstinenčný syndróm | 37 |
| 4.3.4 Účinky agonistov-antagonistov | 38 |
| 4.4 Prehľad klinicky využívaných analgetík | 39 |
| 4.4.1 Silné agonisty | 39 |
| 4.4.1.1 morfín | 39 |
| 4.4.1.2 hydromorfón | 41 |
| 4.4.1.3 sufentanyl | 42 |

| | |
|---|----|
| 4.4.1.4 fentanyl | 43 |
| 4.4.1.5 metadón | 45 |
| 4.4.2 Stredne účinné agonisty | 47 |
| 4.4.2.1 dihydrokodeín | 47 |
| 4.4.2.2 oxykodón | 48 |
| 4.4.3 Agonisty-antagonisty | 49 |
| 4.4.3.1 pentazocín | 49 |
| 4.4.3.2 nalbufín | 50 |
| 4.4.4 Parciálne agonisty | 51 |
| 4.4.4.1 buprenorfín | 51 |
| 4.4.5 Atypické opioidné analgetiká | 53 |
| 4.4.5.1 tramadol | 53 |
| 4.4.5.2 tapentadol | 56 |
| 4.5 Kontraindikácie opioidných analgetík | 57 |
| 4.6 Interakcie opioidných analgetík | 57 |
| 4.7 Nežiaduce účinky opioidných analgetík a ich minimalizácia | 58 |
| 4.8 Antagonisty opioidných receptorov | 62 |
| 4.8.1 naloxón | 62 |
| 4.8.2 naltrexón | 65 |
| 4.8.3 metylnaltrexón | 65 |
| 4.9 Liečba akútnej otravy opioidnými analgetikami | 66 |
| 4.9.1 Farmakokinetické parametre ovplyvňujúce otravu | 66 |
| 4.9.2 Prejavy otravy | 66 |
| 4.9.3 Liečba otravy | 68 |
| 4.10 Ukončenie liečby opioidným analgetikom | 69 |
| 4.11 Liečba závislosti na opioidných analgetikách | 70 |
| 5. Neopiodné analgetiká | 72 |
| 5.1 Klasifikácia neopiodných analgetík | 72 |
| 5.2 Nesteroidné protizápalové liečivá (NSAiD) | 72 |
| 5.2.1 História NSAiD | 72 |
| 5.2.2 Mechanizmus účinku NSAiD | 73 |
| 5.2.3 Rozdelenie NSAiD | 74 |
| 5.2.4 Neselektívne inhibítory COX | 76 |
| 5.2.4.1 Účinky neselektívnych NSAiD | 76 |

| | |
|---|-----|
| 5.2.4.2 Indikácie neselektívnych NSAiD | 78 |
| 5.2.4.3 Nežiaduce účinky neselektívnych NSAiD | 79 |
| 5.2.4.4 Liekové interakcie neselektívnych NSAiD | 81 |
| 5.2.4.5 Kontraindikácie neselektívnych NSAiD | 82 |
| 5.2.4.6 Salicyláty | 83 |
| 5.2.4.6a kyselina acetylsalicylová | 83 |
| 5.2.4.7 Deriváty kyseliny propiónovej | 84 |
| 5.2.4.7a ibuprofén | 84 |
| 5.2.4.7b naproxén | 86 |
| 5.2.4.7c flurbiprofén | 86 |
| 5.2.4.7d tiaprofén | 87 |
| 5.2.4.8 Deriváty kyseliny octovej | 88 |
| 5.2.4.8a indometacín | 88 |
| 5.2.4.8b diklofenak | 88 |
| 5.2.4.9 Oxikamy | 90 |
| 5.2.4.9a piroxikam | 90 |
| 5.2.4.9b lornoxikam | 91 |
| 5.2.5 Preferenčné inhibítory COX | 92 |
| 5.2.5.1 nimesulid | 92 |
| 5.2.5.2 meloxikam | 93 |
| 5.2.5.3 nabumetón | 94 |
| 5.2.6 Selektívne inhibítory COX | 95 |
| 5.2.7 Liečba otravy NSAiD | 96 |
| 5.2.7.1 Otrava ASA | 96 |
| 5.2.7.2 Otravy ďalšími derivátmi NSAiD | 99 |
| 5.3 Analgetiká-antipyretiká | 101 |
| 5.3.1 paracetamol | 101 |
| 5.3.2 Otrava paracetamolom | 104 |
| 5.3.3 metamizol | 108 |
| 5.3.4 flupirtín | 111 |
| 5.4 Kombinácie neopioidných analgetík | 113 |
| 6. Klinická farmakológia bolesti | 114 |
| 6.1 Hodnotenie intenzity bolesti | 114 |
| 6.2 Zásady liečby bolesti | 117 |

| | |
|---|-----|
| 6.3 Spôsoby podávania analgetík | 119 |
| 6.4 Farmakoterapia akútnej, pooperačnej, traumatickej bolesti | 120 |
| 6.5 Liečba neuropatickej bolesti | 122 |
| 6.6 Liečba nádorovej bolesti | 128 |
| 6.7 Analgetiká v pediatrii | 133 |
| 6.8 Podávanie analgetík v gravidite a počas laktácie | 136 |
| 7. Literatúra | 140 |

1. DEFINÍCIA BOLESTI

Bolesť je najčastejším symptómom ochorení rôznej etiológie a zároveň najčastejšou príčinou, ktorá prinúti človeka vyhľadať lekársku pomoc. Aj napriek výskumu v oblasti algeziológie, neurológie, fyziológie, farmakológie a ďalších vedných odvetví študujúcich bolesť nepodarilo sa odpovedať na všetky otázky patofyziológie a terapie bolesti.

Bolesť je obranným mechanizmom organizmu, ktorý hlási patologické zmeny a ich lokalizáciu. Podľa IASP (The International Association for the Study of Pain) je definícia bolesti nasledovná: Bolesť je nepríjemný pocit alebo -emocionálny zážitok spojený s aktuálnym alebo potenciálnym poškodením tkaniva.

Cieľom terapie je nielen manažovať samotnú bolesť a poskytnúť pacientovi úľavu od bolesti, ale aj lokalizovať a liečiť jej príčinu.

Vnímanie bolesti má individuálny charakter a je modifikované genetickou predispozíciou, kultúrnym a sociálnym prostredím, vekom, pohlavím (napr. opioidy pôsobia u žien menej na bolesť, ale viac u nich zhoršujú epizodickú pamäť) a predchádzajúcou skúsenosťou s bolesťou.

Vnímanie bolesti má tri dimenzie:

1. senzitivno - diskriminačnú
2. afektívno - motivačnú
3. uvedomelo - hodnotiacu

Senzitivno - diskriminačná dimenzia bolesti predstavuje lokalizáciu bolestivého podnetu a podieľa sa na rozlíšení jeho intenzity a kvality. Uvedený rozmer bolesti je definovaný schopnosťou pacienta lokalizovať miesto bolesti, jej šírenie, intenzitu a kvalitu. Motivačno - afektívny rozmer bolesti vychádza zo skúsenosti človeka s bolesťou.

Prah bolesti - je definovaný intenzitou podnetu, ktorý vedie ku vnímaniu bolesti. Je determinovaný morfológickými a funkčnými vlastnosťami organizmu. Prah bolesti je hranica, ktorá určuje, kedy je podnet vnímaný ako bolestivý. Bolesť môže byť vnímaná

v mieste jej vzniku a zároveň intenzívna bolesť v určitej lokalite môže viesť k zvýšeniu prahu bolesti v inej lokalite. Prah bolesti má individuálny rozmer.

Nocicepcia - predstavuje proces spracovania bolesti, od jej vnímania a spracovania receptorom bolesti (nociceptorom), cez prenos aferentnými nervovými vláknami (transdukcia), až po spracovanie vo vyšších centrách CNS (transmisia).

Hyperalgézia - je charakterizovaná ako zvýšená citlivosť určitej oblasti na bolestivý podnet. Môže byť spôsobená znížením prahu dráždivosti nociceptorov a nadmernou intenzitou stimulu v poškodenom tkanive (tzv. primárna hyperalgézia), alebo zvýšenou aktivitou aferentných nervových vlákien a oblasti obklopujúcej poškodené miesto (tzv. sekundárna hyperalgézia).

Tolerancia bolesti - je definovaná trvaním a intenzitou bolestivého podnetu, ktorú je jednotlivец schopný tolerovať bez vzniku výrazných fyzických a psychických komplikácií. Tolerancia bolesti je ovplyvňovaná rôznymi faktormi. Znižuje sa pri opakovaných záchvatoch akútnej bolesti, zmenami v psychickom stave pacienta ako sú úzkosť, strach, depresie, nespavosť atď. Naopak, tolerancia bolesti sa zvyšuje liečbou analgetikami, opakovanou fyzickou aktivitou, príjmom alkoholu, pri hypnóze alebo ovplyvnením psychického stavu (napr. u veriacich osôb). Tolerancia bolesti sa v priebehu života mení, v detskom veku je nižšia a v starobe sa zvyšuje.

1.1 Dráha bolesti

Dráha bolesti je trojneurónová aferentná dráha, ktorá vedie od periférie až do somatosenzorickej oblasti mozgovej kôry a asociačných kôrových oblastí. V priebehu projekcie bolestivého stimulu sa dráha prepája do ďalších oblastí mozgu, ktoré sú zodpovedné za aktiváciu sympatiku, parasympatiku a motorických reakcií. Preto bolestivé stimuly môžu vyvolať výskyt rôznych atypických pocitov a symptómov.

Nocicepcia je proces, ktorý zahŕňa vznik a prenos signálov od receptorov bolesti, ich projekciu nervovými vláknami do mozgu a spracovanie centrálnym nervovým systémom. Samotná bolesť je výsledkom spracovania bolestivého stimulu v centrálnom nervovom systéme.

Na úrovni prvého neurónu sa prenáša bolestivý podnet od nociceptora do zadných rohov miechy.

Nociceptory sú periférne voľné zakončenia primárnych senzorických neurónov (A δ vlákien a C-vlákien) zodpovedné za percepciu bolesti alebo nešpecifické receptory, ktoré reagujú na bolestivé podnety iba za určitých okolností (Paciniho, Ruffiniho a Krauseho telieska). Nociceptory sú uložené v periférnych tkanivách (koža, svaly, kĺby, šľachy, fascie atď.) alebo vo vnútorných orgánoch, ale aj na vyšších úrovniach centrálného nervového systému.

Z hľadiska percepcie bolesti a vnímania mechanického a chemického stimulu sú najdôležitejšie vysoko-prahové receptory voľných nervových zakončení A δ vlákien a C-vlákien.

Voľné nemyelinizované zakončenia C-vlákien sú polymodálne nociceptory, ktoré nemajú spontánnu aktivitu. Uvedené nervové zakončenia sú dráždené hlavne chemickým stimulom a sú zodpovedné za vnímanie väčšiny (približne 95%) nociceptívnych impulzov. Ich aktiváciou vzniká najčastejšie tupá, difúzna, ťažko lokalizovateľná, niekedy pálivá bolesť. Je sprevádzaná silnou autonómnou reflexnou reakciou (potenie, vazokonstrikcia-vazodilatácia, zmeny TK a frekvencie srdca, nauzea a vracanie) a intenzívnou psychickou reakciou, tzv. druhou bolesťou.

Nociceptory myelinizovaných A δ nervových vlákien sú stimulované hlavne intenzívnym mechanickým podnetom. Typickou vlastnosťou je relatívne vysoký prah podráždenia. Aktiváciou myelinizovaných nervových vlákien vzniká ostrá, bodavá, dobre lokalizovateľná, akútna, tzv. prvá bolesť. Najdôležitejšími mediátormi a faktormi, ktoré priamo depolarizujú nervové vlákna alebo nepriamo zvyšujú aktivitu nociceptorov ich senzibilizáciou a znížením prahu dráždivosti sú:

- o bradykinín, ktorý vzniká pri poškodení tkaniva a stimuluje tvorbu prostaglandínov, zápalových cytokínov, chemokínov, tvorbu a uvoľňovanie tachykinínov (substancie P, neurokinínu A, neurokinínu B a CGRP)
- o serotonín, ktorý je uvoľňovaný z trombocytov
- o histamín vyplavovaný z aktivovaných mastocytov
- o zmeny hladín K⁺, H⁺ a aktivity proteolytických enzýmov, ktoré vznikajú pri poškodení tkaniva
- o eikozanoidy (prostaglandíny, leukotriény), ktoré vznikajú pri zápale a poškodení tkaniva
- o cytokíny a chemokíny vznikajúce pri zápale a poškodení tkaniva
- o nadmerná mechanická záťaž pri distenzii svalov a dutých orgánov
- o zmeny hladín kyseliny mliečnej.

Nociceptívne vlákna prvého neurónu vstupujú do superficiálnej časti zadných rohov miechy, kde stúpajú a klesajú o niekoľko segmentov a vytvárajú synapsie s neurónmi zadných rohov miechy. Od zadných rohov miechy sa prepájajú na α motoneuróny v predných rohoch miechy a tým vzniká reflexná motorická odpoveď na bolestivý stimul.

Nociceptívne aferentné vlákna sú v zadných rohoch miechy priamo alebo nepriamo spojené s projekčnými neurónmi, ktoré regulujú prenos senzorickej informácie do mozgu. Uvedený proces prebieha pomocou koordinácie excitačných interneurónov, ktoré facilitujú prenos senzorickej informácie a inhibičných interneurónov, ktoré inhibujú prenos nociceptívnych informácií do vyšších centier CNS.

V zadných rohoch miechy je nociceptívna informácia prenášaná z A δ vlákien a C-vlákien pomocou regulačných neurotransmiterov (glutamátu, substancie P, GABA). V súčasnosti je v danej oblasti v najvyššej miere objasnená funkcia glutamátu a jeho pôsobenie na postsynaptické glutamátové receptory neurónov, ionotropné (NMDA, AMPA, kainátové) aj metabotropné (GluR) podtypy.

Ďalším dôležitým neurotransmitterom, ktorý sa podieľa na prenose nociceptívnych stimulov z aferentných vlákien v zadných rohoch miechy je neuropeptid zo skupiny tachykinínov - substancia P, ktorá prispieva k aktivácii ascendentných spinotalamických dráh. V uvedenej oblasti zohrávajú úlohu aj inhibičné neurotransmitery, napr. GABA, alebo enkefalíny, ktoré presynapticky znižujú uvoľňovanie substancie P.

Druhý neurón začína v zadných rohoch miechy a prenáša nervové vzruchy do vyšších centier. Rýchly prenos vzruchov prebieha cez tractus spinothalamicus do ventrálnej posterolaterálnej časti talamu. Týmto spôsobom sa prenáša ostrá, bodavá bolesť, ktorá vzniká dráždením A δ vlákien. Uvedená dráha vedie informácie nielen o bolesti, ale aj o teple, chlade a dotykových vnemoch.

Vývojovo staršia je dráha tractus spinoreticulothalamicus, ktorá je zodpovedná za prenos tupej, ťažko lokalizovateľnej bolesti do retikulárnej formácie v predĺženej mieche a odtiaľ do talamu. Spoje do limbického systému tractus spinoparabrachioamygdalaris a tractus spinoparabrachiohypothalamicus ovplyvňujú emočnú zložku bolesti.

Tretí neurón je zodpovedný za prepojenie talamu do somatosenzorickej kôry a asociačných oblastí mozgovej kôry.

2. KLASIFIKÁCIA BOLESTI

Bolesť môžeme deliť podľa rôznych hľadísk. Najjednoduchším, základným kritériom je delenie bolesti na prirodzenú a neprirodzenú. Prirodzená bolesť je bolesť sprevádzajúca fyziologické procesy počas vývoja organizmu, napr. bolesť detí pri prerezávaní zubov, rast kostí, pôrodná bolesť a pod. Všetky ostatné bolesti vznikajúce počas rôznych ochorení a poškodení organizmu môžeme zaradiť k neprirodzeným. Ďalšími hľadiskami kategorizácie bolesti je doba trvania (akútna, chronická), etiológia (nádorová, nenádorová) alebo patofyziológia bolesti (nociceptívna, neuropatická, psychogénna). Zriedkavejšie sa používa delenie podľa intenzity bolesti na malígnu a nemalígnu bolesť.

2.1 Akútna a chronická bolesť

Akútna bolesť je bolesť, ktorá trvá krátko a zvyčajne má ľahko identifikovateľnú príčinu. Akútna bolesť slúži ako varovný signál poškodenia organizmu, je to bežná, fyziologická reakcia na nepriaznivý alebo škodlivý stimul. Upozorňuje na poškodenie tkanív, má väčšinou známu príčinu, po odznení pôsobenia noxy a zhojenia poškodeného tkaniva zaniká. Akútna bolesť je často sprevádzaná zvýšenou aktivitou autonómneho nervového systému (mydriáza, tachykardia, potenie). Zvyčajne akútna bolesť dobre reaguje na podanie analgetík a preto je takáto bolesť iba dočasná.

O chronickej bolesti hovoríme vtedy, ak trvá dlhšie ako 1-3 mesiace. V mnohých prípadoch je bolesť varovným signálom závažného ochorenia alebo poškodenia organizmu. Na jej dlhodobom pretrvávaní sa podieľajú komplexné, nervové mechanizmy (periférny, centrálny nervový systém). Niekedy dochádza k manifestácii chronickej bolesti aj po odstránení príčiny jej vzniku. Vnímanie bolesti môže byť dokonca úplne nezávislé na originálnom stimule. V uvedených prípadoch bolesť stráca svoj ochranný charakter, zaťažuje pacienta, dostáva sa do opakujúceho cyklu, v ktorom neliečený stimul bolesti spôsobuje ďalšie reakcie. Chronický typ bolesti je ťažšie manažovať. V mnohých prípadoch je nutné zvýšiť analgetický účinok farmakoterapie kombináciou analgetík s adjuvantnými liečivami (antidepresíva, anxiolytiká, lokálne anestetiká, fyzioterapia atď.). Ak počas liečby chronickej bolesti dochádza k náhlemu zhoršeniu a nástupu akútnej bolesti, hovoríme o tzv. prelomovej bolesti.

Tab. 1 Symptómy a komplikácie sprevádzajúce akútnu a chronickú bolesť

| Symptómy | |
|------------------|-------------------------|
| Akútna bolesť | Chronická bolesť |
| Potenie | Nechutenstvo |
| Tachykardia | Zápcha |
| Tachypnoe | Poruchy libida |
| Vazokonstrikcia | Poruchy spánku |
| Mydriáza | Depresia |
| Stimulácia GIT-u | Sociálna izolácia |
| Retencia moča | Strata zamestnania |
| Katabolizmus | Zhoršená kvalita života |
| Hyperglykémia | Zmeny osobnosti |
| | Riziko suicídia |

2.2 Bolesť - patofyziologické mechanizmy jej vzniku

Podľa neurofyziologického a patofyziologického hľadiska rozlišujeme tri druhy bolesti: nociceptívnu, neuropatickú a psychogénnu. V mnohých prípadoch je bolesť kombináciou rôznych mechanizmov neuropatickej alebo nociceptívnej etiológie.

2.2.1 Nociceptívna bolesť

Nociceptívna bolesť vzniká stimuláciou nociceptorov v tkanivách organizmu noxami rôzneho pôvodu. Nociceptory sú voľné zakončenia nervových vlákien: nemyelinizovaných C vlákien alebo zakončení A δ vlákien. Aktivita nociceptora sa zvyšuje jeho dráždením depolarizáciou (bradykinínom, serotonínom, tachykinínmi, zmenami hladín iónov, ATP atď.) alebo nepriamo senzibilizáciou nociceptora (PG, cytokíny, chemokíny), ktorá sa prejaví znížením prahu jeho aktivácie, zvýšením intenzity odpovede na stimul a zvýšením spontánnej aktivity nociceptora. Často je uvedený typ bolesti označovaný aj ako „zápalová bolesť“.

Podľa lokalizácie nociceptorov sa bolesť delí na somatickú a viscerálnu. V prípade somatickej bolesti sú somatické nociceptory lokalizované na povrchu slizníc a kože (označované ako povrchové), alebo vo svaloch, šľachách a kostiach (označované ako hlboké). Z uvedeného dôvodu sa delí somatická bolesť na superficiálnu a hlbokú. Somatická bolesť reaguje na podanie analgetík a ďalšie antinociceptívne postupy liečby. Viscerálne nociceptory sa nachádzajú vo viscerálnych orgánoch a uvedená bolesť je ťažšie zvládnuteľná klasickou, analgetickou terapiou.

2.2.2 Neuropatická bolesť

Neuropatická bolesť je spôsobená léziami alebo dysfunkciou nervového systému. Je definovaná ako bolesť, ktorej príčinou je primárne poškodenie, dysfunkcia periférneho alebo centrálného nervového systému (IASP). Výskyt neuropatickej bolesti sa v populácii zvyšuje. Môže byť sprievodným javom mnohých ochorení (bolesti chrbta, diabetes mellitus, postherpetická neuralgia, nádorové ochorenia, HIV atď.). Často je však príčina vzniku neznáma. Neuropatická bolesť je rezistentná na podanie klasických analgetík a vyžaduje intenzívnu adjuvantnú liečbu (antikonvulzíva, lokálne anestetiká, antidepresíva atď.).

Patomechanizmus vzniku a význam neuropatickej bolesti pri obrane organizmu proti patologickým noxám nie je úplne objasnený. Mechanizmus vzniku je multifaktoriálny a zahŕňa periférne aj centrálné mechanizmy. Abnormálne somatosenzorické procesy sú vyvolané v periférnom nervovom systéme (periférna sensitizácia) alebo CNS (centrálna senzitivizácia) čiastočným poškodením, úplným zničením periférneho nervu, časti CNS (kompresia, zápal, infiltrácia tumorom) alebo iatrogénnym poškodením (rádioterapiou, chemoterapiou, chirurgickým zákrokom). Výsledkom je obmedzenie, úplná eliminácia alebo abnormálny prenosu signálu z danej oblasti.

Vznik neuropatickej bolesti je podmienený prestavbou systému receptorov a postreceptorových dráh, ktorá sa označuje ako tzv. „neuroplasticita“, čím dochádza k zvýšeniu citlivosti na pôsobenie excitačných neurotransmiterov na ďalšie stimuly.

Pri poškodení periférnych nervov mediátormi zápalu, cytokínmi, stimuláciou aktivity sympatiku dochádza k zvýšeniu dráždivosti nociceptorov a aferentných

nervových vlákien, tzv. neuronálnej hypereexcitability. Zvyšuje sa prenos vzruchov v aktívnych synapsách, tvorba abnormálnych nervových spojení, vznikajú ektopické generátory tvorby vzruchov na poškodených nervových vláknach. Zakončenia C vlákien reagujú na chemické, termické aj mechanické stimuly aj bez prítomnosti akútneho poškodenia alebo zápalu. Jednou z príčin uvedeného javu je chemická hypersenzitivita na excitačné neurotransmitery, ktoré sa uvoľňujú v susedstve poškodených neurónov. Zvýšenie počtu a aktivity sodíkových kanálov na poškodených nervových vláknach a gangliách v zadných rohoch miechy je zodpovedné za generovanie akčného potenciálu, spontánnu aktivitu neurónov a abnormálny prenos signálu.

Poškodenie periférnych nervov môže viesť k funkčným a anatomickým zmenám i v CNS, hlavne v oblasti zadných rohov miechy a talamu. Opakované dráždenie C vlákien vedie k zvýšenej frekvencii výbojov v zadných rohoch miechy a k zvýšeniu citlivosti na nociceptívne stimuly. Narušením nervových vlákien dochádza k zmenám v aktivite regulačných mediátorov. Jedným z nich je pôsobenie glutamátu na NMDA receptory. Dlhodobá expozícia nociceptorov aktivuje NMDA receptory v zadných rohoch miechy ich fosforyláciou a akumuláciou intracelulárneho kalcia.

Okrem zmien v aktivite NMDA receptorov, znižuje sa aj aktivita GABA receptorov, mení sa funkcia serotonínových receptorov, metabolizmus tachykinínov (substancia P, neurokinín A, neurokinín B) a vodivosť iónových kanálov (Na^+ , K^+ kanálov). Významnú úlohu v regulácii bolesti zohráva aj oxid dusnatý (NO). NO facilituje prenos bolestivých informácií v rôznych oblastiach mozgu. Zvýšená senzitivizácia neurónov zvyšuje ich odpoveď na podnety, ktoré sú za normálnych podmienok nebolestivé. Nociceptívna hyperaktivita je potencovaná aj znížením aktivity descendných inhibičných systémov a aktiváciou gliových buniek, ktoré uvoľňujú nociceptívne pôsobiace cytokíny a chemokíny.

Zosilnenie a predĺženie nociceptívnej aferentácie v štruktúrach CNS vedie k tzv. „wind-up“ fenoménu. „Wind up“ fenomén je charakterizovaný progresívnou facilitáciou odpovede neurónov na opakujúce sa stimuly konštantnej intenzity.

Príznakmi neuropatickej bolesti sú parestézie (nebolestivé, abnormálne pocity), dyzestézie (neprijemné, abnormálne pocity), hyperalgézia (zosilnenie pocitu bolesti na podnet), alodýnia (bolestivé vnímanie nebolestivého podnetu), hypoestézia a anestézia (redukcia alebo strata normálneho vnímania bolesti).

3. KLINICKÁ KLASIFIKÁCIA BOLESTI

Klinická klasifikácia bolesti využíva kategorizáciu bolesti podľa intenzity a závažnosti bolesti. Podľa intenzity a závažnosti primárneho ochorenia je možné bolesť deliť na malígnu a nemalígnu. Ďalšie spôsoby klasifikácie zohľadňujú lokalizáciu miesta vzniku bolesti a typ primárneho ochorenia, kedy môžeme rozoznávať bolesť nádorovú, svalovú, viscerálnu, psychogénnu, centrálnu atď.

3.1 Malígna a nemalígna bolesť

- **Chronická malígna bolesť**

Do kategórie chronickej malígnej bolesti patrí bolesť sprevádzajúca závažné ochorenia: nádorové ochorenia, HIV/AIDS, sclerosis multiplex, konečné štádium zlyhania orgánov, pokročilé štádium COPD, akútne zhoršenie chronického zlyhania srdca atď.

- **Chronická nemalígna bolesť**

Chronická nemalígna bolesť je nociceptívneho, neuropatického alebo zmiešaného charakteru. Medzi najfrekvencovanejšie príčiny chronickej nemalígnej bolesti patria muskuloskeletálne bolesti: bolesti chrbtice (najmä bolesti dolnej časti chrbta), chronická degeneratívna artritída, osteoartritída, reumatoidná artritída atď. Druhým najčastejším typom chronickej nemalígnej bolesti sú chronické bolesti hlavy a migréna.

3.2 Nádorová bolesť

Nádorová bolesť patrí do kategórie chronickej malígnej bolesti. Podľa mechanizmu môže byť nádorová bolesť nociceptívneho alebo neuropatického charakteru. Vo väčšine prípadov je však kombináciou rôznych typov bolestí, vznikajúcich odlišným mechanizmom. Počas chronického štádia nádorovej bolesti dochádza často k jej akútnemu zhoršeniu, tzv. prelomovej bolesti (breakthrough pain).

Nádorová bolesť môže byť ovplyvňovaná zlým psychickým stavom pacienta. Na druhej strane dlhotrvajúca, neliečená bolesť vyvoláva u pacienta zhoršenie psychiky,

výskyt strachu, úzkosti, depresie, poruchy spánku, zhoršenie koncentrácie, hnev atď. Uvedené symptómy zároveň prispievajú k zhoršovaniu fyzického stavu pacienta.

Nádorová bolesť sa vyskytuje približne u 80% pacientov trpiacich onkologickým ochorením. Prevalencia bolesti je závislá na lokalizácii nádoru a na štádiu samotného nádorového ochorenia.

Nádorová bolesť môže byť potencovaná terapeutickým zásahom použitým na liečbu primárneho ochorenia, chirurgickou liečbou alebo protinádorovou terapiou (chemoterapiou a rádioaterapiou). Napr.: chemoterapeutiká zo skupiny vinca alkaloidov a taxánov vyvolávajú periférnu neuropatiu. Po podaní mnohých cytostatík sa vyskytuje ulcerácia slizníc. Ako následok rádioterapie môže byť bolesť potencovaná postradiačným poškodením tkaniva. Muskuloskeletálna bolesť je nežiaducim účinkom liečby modulátormi estrogénových receptorov.

V porovnaní s ďalšími typmi bolesti je mechanizmus nádorovej bolesti komplikovanejší a dochádza ku komplexnému ovplyvneniu dráhy bolesti a jednotlivých jednotiek participujúcich v projekcii bolestivého impulzu. V prípade nádorovej bolesti sú nociceptory a vodivosť aferentných nervových vlákien patologicky ovplyvňované mediátormi nádorových buniek, množstvom ďalších buniek imunitného systému uvoľňujúcich zápalové mediátory a bohatou sieťou ciev, ktoré sú priľahlé k primárnym aferentným nociceptorom.

Uvedené bunky tvoria a uvoľňujú širšiu paletu mediátorov, ktoré pôsobia nociceptívne (endotelín, PG, ATP, bradykinín, tachykiníny a CGRP, histamín, H^+), rastových faktorov nervových vlákien a ciev (NGF, VEGF), reaktívnych foriem radikálov, zápalových cytokínov a chemokínov, ktoré zvyšujú citlivosť nociceptorov.

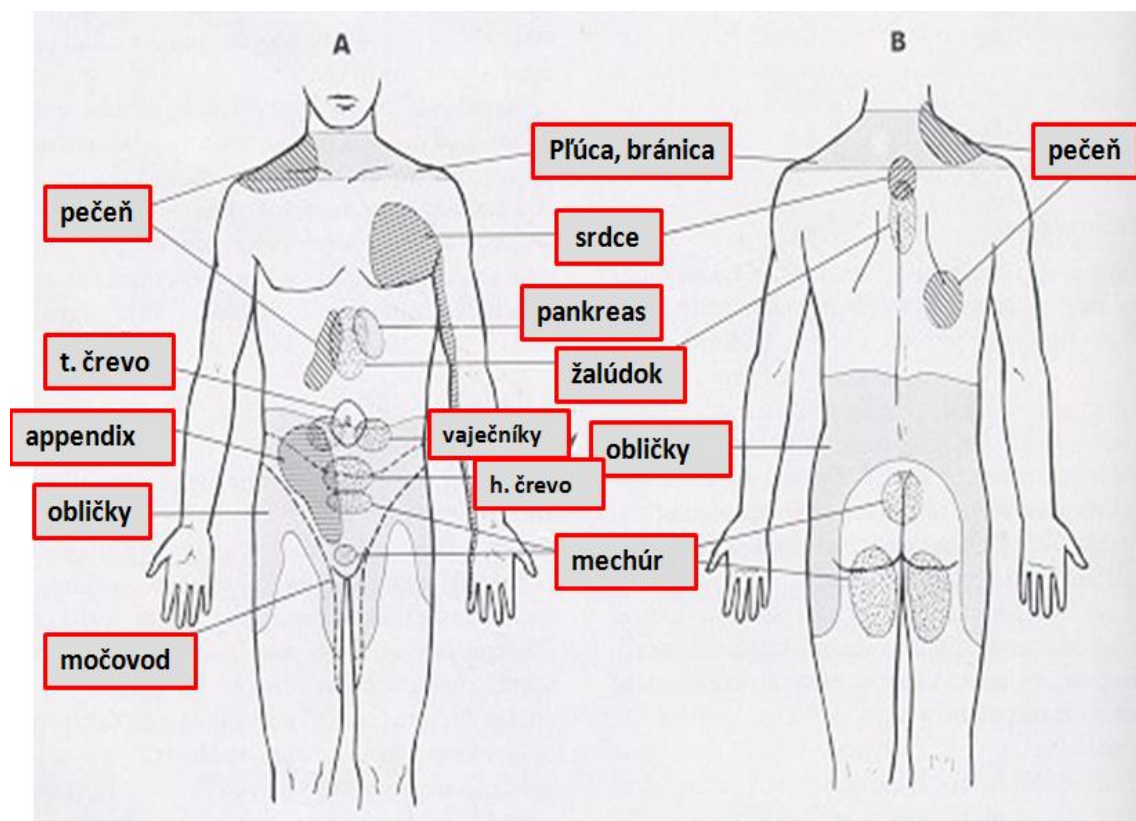
Okrem priamej aktivácie nociceptorov je bolesť stimulovaná extravazáciou plazmy a tvorbou edému. Rast nádoru spôsobuje mechanickú distenziu orgánov, narušenie nervových vlákien a útlak periférnych nervov.

3.3 Viscerálna bolesť

Viscerálna bolesť vzniká senzitivizáciou a následnou stimuláciou nociceptorov vo viscerálnych orgánoch. Typická viscerálna bolesť je bolesť pri angine pectoris, pri IM,

akútnej pankreatitíde, prostatická bolesť, črevná bolesť, bolesť obličiek a močových ciest, žľzníková bolesť atď.

Obr. 1 Demonštrácia prenesenej bolesti



Viscerálna bolesť je tupá, ťažko definovateľná a lokalizovateľná. Má tendenciu iriadiácie do okolia a prenosu do somatických štruktúr. Viscerálna bolesť vzniká ako odpoveď na mechanický stimul - abnormálnu distenziu dutých orgánov, kompresiu a trakciu väzov a ciev, kontrakciu stien dutých orgánov a púzdier pečene, sleziny a pankreasu. Ďalšími noxami sú chemické stimuly vznikajúce počas hypoxie, zápalu alebo nekrózy.

Viscerálna bolesť má často charakter prenesenej bolesti vyvolanej visceromotorickým a visceroautonómnym reflexom. Viscerálne aferentné impulzy aktivujú motorické bunky v predných rohoch miechy, čo vedie ku svalovej rigidite (visceromotorický reflex). Podobne sú pri visceroautonómnom reflexe aktivované anterolaterálne autonómne bunky v mieche, čo vedie k vegetatívnym prejavom (pyloerekcia, vazokonstrikcia).

3.4 Psychogénna bolesť

Psychogénna bolesť (psychalgia) je fyzická bolesť, ktorá je spojená s poruchou spracovania nebolestivých, aferentných informácií v sieti štruktúr mozgu. Vo väčšine prípadov je súčasťou ďalších psychických ochorení jedinca: stavov úzkosti alebo depresie. Najčastejšími príkladmi psychogénnej bolesti je bolesť hlavy, chrbta a žalúdka. Mechanizmus vzniku nie je známy. Anxiózne stavy, stres môžu vyvolať uvoľnenie mediátorov znižujúcich prah bolesti, oslabenie descendentného antinociceptívneho systému a zvýšenie tonusu sympatiku.

V prípade psychogénnej bolesti je podávanie analgetík neúčinné. Liečba by mala byť v rukách psychiatra a je založená na podávaní potrebných psychofarmák podľa typu psychického ochorenia.

3.5 Svalová bolesť

Svalová bolesť je hlboká, somatická bolesť, ktorá vzniká stimuláciou nociceptorov vo svaloch a svalových fasciách (A- δ vlákien, C-vlákien). Najfrekvencovanejšími nociceptívnymi stimulmi sú zmeny hladín iónov (K^+ , Mg^{2+}), zápalových mediátorov (PG, kiníny) a mechanická noxa (nadmerná záťaž). Z hľadiska liečby bolesti je v prípade svalovej bolesti najúčinnnejšie podávanie noepioidných analgetík hlavne zo skupiny NSAiD, ktoré inhibujú tvorbu zápalových prostaglandínov a ďalších zápalových mediátorov.

3.6 Centrálna bolesť

Centrálna bolesť (centrálny bolestivý syndróm) je vyvolaná poškodením alebo dysfunkciou CNS (mozgu, mozgového kmeňa a miechy). Príčinami môžu byť neurodegeneratívne ochorenia (sclerosis multiplex, Parkinsonova choroba atď.),

mozgové príhody, nádory lokalizované v oblasti mozgu a miechy, trauma mozgu a miechy.

Prejavy bolesti sú individuálne, od lokálnej až po generalizovanú bolesť. Intenzita sa mení od miernej až po ťažkú bolesť. Často je zhoršovaná exogénnymi vplyvmi, zmenami teploty, pohybom atď.

4. LIEČBA BOLESTI

4.1 Analgetiká

Liečivá s analgetickým účinkom sa podľa miesta pôsobenia historicky delili na tzv. centrálnu a periférnu. V súčasnosti sa odporúča delenie na tzv. opioidné a neopoidné analgetiká.

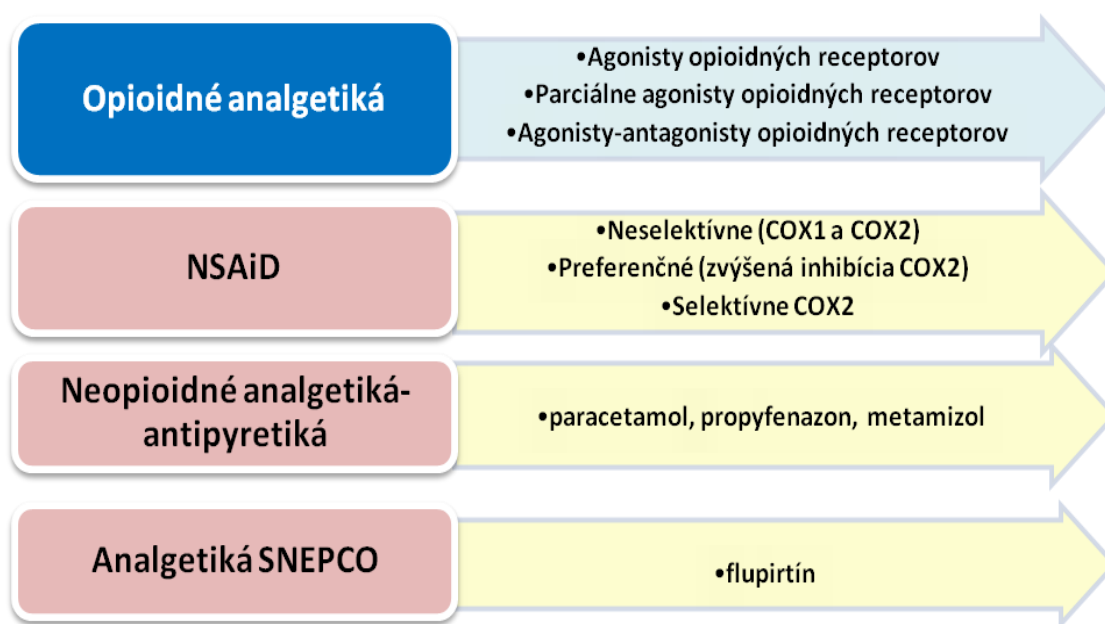
Medzi opioidné analgetiká (pôvodne centrálnu) patria liečivá, ktoré pôsobia na opioidné receptory v CNS a tým dosahujú analgetický účinok. Ovpkyvnenie opioidných receptorov na periférii je na jednej strane využívané v iných indikáciách (napr. obstipačný efekt na liečbu hnačky), na druhej strane vyvoláva vznik typických nežiaducich účinkov.

Neopoidné analgetiká boli v minulosti zaradované do skupiny tzv. periférnych analgetík. V súčasnosti je však známe, že niektoré z uvedených liečiv dosahujú svoj analgetický účinok ovplyvnením centrálneho nervového systému (napr. paracetamol a flupirtín), a preto je vhodnejšie označenie neopoidné analgetiká.

Do skupiny neopoidných analgetík zaradujeme liečivá, ktoré sú schopné tlmiť bolesť, ale líšia sa ďalšími farmakodynamickými vlastnosťami, a to antipyretickým, antitrombotickým a protizápalovým účinkom. Niektoré sa vyznačujú špecifickými vlastnosťami, ako je spazmolytický účinok metamizolu alebo myorelaxačný efekt flupirtínu.

NSAiD tvoria po chemickej stránke heterogénnu skupinu látok, pre ktoré je okrem analgetického a antipyretického pôsobenia charakteristický výrazný protizápalový účinok.

Obr. 2 Rozdelenie analgetík



Analgetický, antipyretický a protizápalový účinok NSAiD je vyvolaný najmä inhibíciou enzýmu cyklooxygenázy (COX), ktorá je zodpovedná za tvorbu prostaglandínov a tromboxánov. Cyklooxygenáza existuje v organizme vo viacerých izoformách. COX-1 je tzv. konštitučná forma, ktorá reguluje fyziologické procesy organizmu a COX-2 je indukovateľná forma, ktorej aktivita sa zvyšuje počas patofyziologických stavov, napr. počas zápalu. V súčasnosti sa NSAiD delia podľa ovplyvnenia COX na neselektívne NSAiD, ktoré inhibujú COX-1 aj COX-2 a majú vynikajúce analgetické, antipyretické a protizápalové pôsobenie. Ďalšie skupiny NSAiD tvoria preferenčné NSAiD (zvýšená selektivita na COX-2) a selektívne NSAiD (ovplyvňujú len COX-2). Preferenčné a selektívne NSAiD majú výraznejší protizápalový efekt a predstavujú dôležitú skupinu liečiv na liečbu zápalov reumatického pôvodu.

Prototypom neopioidných analgetík-antipyretík je paracetamol. Paracetamol síce dosahuje analgetický a antipyretický efekt ovplyvnením metabolizmu prostaglandínov v CNS, má však minimálne protizápalové účinky.

Najnovšou skupinou neopioidných analgetík sú tzv. SNEPCO (Selective Neural Potassium Channel Openers). Prvým zástupcom zavedeným do klinickej praxe je flupirtín. Analgetický účinok flupirtínu je vyvolaný ovplyvnením draslíkových kanálov nervových buniek a NMDA receptorov v CNS.

4.2 Opioidné analgetiká

4.2.1 História

Opioidné liečivá tvoria širokú skupinu látok, ktoré sú pôvodom alebo chemickou štruktúrou príbuzné alkaloidom z ópia. V staršej terminológii sa opioidné analgetiká označovali ako narkotické, podľa gréckeho slova označujúceho letargiu. Slovo ópium je odvodené z gréckeho slova “opos” čo znamená šťava z makovic, konkrétne maku *Pavaver somniferum*. Opioidy sa podľa pôvodu delia na prírodné alkaloidy (morfín, kodeín, tebaín), semisyntetické a syntetické deriváty.

Ópium bolo pravdepodobne používané už v Babylónii 4000 rokov pred naším letopočtom ako liek proti bolesti a na vyvolanie spánku. Prvá zmienka o ópiu je v spisoch gréckeho filozofa Theophrasta, ktorý popísal používanie šťavy z maku arabskými lekármi už v treťom storočí pred naším letopočtom, hlavne na liečbu dyzentérie. Ďalšie zmienky o používaní ópia sú zo stredoveku. Švajčiarsky lekár Paracelsus pomenoval v 16. storočí prípravky z ópia ako laudanum, z latinského slova „laudare” znamenajúceho vychvaľovaný, velebený. Prvú ópiovú tinktúru pripravil v roku 1660 anglický lekár Thomas Sydenham. V roku 1680 Sydenham napísal: „Zo všetkých liekov určených na pomoc ľuďom od ich utrpenia žiadny liek nie je tak univerzálny a účinný ako ópium”.

Od začiatku 16. storočia až po objavenie prvého anestetika v polovici 18. storočia sa kombinácia alkoholu a ópia používala na premedikáciu pacienta pred operáciou, na liečbu bolesti, kašľa a hnačky.

Nová éra opioidných analgetík sa začala písať v 19. storočí izoláciou aktívnych zložiek ópia. Ópium obsahuje viac ako 20 rôznych alkaloidov. V roku 1806 nemecký lekárnik Sertürner izoloval prvý alkaloid z ópia a pomenoval ho morfín, podľa gréckeho boha snenia Morpheia. Onedlho boli izolované ďalšie alkaloidy ópia, kodeín v roku 1832 lekárnikom Robiquetom a papaverín v roku 1848 nemeckým lekárnikom Merckom.

Jedným z prvých lekárov, ktorý sa začal systematicky venovať liečbe chronickej bolesti, bol John J. Bonica, ktorý v roku 1947 v štáte Illinois založil „Pain Clinic“ a

prvú ambulanciu liečby bolesti. V roku 1953 vydal prvú, ucelenú publikáciu venujúcu sa problematike liečby bolesti nazvanú „Management of Pain“.

Okrem pozitívnych účinkov opioidov boli niekoľko storočí študované aj ich toxické účinky a návykový potenciál. Výskumné aktivity sa zamerali na hľadanie syntetických náhrad, ktoré by mali minimálny výskyt nežiaducich účinkov a návykového potenciálu. Až do roku 1970 nebol objasnený presný mechanizmus účinku exogénnych a endogénnych opioidov. V tomto období sa začína etapa štúdia farmakodynamiky morfínu, heroínu a ďalších opioidov zameraná na sledovanie interakcie uvedených látok s neurotransmiterovými systémami. Bola potvrdená existencia špecifických opioidných receptorov v mozgu a periférii. Krokom vpred v uvedenej oblasti bolo objavenie selektívneho antagonistu opioidných receptorov naloxónu. V roku 1973 vedci troch výskumných pracovísk demonštrovali existenciu opioidných receptorov na membránach buniek mozgu. V roku 1975 Hughes so spolupracovníkmi identifikovali endogénny faktor podobný opioidom, ktorý nazvali enkefalin („získaný z hlavy“). Následne boli izolované ďalšie dve skupiny endogénnych opioidov dynorfíny a endorfíny.

Experimentálne štúdie, ktoré sledovali lokalizáciu opioidných receptorov potvrdili existenciu troch základných typov: μ , δ a κ . Nociceptín/orfanín FQ (N/OFQ) receptor bol identifikovaný v roku 1994. Uvedený receptor svojou funkciou a interakciou s opioidnými ligandami nepatrí medzi typické opioidné receptory, ale je im podobný svojou štruktúrou. Na základe ďalšieho výskumu boli identifikované ďalšie subtypy receptora nociceptín/orfanín FQ (N/OFQ) - ϵ , ι , λ a ζ . V roku 2000 komisia Svetovej farmakologickej spoločnosti zameraná na klasifikáciu receptorov (IUPAR Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification) zaviedla termíny MOP, DOP, a KOP pre opioidné receptory μ , δ , a κ a označenie NOP pre N/OFQ receptor.

4.2.2 Endogénne opioidy

Endogénne opioidy sú prirodzene sa vyskytujúce ligandy opioidných receptorov. Funkcia endogénnych opioidov v organizme nie je úplne jasná. Doteraz boli vysvetlené ich analgetické účinky, participácia na regulácii psychických, vegetatívnych a endokrinných funkcií.

Tab. 2 Distribúcia endogénnych opioidov v CNS

| | | |
|--|---|---|
| POMC bunky produkujúce hlavne β-endorfín | nucleus tractus solitarius, spinálna miecha, hypofýza | tlmenie bolesti, regulácia hormonálnych funkcií, tvorba ACTH, α -MSH, β -LPH |
| dynorfiny, enkefalíny | laminae I, laminae II spinálnej miechy, spinálne trigeminálne jadrá amygdala | percepcia bolesti modulácia správania, motorickej kontroly, regulácia VNS, neuroendokrinná funkcia |
| N/OFQ systém | hippocampus, kôra, senzorické oblasti | regulácia správania, apetítu, kognitívnych funkcií, odpovede na stres, modulácia bolesti |

Mezi základné skupiny endogénnych opioidov patria: enkefalíny, endorfiny a dynorfiny. V organizme je každá skupina syntetizovaná zo špecifického, prekursorového proteínu [prepro-opiomelanokortínu (POMC), preproenkefalínu a preprodynorfinu] a má charakteristickú lokalizáciu. Peptidy opioidného charakteru majú na N-konci molekuly typickú sekvenciu aminokyselín Tyr-Gly-Gly-Phe-(Met or Leu) tzv. „*opioidný motív*“. Hlavným peptidom, ktorý je tvorený z prekursorového proteínu prepro-opiomelanokortínu (POMC) je β -endorfín. Okrem endorfinu je uvedený peptid aj prekursorom neopioidných peptidov, a to adrenokortikotropného hormónu (ACTH), melanocyty-stimulujúceho hormónu (α -MSH) a β -lipotropínu (β -LPH). Tvorba β -endorfinu a stresového hormónu ACTH vychádza so spoločného prekursora a vysvetľuje spojitosť opioidného systému a stresu pri fenoméne analgézie vyvolanej stresom. V roku 1995 bol identifikovaný nový endogénny opioidný peptid, ktorého homológia je podobná dynorfinu A, bol pomenovaný ako orfanín FQ (OFQ) a druhou skupinou vedcov ako nociceptín (N). N/OFQ systém predstavuje nový typ

neuropeptidu, ktorý má odlišné vlastnosti pri regulácii správania a modulácii bolesti v organizme ako klasické endogénne opioidy.

Endorfíny sa viažu na receptory μ , δ a κ . Dynorfíny majú vyššiu afinitu ku receptorom κ než ku μ a δ . Endogénnymi ligandami δ receptorov sú met- a leu-enkefalín.

Fungovanie opioidného systému je v porovnaní s ďalšími systémami neurotransmitterov paradoxné tým, že veľké množstvo doteraz identifikovaných ligandov stimuluje malé množstvo opioidných receptorov. Jedným z možných vysvetlení je fakt, že možno neboli doteraz identifikované všetky typy receptorov participujúcich v systéme opioidnej neurotransmisie.

4.2.3 Opioidné receptory

V rôznych oblastiach CNS a v periférnych tkanivách bolo identifikovaných niekoľko typov opioidných receptorov. Opioidné analgetiká sa viažu na tieto receptory s rôznou afinitou a práve typická kombinácia účinku na jednotlivých receptoroch určuje farmakologický profil každej látky.

Medzi základné typy opioidných receptorov patria:

- MOP- μ (μ_1 , μ_2)
- DOP- δ (δ_1 , δ_2)
- KOP- κ (κ_1 , κ_2 , κ_3)

Aktivácia opioidných receptorov vyvoláva na molekulovej úrovni niekoľko paralelných účinkov. Stimulácia presynaptických receptorov znižuje uvoľňovanie regulačných neurotransmitterov acetylcholínu, glutamátu a tychykinínov (substancie P, NKA, NKB). Uvedený účinok je spôsobený stabilizáciou membrány, znížením vstupu vápnika do nervových zakončení pomocou napäťovo-riadených iónových kanálov. Stimuláciou postsynaptických opioidných receptorov dochádza k interakcii receptora s rôznymi typmi G proteínov. Opioidy znižujú tvorbu c-AMP (interakcia receptora s G_i -proteínom), čím znižujú spontánnu depolarizáciu neurónov a udržiavajú bunkovú

membránu v hyperpolarizovanom stave. K hyperpolarizácii bunky prispieva aj aktivácia K^+ kanálov spojených s G-proteínom, tzv. GIRK draslíkových kanálov (G protein activating inwardly rectifying). Podľa niektorých, experimentálnych štúdií môže aktivácia opioidných receptorov ovplyvňovať aj ďalšie systémy v bunke, napr. aktivovať MAP kinázy a fosfolipázu C (PLC), ktorá vedie k tvorbe IP_3 (inozitol trifosfátu) a DAG (diacylglycerolu).

Uvedené molekulové mechanizmy sú zodpovedné za konečný účinok opioidov. Vo všeobecnosti je možné zjednodušiť a sumarizovať účinky klinicky používaných opioidných agonistov nasledovne: analgézia na spinálnej a supraspinálnej úrovni, mióza, obstipácia, euforizujúci účinok a schopnosť vyvolať fyzickú závislosť sú hlavne výsledkom interakcie s μ_1 (mí) receptorom; ovplyvnenie μ_2 receptora je spojené s antitusickým účinkom a depresiou respiračného centra; stimulácia κ (kapa) receptora vedie k analgézii na spinálnej úrovni, mióze, sedácii, dysforickým a halucinogénnym účinkom.

Opakovaná stimulácia opioidných receptorov agonistom vyvoláva ich adaptáciu a vznik tolerancie. Tolerancia znižuje účinnosť liečiv pri ich opakovanej aplikácii.

Krátkodobé, frekventované podávanie opioidov vyvoláva fenomén známy ako akútna tolerancia (tachyfyliaxia). Akútna tolerancia je po krátkodobom podaní vyvolaná pravdepodobne desenzitizáciou μ a δ receptorov, a to ich fosforyláciou enzýmom proteín kináza C (PKC). Okrem PKC aj ostatné typy kináz môžu participovať na desenzitizácii opioidných receptorov, PKA a kináza β adrenergických receptorov (β ARK).

K vzniku chronickej tolerancie dochádza počas dlhodobej liečby opioidnými agonistami. Na uvedenom jave participuje viacero bunkových mechanizmov, ako napr. adaptácia enzymatických systémov receptorov, konformačné zmeny receptorov, zníženie ich počtu (tzv. down regulácia) atď.

Jedným z mechanizmov, ktoré sa podieľajú na vzniku chronickej tolerancie je tzv. internalizácia receptorov pomocou endocytózy (vnorenie receptora do bunkovej membrány). V prvok kroku dochádza k interakcii fosforylovaného, inaktívneho receptora s proteínom beta-arestínom a následne k jeho uzatvoreniu do tzv. endocytómov pomocou proteínu bunkovej membrány klatrínu. Endocytómy sú v prípade rýchleho prerušenia liečby recyklované na povrch membrány, a tým je

obnovená funkcia receptora. V prípade ďalšej stimulácie receptora sú endocytómy rozkladané lyzozomálnymi systémami, dochádza k deštrukcii receptorov a k zníženiu ich počtu.

Tab. 3 Funkcia jednotlivých typov opioidných receptorov v organizme

| | Typ receptora | Výsledok agonistického pôsobenia |
|--|------------------------------|----------------------------------|
| Analgézia supraspinálna úroveň | $\mu > \delta, \kappa$ | analgetický |
| Analgézia spinálna úroveň | $\mu > \delta, \kappa$ | analgetický |
| Tolerancia | μ, δ | zníženie účinnosti |
| Psychomimetický efekt | κ | dysfória, halucinácie |
| Fyzická závislosť | $\mu (\mu_1, \mu_2), \delta$ | potreba zvyšovania dávok |
| Psychická závislosť | $\mu (\mu_1, \mu_2)$ | eufória |
| Sedatívny účinok | κ | |
| Antidepresívny účinok | δ | |
| Respiračné funkcie | $\mu (\mu_2)$ | depresia dýchania |
| Gastrointestinálny systém | $\mu > \kappa$ | zníženie motility |
| Prijem potravy | ? | zvýšenie apetítu |
| Diuréza | κ | inhibícia |
| Vazodilatácia | $\mu (\mu_3)$ | |
| Mióza | $\mu (\mu_2), \kappa$ | |
| Regulácia neurohormonálnych funkcií | | |
| Prolaktín | μ | zvýšenie |
| Rastový hormón | μ, δ | zvýšenie |
| Antidiuretický hormón | κ μ | inhibícia stimulácia |
| Regulácia neopioidnej neurotransmisie | | |
| Acetylcholín | μ | inhibícia |
| Dopamín | μ, δ | inhibícia |

Z opioidných receptorov podliehajú internalizácii μ a δ receptory, zatiaľ čo u κ receptorov nebol tento jav zaznamenaný. Mechanizmus vzniku tolerancie závisí od typu použitého agonistu receptora. Etorfín a enkefalíny vyvolávajú internalizáciu receptora, zatiaľ čo po podaní morfinu vzniká tolerancia desenzitizáciou receptora. Ďalší mechanizmus, ktorý prispieva k vzniku chronickej tolerancie, hlavne u agonistov μ -receptorov je zvýšenie aktivity adenylát cyklázy a zvýšenie c-AMP v bunke. Uvedený jav bol pozorovaný po dlhodobej liečbe morfinom.

Zmeny farmakodynamických vlastností opioidných agonistov alebo antagonistov môžu byť vyvolané aj vzájomnou interakciou receptorov. Interakciou dvoch opioidných receptov dochádza k tvorbe dimérov, ktoré pravdepodobne zohrávajú úlohu v regulácii ich funkcie. κ a δ receptory fungujú ako homodiméry, ale za určitých podmienok sa môžu tvoriť diméry z odlišných typov receptorov, napr. heterodiméry medzi κ a δ , alebo medzi μ a δ receptormi. Uvedený spôsob dimerizácie mení farmakologické vlastnosti receptorov, napr. dochádza k znižovaniu účinnosti selektívnych agonistov alebo antagonistov. Naopak heterodiméry majú zvýšenú afinitu k parciálnym agonistom.

4.3 Opioidné analgetiká v klinickej praxi

4.3.1 Klasifikácia opioidných analgetík

Opioidné analgetiká sa na základe ich afinity a vnútornej aktivity k jednotlivým podtypom opioidných receptorov delia na:

- agonisty μ receptorov (morfín, hydromorfón, oxykodón, petidín, piritramid, fentanyl, sufentanyl)
- agonisty-antagonisty receptorov (pentazocín, nalbufín)
- parciálne agonisty (buprenorfín)

Na základe pôvodu sa delia na prirodzené alkaloidy, semisyntetické a syntetické náhrady.

Prototypom opioidných agonistov μ receptorov je morfín. Liečivá s účinkom podobným morfinu ovplyvňujú širokú paletu fyziologických systémov. Vyvolávajú analgéziu, ovplyvňujú náladu, respiračný, kardiovaskulárny, gastrointestinálny systém a neuroendokrinné funkcie.

Do ďalšej skupiny opioidných analgetík patria parciálne agonisty a látky so zmiešaným účinkom agonisty-antagonisty. Cieľom pri vývoji uvedených látok bolo znížiť návykový potenciál, respiračnú depresiu a ostatné nežiaduce účinky. Látky zo skupiny agonistov-antagonistov vyvolávajú predovšetkým spinálnu analgéziu ovplyvnením κ receptorov, ale na μ receptory pôsobia ako antagonisty. V praxi majú limitované použitie. Komplikáciou pri ich podávaní je vznik ďalších nežiaducich účinkov a tzv. stropový efekt pri vyvolaní analgérie. Niektoré látky zo skupiny agonistov-antagonistov (pentazocín, nalorfín) majú pri vyšších dávkach psychomimetické účinky, ktoré je možné len čiastočne minimalizovať podaním antagonistov opioidných receptorov. Pravdepodobne je psychomimetický účinok agonistov-antagonistov vyvolaný pôsobením aj na iné typy receptorov ako sú opioidné receptory. Pentazocín a nalorfín môžu vyvolať abstinenčný syndróm, ak sú podané pacientovi liečenému analgetikom morfinového typu.

Tab. 4 Prehľad látok ovplyvňujúcich opioidné receptory

| Opioid | Typ receptora | | | |
|----------------------------|---------------|----------------|----------------|-----|
| | μ (MOP) | κ (KOP) | δ (DOP) | NOP |
| <i>Endogénne opiody</i> | | | | |
| Beta-endorfín | +++ | +++ | +++ | - |
| Leu-enkefalín | + | - | +++ | - |
| Dynorfín A a B | ++ | +++ | + | + |
| N/OFQ | - | - | - | +++ |
| <i>Opioidné analgetiká</i> | | | | |
| <i>Agonisty</i> | | | | |
| Morfín | +++ | + | + | - |
| Petidín | +++ | + | + | - |
| Fentanyl | +++ | + | - | - |
| Buprenorfín | ++ | + | - | - |
| Pentazocín | - | ++ | - | - |
| <i>Antagonisty</i> | | | | |
| Naloxón | +++ | ++ | ++ | - |
| Naltrexón | +++ | ++ | ++ | - |

+ nízka afinita; ++ stredná afinita; +++ vysoká afinita; - žiadna afinita

4.3.2 Účinky agonistov μ opioidných receptorov

○ Centrálny nervový systém

Analgetický účinok

Opioidné analgetiká morfinové typu vyvolávajú analgéziu, zvyšujú prah vnímania bolesti. Analgetické vlastnosti opioidov spočívajú v tom, že dokážu ovplyvniť ako percepciu bolesti (tzv. algognostická zložka bolesti), tak aj reakciu organizmu na bolestivý podnet (tzv. algotymická zložka bolesti). Analgetický účinok opioidov je vyvolaný ako inhibíciou ascendentného prenosu bolesti od zadných rohov miechy až po asociačné oblasti mozgovej kôry, tak aj aktiváciou descendentných mechanizmov kontrolujúcich bolesť zo stredného mozgu cez oblasti v rostrálnej ventromediálnej predĺženej mieche až k zadným rohom miechy.

Vo všeobecnosti sú opioidné analgetiká účinnejšie pri ovplyvnení nociceptívnej bolesti, ktorá vzniká stimuláciou receptorov bolesti a projekciou do centrálnych častí regulujúcich bolesť, ako na neuropatickú bolesť vznikajúcu narušením nervových štruktúr a ich hypersenzitivitou. Pri neuropatickej bolesti je účinnosť opioidov nižšia a je potrebné podávať vyššie dávky.

Eufória

Pacient s bolesťami pociťuje po dávke morfinu príjemný pocit povznesenej nálady a úľavu od úzkosti a strachu. Eufória môže vyvolať túžbu po opakovanom podaní a viesť k vzniku závislosti. K vzniku eufórie dochádza častejšie po podaní čistých agonistov ako agonistov-antagonistov. V niektorých prípadoch, ako u pacientov s bolesťami, tak aj pri zneužívaní opioidov sa môžu paradoxne namiesto eufórie vyskytnúť stavy dysfórie spojené s nepríjemnými symptómami: nauzeou, vracaním, ospalosťou, poruchami duševnej činnosti, apatiou a znížením fyzickej aktivity.

Sedácia

Analgetický účinok opioidov je sprevádzaný pocitom emočného pokoja, odstránením napätia, môže sa vyskytnúť ospalivosť, znížená schopnosť uvažovať a slabá amnézia. Kombinácia opioidných analgetík s liečivami zo skupiny hypnotík-sedatív výraznejšie tlmí CNS. Sedatívny účinok je intenzívnejší po podaní agonistov-antagonistov, kedy dochádza k stimulácii κ receptorov. Z agonistov μ receptorov majú

najvýraznejšie sedatívne účinky fenatrénové deriváty (morfín, buprenorfín, nalbufrín atď.), menej časté sú po fentanylových derivátoch a petidíne. Opioidné analgetiká v terapeutických dávkach narúšajú architektoniku spánku a menia pomer medzi REM a NREM fázou spánku.

Ovplyvnenie hypotalamu

Opioidy menia aktivitu termoregulačného centra v hypotalame a zvyšujú telesnú teplotu.

Neuroendokrinné funkcie

Morfín v hypotalame inhibuje uvoľnenie gonadoliberínu (GnRH - hormón uvoľňujúci gonádotropíny) a kortikoliberínu (CRH hormón uvoľňujúceho kortikotropín), čím znižuje koncentráciu luteinizačného hormónu (LH), folikuli-stimulujúceho hormónu (FSH), adrenokortikotropného hormónu (ACTH) a β -endorfinu. Počas chronického podávania opioidov sa znižuje ich vplyv na neuropeptidy uvoľňované v hypotalame a dochádza k vzniku tolerancie na tento účinok.

Podávanie agonistov μ receptorov zvyšuje koncentrácie prolaktínu v plazme, pravdepodobne redukciou funkcie kontrolných mechanizmov dopaminergického charakteru. Niektoré opioidy zvyšujú sekréciu rastového hormónu, ale napr. morfín má minimálny efekt na hladiny uvedeného hormónu v plazme.

Útlm dýchania

Opioidné analgetiká podané vo vysokých dávkach môžu vyvolať respiračnú depresiu. Opioidy ovplyvňujú dýchanie rôznymi mechanizmami. Nízke dávky opioidov znižujú dychový objem a menia dychový vzor. Rytmika dýchania je ovplyvnená inhibíciou preBötzingerovho komplexu vo ventrolaterálnej predĺženej mieche. Vyššie dávky opioidov navyše stimuláciou μ_2 a čiastočne aj δ a κ receptorov menia aktivitu centrálnych chemoreceptorov v mozgovej kôre a periférnych chemoreceptorov v karotických telieskach a vyvolávajú hypoxiu, hyperkapniu a depresiu dýchania.

Uvedený nežiaduci účinok je dávkovo-závislý a vyskytuje sa (ak nie je ovplyvnený iným patologickým stavom) len pri toxických dávkach. Pri predávkovaní môže nastať smrť paralýzou dýchacieho centra. Riziko vzniku respiračnej depresie sa zvyšuje pri kombinácii opioidov s celkovými anestetikami, alkoholom, hypnotikami-sedatívami, počas spánku, u pacientov so zvýšeným intrakraniálnym tlakom, astmou,

chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a cor pulmonale. Opioidy prechádzajú placentárnou bariérou, a preto ak sú podané počas pôrodu môžu vyvolať dočasnú depresiu dýchania u novorodenca.

Antitusická účinnosť

Väčšina látok zo skupiny opioidov tlmí centrum pre kašeľ a má kašeľ-supresívny účinok. Antitusický efekt je spojený so selektívnou stimuláciou μ_2 a κ receptorov respiračných neurónov v predĺženej mieche a najvýraznejší je u kodeínu a folkodínu.

Stuhlosť trupu

Po podaní niektorých opioidných analgetík sa zvyšuje tonus veľkých svalov trupu, pravdepodobne vyvolaný stimuláciou oblastí miechy. Stuhlosť trupu znižuje poddajnosť hrudníka a môže negatívne ovplyvniť ventiláciu. Účinok je najvýraznejší po rýchlom intravenóznom podaní opioidov s vysokou rozpustnosťou v tukoch, ktoré majú rýchly nástup účinku (fentanyl, sufentanyl, alfentanyl). Uvedený nežiaduci účinok môže byť eliminovaný podaním antagonistu opioidných receptorov.

Mióza

Agonisty μ receptorov vyvolávajú kontrakciu pupilárneho sfinktera a zároveň pôsobia excitačne na jadrá nervus oculomotorius inervujúceho pupilu. Mióza je výborným diagnostickým znakom na identifikáciu jedincov závislých na opiátoch, pretože na tento účinok prakticky nevzniká tolerancia. Terapeutické dávky morfinu zvyšujú akomodačnú aktivitu oka a znižujú vnútroočný tlak u zdravého, aj glaukomatózneho oka.

Nauzea a vracanie

Častým nežiaducim účinkom pri podávaní opioidov je nauzea a vracanie, ktoré sú spôsobené stimuláciou emetogénneho centra v predĺženej mieche a chemorecepčnej zóny (area postrema) lokalizovanej na spodine 4 komory. Chemorecepčná zóna je umiestnená na vonkajšej strane hematoencefalickej bariéry a je dráždená emetogénnymi stimulmi z krvi aj z likvoru. Po niekoľkých dňoch liečby vzniká na uvedený nežiaduci účinok tolerancia. Opioidné analgetiká sú však vo väčšine prípadov chronicky podávané onkologickým pacientom, kde je vracanie sprievodným javom chemoterapie a rádioterapie a terapeutický režim obsahuje vysoko účinné antiemetiká.

Konvulzívne účinky

V experimentoch bolo potvrdené, že morfín a deriváty morfínu vyvolávajú vznik kŕčov. Na uvedenom účinku sa podieľa niekoľko mechanizmov. Morfín pôsobí excitačne na skupiny neurónov, hlavne na pyramídové bunky hipokampu, čím dochádza k inhibícii uvoľňovania GABA interneurónmi. Efekt je spôsobený stimuláciou μ a κ receptorov. Ďalším z faktorov podporujúcim konvulzívne pôsobenie morfínu, propoxyfénu a petidínu je tvorba aktívnych metabolitov s uvedeným účinkom. Kŕče však vznikajú po dávkach, ktoré vysoko presahujú dávku s analgetickým pôsobením. Vyššie nebezpečenstvo vzniku kŕčov hrozí po podaní opioidných analgetík u detí. Kŕče je možné eliminovať podaním selektívneho antagonistu opioidných receptorov naloxónu. Antikonvulzívne pôsobiace liečivá majú limitovaný efekt.

○ Periférne účinky

Kardiovaskulárny systém

Väčšina opioidných analgetík má minimálne priame účinky na myokard, okrem výskytu miernej bradykardie. Účinok na myokard je u zdravých jedincov nesignifikantný. Výnimku tvorí petidín, ktorý svojim anticholinergickým účinkom vyvoláva tachykardiu. Rizikovou skupinu predstavujú pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami a pacienti so zníženým objemom krvi.

U pacientov s ochoreniami obehového systému môžu opioidné analgetiká vyvolať vazodilatáciu a ortostatickú hypotenziu. Dilatácia arteriál a žíl vzniká na základe viacerých mechanizmov. Jedným z nich je uvoľnenie histamínu z mastocytov.

Rizikovou skupinou sú pacienti so zmenami cerebrálnej cirkulácie, ako sú úrazy hlavy alebo stavy so zvýšeným PCO_2 . Vzostup PCO_2 má za následok dilatáciu mozgových ciev, pokles cerebrálnej vaskulárnej rezistencie, vzostup prietoku krvi mozgom a zvýšenie tlaku cerebrospinálnej tekutiny. Morfín taktiež tlmí reflexnú vazokonstrikciu spôsobenú zvýšeným PCO_2 .

Minimálny efekt na hemodynamické funkcie u rizikových pacientov majú látky zo skupiny opioidov fentanylového typu.

Gastrointestinálny systém

Zápcha je typickým účinkom opioidov. Mechanizmus jej vzniku je kombináciou centrálnych mechanizmov a periférneho účinku na enterický systém. Dochádza k zvýšeniu tonusu hladkej svaloviny čreva a zníženiu peristaltiky, predlžuje sa vyprázdňovanie žalúdka. Pasáž obsahu žalúdka cez duodenum sa môže predĺžiť o viac ako 12 hodín. Spomalená pasáž vedie k zvýšeniu reabsorpcie vody a k zahusteniu obsahu čriev. Opioidné analgetiká znižujú sekréciu kyseliny chlorovodíkovej stimuláciou sekrécie somatostatínu z pankreasu alebo redukciou uvoľňovania acetylcholínu.

Agonisty μ receptorov redukujú biliárnu a pankreatickú sekréciu. Morfin vyvoláva spasmus svaloviny žľčových ciest, sfinktera žľčníka, zvyšuje tlak v žľčníku a môže spôsobiť až jeho ruptúru. Pre uvedené účinky opioidné analgetiká nie sú vhodné na tlmenie bolesti pri žľchovej kolike.

Urogenitálny trakt

Terapeutické dávky opioidných analgetík síce zvyšujú tonus a kontrakciu močovodov, ale dominantnejší je antidiuretický účinok vyvolaný útlmom reflexného vyprázdňovania mechúra, zvýšením jeho objemu a zvýšením tonusu externého sfinktera. Na retenciu moču vzniká počas dlhodobého chronického podávania tolerancia. Nebezpečenstvo hrozí pri otravách, kedy je nutná katetrizácia pacienta.

Agonisty μ receptorov znižujú kontraktilitu maternice a môžu predlžovať čas pôrodu. Antagonizujú účinok oxytocínu v maternici a normalizujú predčasné kontrakcie myometria. Morfin znižuje motilitu riasinkového epitelu vo vajcovodoch a pri chronickom podávaní opioidov dochádza k poruchám fertility.

Respiračný systém

Dýchanie je opioidnými analgetikami ovplyvňované prostredníctvom centrálnych systémov regulujúcich respiračné funkcie a kašeľ. Opioidné analgetiká navyše inhibujú motilitu bronchiálneho riasinkového epitelu a znižujú sekréciu serózných žliaz. Výsledkom je zvýšenie viskozity hlienu, tvorba hlienových zátok, zvýšené riziko bronchopneumónie a astmatických záchvatov u jedincov so zvýšenou reaktivitou dýchacích ciest. Zvýšenie vyplavovania histamínu mastocytami môže u hypersenzitívnych jedincov viesť k bronchokonstrikcii.

Koža

Terapeutické dávky opioidov vyvolávajú dilatáciu v mikrocirkulácii, sčervenanie kože v oblasti tváre, krku a hornej časti hrudníka. Vazodilatácia a ďalšie symptómy, ako sú svrbenie alebo opuchy sú spôsobené vyplavením histamínu mastocytami.

Imunitný systém

Dlhodobé podávanie opioidných analgetík ovplyvňuje funkciu imunitného systému. Experimentálne štúdie potvrdili, že dochádza k zníženiu aktivity makrofágov, diferenciácie lymfocytov a zníženiu migrácie leukocytov. Uvedený imunosupresívny efekt je výraznejší u jedincov s poruchami funkcie imunitného systému.

4.3.3 Závislosť a abstinenčný syndróm

Závislosť na opioidoch je neschopnosť jedinca prestať užívať liečivo. Závislosť je charakterizovaná ako fyziologicko-bahaviorálno-kognitívny fenomén rôznej intenzity, kedy je príjem psychoaktívnej látky najvyššou prioritou jedinca.

Závislosť na opioidoch je kombináciou fyzickej a psychickej závislosti. Je potencovaná toleranciou, ktorá sa vyvíja počas liečby a núti jedinca zvyšovať dávky opioidov na dosiahnutie potrebného fyzického, ale hlavne psychického účinku. Ďalším, limitujúcim faktorom prerušenia zneužívania opioidov je vznik abstinenčného syndrómu.

Najvyšší potenciál na vznik závislosti je pozorovaný pri liečbe opioidnými analgetikami zo skupiny agonistov μ receptorov s rýchlym nástupom účinku a krátkym polčasom, ktoré sú podávané intravenózne. Najnižšia pravdepodobnosť na vznik závislosti je po podaní opioidov s pomalým nástupom účinku a dlhým polčasom, ako je napr. metadón. Nástup abstinenčného syndrómu a jeho trvanie závisí na type podávaného analgetika. Ďalšími faktormi ovplyvňujúcimi vznik návyku je dĺžka liečby a psychický stav pacienta. Niektoré epidemiologické štúdie potvrdili rozdiely vo vzniku návyku s ohľadom na pohlavie pacienta. Pomer medzi mužmi a ženami, ktorí sú závislí na heroíne je 3:1, pri závislosti na opioidných analgetikách použitých v klinickej praxi je to len 1,5:1.

Symptómy, ktoré sprevádzajú abstinečný syndróm môžeme rozdeliť na fyzické prejavy a symptómy psychického charakteru. Po náhlom prerušení liečby sa objavujú fyzické prejavy organizmu ako: tremor, svalové kŕče, bolesti svalov a kostí, potenie, triaška, svrbenie, syndróm nepokojných nôh, sekrécia z nosa, zívanie, kýchanie, hnačka, vracanie, slabosť, akatízia, tachykardia a arytmie. Medzi najčastejšie, psychické symptómy sprevádzajúce abstinečný syndróm po opioidoch patria: dysfória, sklúčenosť, úzkosť, záchvaty paniky, paranoja, nespavosť, depresie a samovražedné sklony. Symptómy nastupujú postupne, v závislosti na farmakokinetike opioidného analgetika. Liečba je symptomatická, závisí na prejavujúcich sa príznakoch.

4.3.4 Účinky agonistov-antagonistov

Liečivá so zmiešaným, agonisticko-antagonistickým účinkom sa odlišujú svojím farmakodynamickým pôsobením na jednotlivé podtypy opioidných receptorov, pretože pôsobia ako agonisty κ receptorov a antagonisty μ receptorov.

Terapeutické dávky uvedených látok majú analgetické účinky, ale výrazne vyššie sedatívne pôsobenie. Po vyšších dávkach sa môže vyskytnúť potenie, závraty, nauzea. Respiračná depresia sa po látkach s agonisticko-antagonistickým účinkom vyskytuje zriedkavejšie.

Komplikáciou ich klinického využitia je tzv. „stropový efekt“ (ceiling effect) pri vyvolaní analgézie. Podanie látky tlmí bolesť, ale zvyšovanie dávok nezvyšuje analgetický účinok, zvyšujú sa len nežiaduce účinky. Niektoré látky zo skupiny agonistov-antagonistov (pentazocín, nalorfín) majú psychomimetické účinky, ktoré nie je možné úplne odstrániť podaním antagonistov opioidných receptorov. Pravdepodobne je psychomimetický účinok agonistov-antagonistov vyvolaný pôsobením na iné typy receptorov, ako sú opioidné receptory. Ak sa podá agonista κ a antagonistu μ receptora pacientovi, ktorý je liečený agonistom μ receptora (morfín) vyvoláva vznik závažného abstinenčného syndrómu.

4.4. Prehľad klinicky využívaných opioidných analgetík

4.4.1 Silné agonisty

Morfín, hydromorfón, oxymorfón patria do skupiny fenantrénových opioidných analgetík a sú prototypmi silných agonistov opioidných receptorov.

Výrazný analgetický účinok je vyvolaný ich agonistickým pôsobením na opioidné receptory v spinálnej a supraspinálnej oblasti. Najvýraznejšie pôsobia uvedené deriváty na μ a κ receptory. Nižší agonistický potenciál je na δ receptory.

4.4.1.1 Morfín

○ Spôsob podania a dávkovanie

Morfín sa podáva perorálne vo forme tabliet bez predĺženého uvoľňovania, alebo vo forme tabliet s riadeným uvoľňovaním účinnej látky. Perorálna liečba morfinom sa začína liekovou formou bez predĺženého uvoľňovania. Jednotlivá dávka je stanovovaná individuálne a pohybuje sa v rozmedzí 10-60 mg. V prípade nedostatočného účinku sa môže jednotlivá dávka zopakovať po 4-6 hodinách. Maximálna denná dávka nesmie prekročiť štvor- až šesťnásobok jednotlivkej dávky. Po overení účinnej dávky morfinu v tablete bez riadeného uvoľňovania je pacient nastavený na ekvivalentnú dávku morfinu vo forme tablety s dlhodobým účinkom, s riadeným uvoľňovaním účinnej látky (j.d. 30-100 mg). Tablety bez riadeného uvoľňovania sú počas dlhodobej liečby vhodné aj na manažment tzv. prelomovej bolesti.

Morfín sa aplikuje parenterálne, intravenózne alebo podkožne. Subkutánne podanie je najvhodnejšou, odporúčanou cestou podania.

Pre deti vo veku 1-6 rokov je jednotlivá dávka 2-4 mg, pre deti 6-15 ročné 4-10 mg subkutánne. Pre dospelého pacienta je jednotlivá terapeutická dávka morfinu 10-20 mg s.c., najvyššia jednotlivá dávka 20 mg a najvyššia denná dávka 60 mg. Ak je potrebný rýchly nástup účinku, alebo nie je možné podať liečivo subkutánne podáva sa morfin pomaly intravenózne. Pri poškodení funkcie obličiek (pokles glomerulárnej filtrácie pod 10 ml/min) je nutné redukovať dávku. Pri dlhotrvajúcej bolesti sa morfin

aplikuje parenterálne v štvorhodinových intervaloch. Pri poškodení funkcie pečene sa predlžuje interval medzi dávkami 1,5 až 2-krát.

Tab. 5 Rozdelenie opioidných analgetík podľa chemickej štruktúry a sily analgetického pôsobenia

| Chemická štruktúra | Silné agonisty | Slabé - stredné agonisty | Zmiešané agonisty-antagonisty | Antagonisty |
|--------------------|----------------|--------------------------|-------------------------------|-------------|
| fenantrény | morfín | dihydrokodeín | **nalbufrín | naloxón |
| | hydromorfón | oxykodón | *buprenorfrín | naltrexón |
| | oxymorfón | hydrokodón | | |
| fenyletylamíny | metadón | propoxyfén | | |
| fenylpiperidíny | petidín | difenoxylát | | |
| | fentanyl | | | |
| | sufentanyl | | | |
| | alfentanyl | | | |
| morfinany | levorfanol | | **butorfanol | |
| benzomorfany | | | **pentazocín | |

*buprenorfrín je zaradovaný aj do skupiny parciálnych agonistov, pretože má výrazný agonistický účinok na μ receptor a slabý antagonistický účinok na κ receptor

** agonista κ a antagonist μ receptorov

○ Farmakokinetické vlastnosti

Morfín je po perorálnom podaní absorbovaný hlavne z hornej časti tenkého čreva a v malom množstve zo žalúdka. Má relatívne nízku biologickú dostupnosť (20-40 %) kvôli výraznému „first-pass“ efektu v pečeni. Pri subkutánnom podaní vrchol účinku dosiahne po 50 až 90 minútach. Biologický polčas v plazme je 2 hodiny, trvanie účinku 4 až 5 hodín.

Približne 20-35 % morfinu sa viaže na plazmatické proteíny (hlavne albumín). Vysoká koncentrácia morfinu je po podaní zaznamenaná v pečeni, obličkách, tráviacom trakte a vo svaloch.

Metabolizmus morfinu prebieha v pečeni konjugáčnými reakciami, v najvyššej miere glukuronizáciou pomocou UDP-glukuronyl-transferázy a N-demetyláciou. Hlavnými metabolitmi sú morfin-3-glukoronid a morfin-6-glukoronid. Morfin-6-glukoronid má analgetickú aktivitu. Pre metabolit morfin-3-glukoronid sú naopak typické antianalgetické a toxické neuroexcitačné účinky.

Predĺženie účinku u pacientov s renálnym poškodením môže byť spôsobené akumuláciou metabolitov v organizme.

Po perorálnej alebo parenterálnej aplikácii sa asi 80% metabolitov vylučuje močom, 10% glukuronidov morfinu sa vylučuje žľazou a stolicou. Menej ako 10% podaného morfinu sa vylučuje v nezmenenej podobe. Eliminačný polčas morfinu sa individuálne pohybuje v rozmedzí 1,7-9 hodín a je podmienený kolísaním hladín metabolitov.

Morfin prechádza placentárnou bariérou. Do materského mlieka sa vylučuje v malom množstve, ktoré nedosahuje ani 1% podanej dávky.

○ **Indikácie**

Morfin je indikovaný na liečbu silnej akútnej bolesti po úrazoch, pri popáleninách, po operáciách a pri infarkte myokardu. Tablety s riadeným uvoľňovaním sú určené na kontrolu chronickej bolesti, hlavne chronickej nádorovej bolesti. Okrem toho je morfin indikovaný na potlačenie dyspnoe pri srdcovom zlyhaní, pľúcnom edéme, v terminálnom štádiu karcinómu pľúc alebo pri iných závažných pľúcnych ochoreniach. V pôrodníctve sa využíva na tlmenie bolesti spôsobených kontrakciami maternice a na premedikáciu pred celkovou anestézou.

4.4.1.2 Hydromorfón

○ **Spôsob podania a dávkovanie**

Hydromorfón je v klinickej praxi v súčasnosti dostupný v perorálnej forme ako klasická tableta alebo ako tableta s riadeným uvoľňovaním účinnej látky. V prípade neupravenej tablety je hydromorfón podávaný v jednotlivej dávke 2-16 mg. Pri perorálnom podaní sú 4 mg hydromorfónu ekvivalentné asi 30 mg morfinu.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Hydromorfón je absorbovaný z gastrointestinálneho traktu. Väzba na plazmatické proteíny je nízka (<30%). Je rozkladaný v pečeni a jeho biologická dostupnosť kolíše podľa aktivity pečene v rozsahu 17-62%. Hlavnou metabolickou cestou je konjugačná reakcia glukuronizácia, pri ktorej vzniká hydromorfón 3-glukuronid. Na rozdiel od morfinu nevzniká 6-glukuronid. U osôb s dysfunkciou pečene sa môžu zvýšiť plazmatické hladiny hydromorfónu až štvornásobne, pretože je znížená inaktívacia liečiva počas prvého prechodu pečeňou.

Exkrécia prebieha v najvyššej miere močom. Len 10% glukuronidov je vylučovaných žľou alebo stolicou.

- **Indikácie.**

Hydromorfón je podávaný v podobných indikáciách ako morfin.

4.4.1.3 Sufentanyl

Sufentanyl je vysoko účinné opioidné analgetikum, ktoré je približne 7-10 krát účinnejšie ako fentanyl. Patrí do skupiny opioidných analgetík s rýchlym nástupom účinku a krátkou dobou pôsobenia. Sufentanyl má znížený výskyt nežiaducich účinkov na periférii, pretože minimálne ovplyvňuje vyplavovanie histamínu.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Dávkovanie sufentanylu sa určuje individuálne v závislosti na veku, telesnej hmotnosti, fyzickom stave pacienta, základnom ochorení, užívaní iných liekov a podľa typu chirurgického výkonu a anestézie.

Sufentanyl sa podáva intravenózne (v dávkach 0,5-5 µg/kg). Uvedená dávka zabezpečí intenzívnu analgéziu u pacientov počas chirurgických výkonov, znižuje sa odpoveď sympatiky na chirurgickú stimuláciu a udržiava kardiovaskulárnu stabilitu. V prípade dlhších chirurgických výkonov sa môže podať doplnková dávka 10-25 µg.

Na tlmenie pooperačnej bolesti sa sufentanyl aplikuje epidurálne, v úvodnej dávke 30-50 µg. Uvedená dávka poskytne pacientovi približne 4-6 hodinovú úľavu od bolesti.

Ak je sufentanyl použitý ako analgetikum počas pôrodu pridáva sa k epidurálne podanému bupivakaínu (0,125-0,25%) v dávke 10 µg.

○ **Farmakokinetické vlastnosti**

Intravenózne podaný sufentanyl má rýchly nástup účinku a krátku dobu pôsobenia. Jeho výhodou je, že sa nekumuluje v organizme a je rýchlo vylučovaný z tkanív.

Po epidurálnom podaní je vrchol plazmatickej hladiny zaznamenaný asi po 10 minútach od podania, po intravenóznom podaní asi po 40 minútach. Väzba sufentanylu na plazmatické bielkoviny je približne 92,5 %. Väzba na plazmatické bielkoviny je nižšia u detí a rastie s vekom.

Metabolizmus sufentanylu prebieha v pečeni pomocou mikrozomálneho systému cytochrómu P 450, hlavne izoformou CYP3A4.

○ **Indikácie**

Intravenózna forma sufentanylu sa používa buď ako podpora analgézie, alebo ako samostatné anestetikum u ventilovaných pacientov. Je vhodný na dlhšie a bolestivejšie výkony, kde sa pre zachovanie kardiovaskulárnej stability vyžaduje silnejšia analgédia. Sufentanyl je vhodný na epidurálne podávanie počas spinálnej anestézie. Indikáciou epidurálneho podania je tlmenie pooperačnej bolesti vo všeobecnej, hrudnej alebo ortopedickej chirurgii a po cisárskych rezoch. Môže sa použiť ako doplnkové analgetikum k epidurálne podávanému bupivakaínu pri pôrodných bolestiach počas pôrodu, ktorý prebieha bez komplikácií.

4.4.1.4 Fentanyl

Fentanyl je opioidné analgetikum s rýchlym nástupom účinku, pôsobiace na opioidný µ-receptor, s nízkou afinitou ku κ-opioidným receptorom.

○ **Spôsob podania a dávkovanie**

Fentanyl je lipofilné, opioidné analgetikom s rýchlou absorpciou. Je podávaný perorálne, bukálné, sublingválne, intranazálne a vo forme transdermálnych náplastí. Bukálny, sublingválny a intranazálny spôsob podania sa odporúča na kontrolu akútnej bolesti, transdermálne a perorálne podanie na dlhodobú, udržiavaciu terapiu chronickej bolesti.

Bukálne sa fentanyl aplikuje vo forme rozpustných tabliet (100-800 mikrogramov) alebo vo forme bukálneho filmu (200-1200 mikrogramov). Bukálny film je rozpustný, plochý, ohybný film, ktorý uvoľňuje fentanyl cez bukálnu sliznicu priamo do krvného obehu.

Okrem sublingválneho a bukálneho spôsobu podania môže byť fentanyl aplikovaný aj intranazálne vo forme aerosólu na nosovú sliznicu (50-200 mikrogramov v jednej dávke).

Stratégiou liečby je titrácia dávky. Terapia sa začína 100 mikrogramovou, sublingválnou alebo bukálnou tabletou. Ak sa do 15-30 minút od podania nedosiahne potrebné potlačenie bolesti, možno podať ďalšiu, doplnkovú, 100 mikrogramovú, sublingválnu alebo bukálnu tabletu. Dávky by sa mali zvyšovať postupne, až kým sa nedosiahne požadované potlačenie bolesti.

Podobný spôsob titrácie dávky sa používa aj v prípade intranazálneho podania fentanylu. Začína sa úvodnou dávkou 50 mikrogramov do jednej nosovej dierky (v prípade tolerancie 50, 100, 200 a 400 mikrogramov). Ak sa nedosiahne požadovaný účinok do 10 minút od prvej dávky, je možné dávku opakovať.

Na dlhodobú liečbu chronickej bolesti sú vhodné transdermálne náplasti. Transdermálne náplasti postupne uvoľňujú potrebné množstvo fentanylu počas niekoľkých dní. Dávka by sa mala voliť a titrovať individuálne, až kým sa nedosiahne potrebná analgetická účinnosť. Spôsob titrácie dávky je vždy uvedený v informácii o lieku od výrobcu uvedenej liekovej formy. Ak je analgézia po prvej aplikácii nedostatočná dávka sa môže po troch dňoch zvýšiť. Pri náhlom zhoršení chronickej bolesti (tzv. prelomová bolesť) mal by mať pacient k dispozícii okrem transdermálnej náplasti aj liekovú formu analgetika s rýchlym nástupom účinku (bukálny film, sublingválnu tabletu alebo nosový sprej).

○ **Farmakokinetické parametre**

Fentanyl je látka s vysokou lipofilitou, ktorá je dobre absorbovaná po perorálnom podaní. Perorálne podanie je však limitované nízkou biologickou aktivitou (65%) kvôli „first pass“ efektu v pečeni. Z uvedeného dôvodu sa v súčasnosti preferujú

alternatívne spôsoby podávania fentanylu – bukálna, sublingválna, intranazálna alebo transdermálna. V prípade uvedených alternatívnych spôsobov podania sa zvyšuje biologická dostupnosť na viac ako 90%. Po bukálnej, sublingválnej a intranazálnej aplikácii je distribúcia rýchla, hlavne do orgánov s vysokou perfúziou krvi (mozog, srdce, pľúca). Analgetický účinok nastupuje v priebehu 10-20 minút.

V prípade aplikácie transdermálnych náplastí obsahujúcich fentanyl koncentrácia v sére stúpa postupne, rovnovážny stav sa zvyčajne dosiahne po 12 až 24 hodinách a zostáva relatívne konštantný do konca aplikácie. Po odstránení fentanylovej náplasti koncentrácia fentanylu v sére klesá postupne, približne o 50% za 12-24 hodín.

Väzba fentanylu na plazmatické bielkoviny je 84%. V plazme sa v najvyššej miere viaže na kyslý alfa₁-glykoproteín. Voľná frakcia fentanylu sa zvyšuje pri acidóze. Eliminačný polčas fentanylu je približne 4-6 hodín.

Fentanyl sa primárne metabolizuje pečeňou pomocou izoformy cytochrómu P450 CYP3A4. Hlavný metabolit norfentanyl je biologicky neaktívny. Približne 75% fentanylu sa vylučuje močom vo forme metabolitov, menej ako 10% sa vylučuje v nezmenenej forme. Približne 9% dávky sa objaví v stolici, najmä vo forme metabolitov.

○ Indikácie

Podávanie fentanylu bukálnym, sublingválnym, intranazálnym spôsobom je indikované v liečbe tzv. prelomovej bolesti, ktorá sa vyskytne náhle počas chronickej bolesti u pacientov s nádorovými ochoreniami. Transdermálna forma sa odporúča na dlhodobú, udržiavaciu liečbu chronickej bolesti.

4.4.1.5 Metadón

Metadón je dlhodobo účinkujúci agonista μ -receptorov, farmakodynamickými vlastnosťami podobný morfinu. Niektoré experimentálne štúdie potvrdili účinok metadónu aj na NMDA receptor.

Metadón je opioidné analgetikum, u ktorého sa vyskytuje mierny abstinenčný syndróm, preto sa odporúča ako alternatíva pri liečbe závislosti na silných agonistoch μ receptorov (tzv. substitučná liečba). Metadón má predĺžený polčas, kumuluje sa v tkanivách a je pomaly vylučovaný z organizmu. Z uvedeného dôvodu po jeho

vysadení nastupuje miernejší abstinenčný syndróm. Počas podávania metadónu vzniká tolerancia na niektoré účinky, ktoré súvisia so stimuláciou opioidných receptorov: na nauzeu, sedatívne účinky a respiračnú depresiu. Tolerancia nevzniká na obstipačný účinok a miózu. Po podaní metadónu sa objavuje mierna eufória. Návykový potenciál metadónu je však podobný morfinu.

○ **Spôsob podania a dávkovanie**

Metadón je podávaný najčastejšie perorálne. Vo všeobecnosti sa odporúča úvodná dávka 10-30 mg/deň. Ak bol pacient liečený opioidmi (v prípade tolerancie na opioidy) je úvodná denná dávka vyššia a pohybuje sa v rozmedzí 25-40 mg. Pri intenzifikácii liečby by sa mala dávka zvyšovať o 5-10 mg (maximálne 20 mg) za týždeň. Maximálna denná dávka by nemala byť vyššia ako 60-120 mg. V prípade liečby závislosti na opioidných analgetikách môže doba, ktorá je potrebná na stabilizovanie pacienta trvať 6 a viac týždňov.

Pri udržiavacej substitučnej liečbe je metadón podávaný v jednej dennej dávke. Minimálna dĺžka substitučnej liečby metadónom má trvať najmenej 12 mesiacov, maximálna dĺžka jej trvania nie je časovo obmedzená. V prípade vysadenia metadónu, detoxifikácie z metadónu sa denná dávka postupne redukuje v priebehu niekoľkých týždňov až mesiacov. Doba detoxifikácie závisí od výšky dávky metadónu pred začatím detoxifikácie a stupňa tolerancie.

Po iniciálnej dávke 15 mg nastupuje účinok metadónu do 30-60 minút. Po opakovaných dávkach je potrebné monitorovať pacienta kvôli predĺženému účinku metadónu a jeho kumulácii v tkanivách.

○ **Farmakokinetické vlastnosti**

Metadón je dobre absorbovaný z gastrointestinálneho traktu a potrebnú plazmatickú hladinu dosiahne do 30 minút od podania. Pri podaní terapeutickkej dávky je 90% metadónu viazaných na proteíny plazmy. Metadón je dobre absorbovaný aj z bukálnej sliznice.

Metadón sa viaže na proteíny v tkanivách, na periférii aj v CNS. Po opakovanom podaní sa postupne kumuluje v tkanivách. Po prerušení podávania sa v tkanivách

udržiava nízka koncentrácia metadónu kvôli jeho pomalému uvoľňovaniu z väzobných miest.

Biotransformácia prebieha v pečeni, hlavne N-demetyláciou. Metabolity sú vylučované močom a žľazou. Malé množstvo je vylúčené v nezmenenej forme. Biologický polčas metadónu je 15-40 hodín.

- **Indikácie**

Metadón je indikovaný na liečbu závislosti na opioidoch a na potlačenie abstinénneho syndrómu.

4.4.2 Stredne účinné agonisty

4.4.2.1 Dihydrokodeín

Dihydrokodeín (DH-kodeín) patrí do skupiny fenantrenových derivátov. Analgetický účinok dihydrokodeínu je výraznejší ako pri kodeíne, ale nižší ako pri morfine.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

V súčasnosti sa DH-kodeín podáva perorálne vo forme tabliet s riadeným, dlhodobým uvoľňovaním účinnej látky. Pre dospelého pacienta je odporúčaná jednotlivá dávka 60-120 mg každých 12 hodín, pre deti od 12 rokov jednotlivá dávka 60 mg.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Dihydrokodeín sa veľmi dobre absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Nástup účinku je oneskorený, objavuje sa približne po 1 hodine. V prípade tabliet s riadeným uvoľňovaním sa udržiava potrebná hladina účinnej látky v plazme až po dobu 12 hodín. Podobne ako ďalšie látky zo skupiny fenantrenových derivátov je dihydrokodeín metabolizovaný v pečeni O-demetyláciou, N-demetyláciou a 6-keto redukciou. Metabolity sú vylučované močom.

- **Indikácie**

Podávanie DH-kodeínu sa odporúča na liečbu všetkých foriem chronickej bolesti, predovšetkým nádorovej bolesti.

4.4.2.2 Oxykodón

○ Spôsob podania a dávkovanie

Oxykodón je opioidné analgetikum skupiny fenantrénových agonistov. Farmakodynamickým účinkom je podobný morfinu. Podáva sa perorálne vo forme klasických tabliet v dávke 10-80 mg, alebo vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Maximálna denná dávka je 80 mg.

V súčasnosti sú v praxi dostupné tablety s predĺženým uvoľňovaním, ktoré obsahujú v jednej tablete kombinácie oxykodónu s naloxónom. Opioidný antagonistu naloxón podaný perorálne pôsobí lokálne na opioidné receptory v črevách a minimalizuje vznik periférnych nežiaducich účinkov oxykodónu, hlavne zápchy. Naloxón je v kombinácii podaný v nízkej dávke, po perorálnom podaní je výrazne rozkladaný v pečeni, a preto sú jeho systémové účinky minimálne.

○ Farmakokinetické vlastnosti

Oxykodón je po perorálnom podaní dobre absorbovaný. Biologická dostupnosť je 87%. Maximálne plazmatické hladiny dosiahne za 1-1,5 hodiny. Nástup účinku a maximálna plazmatická hladina sa predlžuje u tabliet s riadeným uvoľňovaním. Distribučný objem je 2,6 l/kg a asi 45 % látky sa viaže na proteíny plazmy. Eliminačný polčas je 4 až 6 hodín. Pomocou systému cytochrómu P450 sa vytvárajú metabolity oxykodónu -noroxykodón a oxymorfon. Časť oxykodónu sa metabolizuje v črevách a pečeni na glukuronidové konjugáty. Oxykodón a jeho metabolity sa vylučujú močom a stolicou. Oxykodón prechádza placentou a do materského mlieka.

○ Indikácie

Oxykodón je určený na liečbu všetkých foriem chronickej bolesti. Nepodáva sa na zvládnutie prelomovej bolesti, kde sú indikované opioidné analgetiká s rýchlym nástupom účinku.

4.4.3 Agonisty-antagonisty

4.4.3.1 Pentazocín

Pentazocín je prototypom opioidného analgetika zo skupiny benzomorfánov zmiešaných agonistov-antagonistov. Pôsobí ako agonista κ receptorov a antagonist μ receptorov. Bol prvým opioidným analgetikom so zmiešaným agonisticko-antagonistickým pôsobením používaným v klinickej praxi.

Účinky pentazocínu v oblasti CNS sú podobné morfinu: analgézia, sedácia a respiračná depresia. Analgetický účinok je vyvolaný agonistickým pôsobením na opioidný receptor κ . Klinické použitie je limitované psychomimetickými účinkami, ktoré sa môžu vyskytnúť pri vyšších dávkach (60 - 90 mg). Mechanizmus uvedeného účinku nie je presne objasnený, ale môže byť spôsobený aktiváciou supraspinálnych κ receptorov. Psychomimetické účinky môžu byť eliminované antagonistom opioidných receptorov naloxónom. Okrem psychomimetického pôsobenia, ďalším limitujúcim faktorom klinického využitia je stropový efekt pentazocínu, kedy zvyšovanie dávky nespôsobí zvýšenie farmakodynamického účinku. Stropový efekt a depresia respiračného centra sú pozorované pri dávkach vyšších ako 50-100 mg. Ak je pentazocín podaný pacientovi, ktorý je dlhodobo liečený opioidným analgetikom zo skupiny agonistov μ receptorov vyvolá vznik abstinenčného syndrómu.

○ Spôsob podania a dávkovanie

Pentazocín sa podáva perorálne v jednotlivej dávke 50 mg. Liečba by mala byť začatá iniciálnou perorálnou dávkou 50-100 mg, každé 3 až 4 hodiny. Veľkosť dávky a frekvencia podávania sa upravujú v závislosti od odpovede na liečbu. Celková denná perorálna dávka pentazocínu nesmie prekročiť 600 mg.

Parenterálne podávaný pentazocín je aplikovaný intramuskulárne (v jednotlivej dávke 30 až 60 mg) alebo pomaly intravenózne (v dávke 30 mg). Zvyčajne môže byť počiatočná dávka opakovaná každé 3-4 hodiny. Denná dávka parenterálne podaného pentazocínu by nemala prekročiť množstvo 360 mg. Subkutánne podanie pentazocínu sa využíva len v nevyhnutných prípadoch, pretože môže spôsobiť ťažké poškodenie tkaniva v mieste aplikácie injekcie. Ak je indikované opakované podávanie, odporúča

sa intramuskulárna aplikácia. Počas dlhodobej liečby je dôležité striedanie miesta vpichu.

○ **Farmakokinetické vlastnosti**

Pentazocín je po p.o. podaní dobre absorbovaný z gastrointestinálneho traktu. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne po 1-3 hodinách po perorálnej aplikácii, 15 minút po intravenózne a 1 hodinu po intramuskulárnom podaní. Počas pôsobenia je približne 2-5 hodín. 50-75% pentazocínu sa viaže na proteíny v plazme. Metabolizmus prebieha hlavne v pečeni. Približne 30% metabolitov je vylučovaných močom vo forme glukuronidov, 13% v nezmenenej forme močom a 2% sú vylúčené stolicou.

○ **Indikácie**

Podľa niektorých literárnych zdrojov sa pentazocín odporúča na dlhodobú liečbu chronickej bolesti, strednej a silnej intenzity. V klinickej praxi je jeho využitie limitované. Najväčším problémom je počas liečby chronickej bolesti stropový efekt, krátky polčas pôsobenia a psychomimetické pôsobenie. Z uvedeného dôvodu je pentazocín vhodnejším kandidátom na tlmenie akútnej bolesti.

4.4.3.2 Nalbufín

Nalbufín je opioidné analgetikum zo skupiny morfinanov, ktorý je agonistom κ receptorov a antagonistom μ receptorov. Antagonistické účinky nalbufínu dosahujú asi štvrtinu účinku nalorfinu a desaťnásobok účinku pentazocínu. V porovnaní s pentazocínom má nižšie dysforické účinky.

Výhodou podávania nalbufínu je fakt, že jeho potenciál na vyvolanie závislosti je minimálny, neovplyvňuje hladkú svalovinu tráviaceho traktu, močových ciest, minimálne ovplyvňuje vyprázdňovanie žalúdka, črevnú pasáž a močenie. Intramuskulárne podanie 10 mg nalbufínu má podobný analgetický účinok ako 10 mg morfinu. Maximálne stropové množstvo nalbufínu na dosiahnutie analgetického účinku je 30 mg.

Psychomimetické účinky sa vyskytujú pri dávke vyššej ako 70 mg. U pacientov, ktorým sú podávané opioidné analgetiká zo skupiny agonistov μ receptorov nalbufin vyvoláva abstinenčný syndróm.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Nalbufin sa podáva parenterálne (intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne). Parenterálne sa odporúča pre dospelých pacientov dávka 0,1 – 0,3 mg/kg telesnej hmotnosti. Maximálna jednotlivá dávka by u dospelých nemala byť vyššia ako 20 mg. Deťom sa odporúča dávka 0,1 – 0,2 mg/kg telesnej hmotnosti.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Nalbufin má po parenterálnom podaní rýchly nástup účinku, 3-5 minút po intravenózne aplikácii a menej ako 15 minút po intramuskulárnej alebo subkutánnej injekcii. Trvanie pôsobenia je od 3 do 6 hodín. Väzba nalbufinu na bielkoviny plazmy je približne 50%. Nalbufin sa metabolizuje v pečeni na sedem metabolitov, ktoré však nie sú farmakodynamicky aktívne.

- **Indikácie**

Nalbufin sa používa v parenterálnej forme na krátkodobé zmiernenie stredne závažnej až závažnej bolesti. Možno ho tiež použiť na predoperačnú a pooperačnú analgéziu.

4.4.4 Parciálne agonisty

4.4.4.1 Buprenorfín

Buprenorfín je semisyntetické opioidné analgetikum s vysokou lipofilitou. Buprenorfín je parciálny agonista opioidných receptorov s agonistickou aktivitou na μ -opioidných receptoroch a slabou antagonistickou aktivitou na κ receptoroch. Je 25-50 krát analgeticky účinnejší ako morfín.

Výsledky niektorých štúdií preukázali, že v porovnaní s ostatnými opioidmi, po vysadení buprenorfinu nastupuje miernejší abstinenčný syndróm, pretože buprenorfín je

postupne disociovaný z μ receptorov, pomaly metabolizovaný a postupne sa znižuje jeho koncentrácia v organizme.

○ **Spôsob podávania a dávkovanie**

Buprenorfín je lipofilné opiodné analgetikum, ktoré prechádza sliznicou a kožou. Podáva sa sublingválne v dávke 0,2-0,4 mg. Sublingválne tablety sa môžu podávať aj deťom od 2 rokov v redukovanej dávke určenej na základe hmotnosti dieťaťa. Čas na aplikáciu ďalšej dávky by mal byť určený na základe klinického pozorovania dieťaťa.

Ďalšou formou podania je transdermálna náplast s postupným uvoľňovaním účinnej látky. V tejto forme sa podáva buprenorfín v dávke 20-40 mg. Pred aplikáciou náplasti buprenorfinu je potrebné zohľadniť predošlú terapiu opioidnými analgetikami a titrovať dávku. Pacienti, ktorí potrebujú na liečbu bolesti doplnkové analgetikum s rýchlym nástupom účinku (na zvládnutie prelomovej bolesti) môžu užívať kombinovane buprenorfín vo forme náplastí a sublingválnych tabliet.

○ **Farmakokinetické vlastnosti**

Po sublingválnom podaní je buprenorfín rýchlo vstrebávaný bukálnou sliznicou (v priebehu niekoľkých minút). Analgetický účinok nastupuje po sublingválnom podaní do 30 minút a pretrváva najmenej 4 hodiny. Po sublingválnom podaní sú maximálne plazmatické koncentrácie u dospelého pacienta dosiahnuté v priebehu 2 hodín od podania. Po transdermálnom podaní sa buprenorfín postupne uvoľňuje do systémovej cirkulácie. Rýchlosť uvoľňovania závisí od typu náplasti.

Buprenorfín má vysokú väzbovosť na plazmatické bielkoviny (96%). Metabolizuje sa v pečeni na N-dealkylbuprenorfín (norbuprenorfín) a na metabolity konjugované s glukuronidom. Vylučovanie je pomerne pomalé. Dve tretiny liečiva sú vylúčené v nezmenenej forme stolicou a jedna tretina je eliminovaná močom vo forme konjugátov buprenorfinu alebo dealkylovaného buprenorfinu (norbuprenorfinu) močom. Pomalé vylučovanie stolicou je spôsobené enterohepatálnym obehom, preto je klírens buprenorfinu ovplyvnený prietokom krvi pečeňou. Po odstránení transdermálnej

náplasti sa plazmatická koncentrácia buprenorfinu znižuje rovnomerne v priebehu 22-36 hodín.

○ **Indikácie**

Buprenorfin je v sublingválnej a transdermálnej forme indikovaný na zníženie stredne silnej až silnej bolesti: u pacientov po chirurgickom zákroku, po úraze, u pacientov s bolesťou spôsobenou nádorovým ochorením alebo chorobou v terminálnom štádiu. Kombinácia buprenorfinu s naloxónom vo forme sublingválnych tabliet (SUBOXONE 2mg/0,5mg) je vhodná na substitučnú liečbu závislosti na opioidných analgetikách, liečbu jej psychickej aj fyzickej zložky.

4.4.5 Atypické opioidné analgetiká

4.4.5.1 Tramadol

Tramadol je syntetický derivát zo skupiny atypických opioidných analgetík. Po chemickej stránke je tramadol podobný kodeínu, patrí do skupiny fenatrénových derivátov. V organizme funguje ako prodrug forma, je konvertovaný na aktívny metabolit O-desmetyltramadol.

Mechanizmus analgetického účinku tramadolu nie je presne objasnený. Tramadol pôsobí ako agonista opioidných receptorov s vyššou afinitou k μ opioidným receptorom, antagonist NMDA receptorov, zvyšuje vyplavovanie serotonínu a inhibuje reuptake noradrenalínu. V experimentoch boli potvrdené ďalšie účinky tramadolu, a to antagonistický efekt na 5-HT_{2C} receptor, na M₁ and M₃ receptor a antagonizmus nikotínového receptora, hlavne izoformy α_5 .

Tramadol ovplyvňuje širokú paletu mediátorov. Okrem agonistického pôsobenia na opioidné receptory je signifikantný aj jeho účinok na metabolizmus serotonínu a noradrenalínu. Podanie naloxónu neantagonizuje všetky účinky tramadolu. Z uvedeného dôvodu sa tramadol odlišuje od skupiny klasických opioidných analgetík hlavne v oblasti výskytu nežiaducich účinkov a liekových interakcií. Agonistické pôsobenie na serotonínový systém môže vyvolať výskyt serotonínového syndrómu. V prípade, že je tramadol kombinovaný s ďalšími agonistami serotoninergetického systému (napr. antidepresívami zo skupiny SSRI, tryptánmi na liečbu migrény) dochádza k potenciácii

toxických účinkov spôsobených serotonínom. Na rozdiel od ostatných opioidných analgetík má tramadol dobrú účinnosť na neuropatickú bolesť, pravdepodobne kvôli antagonistickému pôsobeniu na NMDA receptory.

Analgetický účinok tramadolu predstavuje 1/10 až 1/6 účinnosti morfinu. V dávkach dosahujúcich analgetický účinok, na rozdiel od morfinu, tramadol nemá tlmivý účinok na dýchanie a minimálne ovplyvňuje kardiovaskulárny systém. Ďalšou, pozitívnou vlastnosťou tramadolu je nižší návykový potenciál. Z uvedeného dôvodu patrí v súčasnosti v klinickej praxi k najfrekvencovanejšie využívaným opioidným analgetikám, najmä pri tlení bolesti po chirurgických zákrokoch.

○ **Spôsob podávania a dávkovanie**

Tramadol sa podáva perorálne, rektálne a parenterálne. Dávkovanie sa prispôbuje intenzite bolesti a prahu bolesti u pacienta.

Perorálne sa podáva vo forme kvapiek, kapsúl, tabliet s predĺženým účinkom a postupným uvoľňovaním účinnej látky. Dospelým a deťom od 14 rokov sa odporúča perorálna dávka 50-200 mg tramadolu každých 12 hodín. Podľa individuálnej potreby pacienta je možné skrátiť interval podávania, minimálne na dobu 6 hodín.

Rektálne sa aplikuje tramadol v jednotlivej dávke 100 mg každých 4-6 hodín, parenterálne (intravenózne, intramuskulárne, subkutánne) v dávke 50 mg.

Štandardne je efektívna denná dávka 400 mg, avšak v indikovaných prípadoch (najmä u pacientov s onkologickým ochorením) je možné podať aj vyššie dávky.

Pri dennej dávke vyššej ako 400 mg tramadolu je nevyhnutné počítať s frekvencovanejším výskytom nežiaducich účinkov.

○ **Farmakokinetické vlastnosti**

Tramadol sa po perorálnom podaní dobre absorbuje. Jeho absolútna biologická dostupnosť je v porovnaní s ostatnými opioidnými analgetikami vysoká, približne 75%. Po aplikácii perorálnych kvapiek je maximálna plazmatická koncentrácia dosiahnutá po 1 hodine, u tabliet po 1,5 hodine, u kapsúl po 2,2 hodinách a v prípade retardovaných liekových foriem po 4-5 hodinách od podania. Plazmatické koncentrácie, pri ktorých je zachovaný analgetický efekt pretrvávajú asi 12 hodín. Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka, približne 20%.

Tramadol sa metabolizuje v pečeni N- a O-demetyláciou a následnou konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Z metabolitov je analgeticky účinný mono-O-demetyltramadol, ostatné metabolity sú analgeticky neúčinné. Vylučovanie tramadolu a jeho metabolitov prebieha močom (90%), zvyšok sa vylúči stolicou. Eliminačný polčas tramadolu je asi 6 hodín, u pacientov so zlyhaním obličiek (klírens kreatinínu menej ako 5 ml/min) sa eliminačný polčas pohybuje v rozmedzí 8-14 hodín. Farmakokinetický profil tramadolu je v terapeutických dávkach lineárny.

○ **Liekové interakcie**

Z hľadiska vzniku interakcií sa môžu po podaní tramadolu vyskytnúť interakcie, ktoré sa líšia od interakcií typických agonistov opioidných receptorov. Tramadol sa odlišuje od ostatných opioidných analgetík tým, že ovplyvňuje serotonergickú transmisiu a moduluje účinky noradrenalínu. Ovplynvenie uvedených systémov vyvoláva interakcie spojené s potenciáciou účinku serotonínu a noradrenalínu. Preto sa neodporúča kombinované podanie tramadolu s liečivami, ktoré agonisticky pôsobia na serotonínové receptory (tryptány na liečbu migrény) alebo zvyšujú hladiny serotonínu v synapse (antidepresíva zo skupiny SSRI, ktoré inhibujú spätný transport serotonínu v synaptickom spojení). Kombinované podávanie môže potencovať vznik serotonínového syndrómu. Zvýšenú excitáciu CNS, výskyt serotonínového syndrómu môže vyvolať aj kombinácia tramadolu s inhibítormi MAO. Najčastejšími príznakmi serotonínového syndrómu sú: potenie, hypertermia, tachykardia, nauzea, hnačka, zmätenosť, agitácia, halucinácie, hyperreflexia, myoklonus a tremor. Prerušenie liečby látkami so serotonergickými účinkami vedie k rýchlemu zlepšeniu symptómov serotonínového syndrómu.

○ **Indikácie**

Tramadol je indikovaný ako analgetikum pri akútnej, chronickej, stredne silnej až silnej bolesti rôzneho pôvodu predovšetkým v chirurgii, ortopédii, pôrodníctve, onkológii, neurológii a stomatológii.

Na liečbu stredne silnej bolesti sú v klinickej praxi k dispozícii kombinácie tramadolu s neopioidným analgetikom paracetamolom (ZALDIAR, DORETA 37,5 mg tramadolu/325 mg paracetamolu).

4.4.5.2 Tapentadol

Tapentadol je duálne pôsobiace analgetikum, ktoré patrí do skupiny atypických opioidov. Tapentadol je agonista opioidných μ receptorov a zároveň je jeho analgetický účinok potencovaný inhibičným účinkom na spätné vychytávanie katecholamínov do nervových zakončení sympatiku. Podľa niektorých experimentálnych štúdií tapentadol stimuluje aj σ_2 receptor, ale význam tohto účinku nie je objasnený.

Sila analgetického účinku tapentadolu je medzi morfinom a tramadolom. V porovnaní so silnými agonistami opioidných receptorov má nižší návykový potenciál a zároveň nižší výskyt nežiaducich účinkov. Po náhlom vysadení liečiva vzniká len mierny abstinenčný syndróm.

○ **Spôsob podávania a dávkovanie**

Tapentadol sa podáva perorálne najčastejšie vo forme tabliet s predĺženým uvoľňovaním v jednotlivej dávke 50-250 mg dvakrát denne. Liečba sa začína najnižšou dávkou a podľa intenzity bolesti a klinického stavu pacienta sa dávka zvyšuje o 50 mg každé 3 dni. Podobný režim postupného znižovania dávky je potrebné dodržať aj pri prerušení liečby.

○ **Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálnom podaní tapentadolu sú dosiahnuté maximálne koncentrácie v plazme za 3-6 hodín. Metabolizmus prvého priechodu pečeňou je približne 32%. Tapentadol je rýchlo distribuovaný v organizme. Väzba na plazmatické proteíny je len 20%. V metabolizme tapentadolu zohrávajú dôležitú úlohu ako oxidačno-redukčné reakcie fázy I. prostredníctvom cytochrómu P450, tak aj reakcie metabolizmu fázy II. (glukuronizácia). Metabolizmus prebieha v pečeni dominantne konjugáciou s kyselinou glukurónovou (izoformami uridíndifosfát-glukuronyltransferázy - UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7), len 3% látky sú vylúčené z organizmu v nezmenenej forme. Počas metabolizmu nevznikajú aktívne metabolity. Metabolity tapentadolu a nezmenená forma liečiva sú vylučované obličkami.

○ **Interakcie**

Pri podávaní tapentadolu treba počítať s výskytom interakcií, ktoré sú typické aj pre ostatné agonisty μ receptorov: zvýšené riziko depresie respiračného centra pri kombinácii s látkami, ktoré majú tlmivý účinok na CNS (benzodiazepíny, barbituráty, antipsychotiká, antagonisty H_1 receptorov I. generácie atď.). Interakcie sa týkajú mechanizmu účinku tapentadolu, farmakokinetické interakcie sú zriedkavé.

Tapentadol inhibuje spätný transport noradrenalínu a čiastočne aj serotonínu do nervových zakončení. Z uvedeného dôvodu je nebezpečnou kombinácia s inhibítormi MAO, antidepresívami skupiny SSRI a SNRI. Aditívne pôsobenie s antidepresívami môže vyvolať symptómy spojené so stimuláciou sympatiku (hypertenzná kríza, stimulácia myokardu atď.) a serotonínový syndróm.

○ **Indikácie**

Tapentadol je indikovaný na liečbu chronickej bolesti. V predklinických aj klinických štúdiách bola potvrdená účinnosť tapentadolu na nociceptívnu, viscerálnu a zápalovú bolesť.

4.5 Kontraindikácie opioidných analgetík

- Precitlivosť na liečivo
- Vážne problémy s dýchaním spojené s hypoxiou a/alebo hyperkapniou
- COPD vo vyššom štádiu
- Cor pulmonale
- Nekontrolovaná bronchiálna astma
- Paralytický ileus nevyvolaný opioidmi
- Mierne až závažné zhoršenie funkcie pečene
- Akútna intoxikácia alkoholom a hypnotikami

4.6 Interakcie opioidných analgetík

Pri podávaní opioidných analgetík, ktoré sú agonistami opioidných μ opioidných receptorov treba brať do úvahy výskyt nasledovných interakcií:

- Benzodiazepíny, barbituráty, antagonisty H_1 receptorov prvej generácie a alkohol potencujú sedatívne účinky opioidov.
- Benzodiazepíny, barbituráty, inhalačné anestetiká a alkohol môžu potencovať útlm dýchacieho centra.
- Kombinácia opioidov s typickými neuroleptikami vyvoláva hypotenziu a oslabenie aktivity parasympatiku.
- Inhibítory MAO zvyšujú analgetický účinok opioidov, ale potencujú aj nežiaduce účinky.

4.7 Nežiaduce účinky opioidných analgetík a možnosti ich minimalizácie

Medzi nežiaduce účinky, ktoré sa všeobecne vyskytujú po podaní agonistov opioidných receptorov patria:

- Hypersenzitívne reakcie na podanie liečiva
- Opiodmi vyvolaná neurotoxicita (OIN), ktorej najčastejšími príznakmi sú: kognitívne poruchy; psychické poruchy (zmeny nálady, eufória, alebo dysfória podľa typu opioidného analgetika); halucinácie/delírium; myoklonus/ kŕče; hyperalgézia/alodýnia
- Sedácia (od miernej únavy až po somnolenciu)
- Mióza
- Poruchy dýchania, hypoventilácia
- Gastrointestinálne poruchy: obstipácia, vracanie, strata apetítu, dyspepsia
- Poruchy kože: žihľavka a svrbenie
- Poruchy funkcie obličiek a močových ciest: retencia moča
- Poruchy cievneho systému: hypotenzia
- Hypogonadizmus (deplécia estrogénov a testosterónu).

Výskyt nežiaducich účinkov je možné minimalizovať:

- kombináciou opioidných analgetík s neopiodnými analgetikami a adjuvantnými liečivami, ktoré znižujú spotrebu opioidov tzv. „opioid-sparing effect“
- zmenou účinnej látky počas liečby tzv. „rotáciou opioidov“
- symptomatickou liečbou (napr. použitie antiemetík pri vracaní)
- použitím opioidných antagonistov (môžu znižovať analgetické pôsobenie opioidov).

Rotácia opioidov patrí medzi základné postupy, ktoré môžu znížiť výskyt tolerancie a nežiaducich účinkov počas analgetickej liečby. Výmenou opioidu za iný opioid pri súčasnej redukcii dávky sa môže dosiahnuť obnovenie analgetického účinku, pretože jednotlivé opioidy majú rozdielnú vnútornú afinitu k rôznym podtypom opioidných receptorov. Výsledky klinických štúdií potvrdili zníženie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov pri rotácii opioidov, napr. transdermálne aplikovaný fentanyl má nižší obštipačný a sedatívny účinok ako perorálne podaný morfín. Rozdiely v profile nežiaducich účinkov môžu byť čiastočne vyvolané aj rozdielnou farmakokinetikou prípravkov alebo tvorbou individuálnych metabolitov počas metabolizmu. Metabolity niektorých opioidov (napr. v prípade morfinu morfin-3-glukuronid) majú antianalgetické a neuroexcitačné účinky.

• Nauzea a vracanie

Nauzea a vracanie sa vyskytuje približne v 10-40% prípadov. Najčastejšie sa objavuje na začiatku liečby a väčšinou ustúpi v priebehu niekoľkých dní. Závisí od typu podaného opioidu a štádia ochorenia. Opioidy dosahujú emetogénny účinok ovplyvnením chemorecepčnej zóny v predĺženej mieche, zvýšením citlivosti vestibulárneho systému, gastroparézou a obštipáciou. Prevenciou výskytu uvedeného nežiaduceho účinku môže byť pomalé zvyšovanie dávky opioidov. Na odstránenie vracania sa odporúča liečba antiemetikami: antagonistami dopamínových receptorov (napr. prochlorperazín), antagonistami serotonínových receptorov zo skupiny setrónov (ondasetrón, granisetrón a ďalšie); anticholinergikami (transdermálna náplast skopolamínu), antihistaminikami I. generácie a prokinetikami (metoklopramid).

• Obštipácia

Opioidy znižujú motilitu čreva a sekréciu tráviacich štiav, výsledkom čoho je obstipácia. Obstipácia sa vyskytuje asi u 90% pacientov liečených opioidnými analgetikami a tolerancia sa vyvíja len zriedka. Transdermálne podaný fentanyl a buprenorfin majú nižší potenciál na vyvolanie obstipácie. Špecifická liečba obstipácie zahŕňa: zvýšenú hydratáciu, zvýšenie príjmu vlákniny v potrave, podanie laxatív (v poradí - objemové, osmotické a laxatíva dráždiace hrubé črevo) a prokinetík (metoklopramid).

Novším prístupom v prevencii obstipácie vyvolanej opioidmi je podávanie perorálnych prípravkov obsahujúcich periférne pôsobiace antagonisty opioidných receptorov metylnaltrexón, alebo alvimopan. Uvedené antagonisty boli zavedené do praxe špecificky na prevenciu dysfunkcie čriev vyvolanej opioidnými analgetikami. V porovnaní s naloxónom pôsobia len na periférii a neovplyvňujú analgetické pôsobenie agonistov opioidných receptorov.

- **Pruritus**

Pruritus (svrbenie) sa vyskytuje asi v 1% prípadov podávania opioidov perorálnou cestou a zvyšuje sa na 8-46 % v prípade epidurálneho a intratekálneho spôsobu podania.

Opioidy vyvolávajú uvoľnenie histamínu z mastocytov, ktorý môže vyvolať sčervenanie kože a svrbenie. V mechanizme vzniku uvedeného nežiaduceho účinku však musia zohrávať úlohu aj ďalšie faktory, pravdepodobne dráždenie spinálnych opioidných receptorov a histamínových, alebo serotonínových receptorov v CNS.

Na zníženie pocitov svrbenia sa odporúča podanie antihistaminík druhej generácie, ktoré majú nižší sedatívny účinok, rotácia opioidov a opatrné, titrované podávanie naloxónu. Benefitom môže byť podanie antagonistov serotonínových 5-HT₃ receptorov (setrónov), ktoré môže znížiť pocity svrbenia inhibičným účinkom v zadných rohoch miechy.

- **Sedácia**

Sedatívne pôsobenie opioidov sa objavuje v počiatočných štádiách liečby alebo pri zvýšení dávky. Symptómy vymiznú vo väčšine prípadov v priebehu niekoľkých dní. Dlhodobá sedácia po opioidoch môže byť vyvolaná komorbitami (demencia,

metabolická encefalopatia, metastázy v mozgu) alebo kombináciou s alkoholom a sedatívne pôsobiacimi liečivami (antihistaminiká, antidepresíva, anxiolytiká).

Tab. 6 Niektoré nežiaduce účinky opioidných analgetík a princípy ich liečby

| Nežiaduci účinok | Liečba |
|--------------------------|--|
| Nauzea a vracanie | antiemetiká: <ul style="list-style-type: none"> • neuroleptiká (prochlorperazín) • antagonisty H₁ receptorov I. generácie • antagonisty 5-HT₃ receptorov – setróny • náplaste skopolamínu prokinetiká: metoklopramid rotácia opioidov |
| Pruritus | antagonisty H ₁ receptorov (II. generácie), propofol, antagonisty 5-HT ₃ receptorov – setróny |
| Obstipácia | úprava stravy, prehľadná, metoklopramid, periférne antagonisty opioidných receptorov (metylnatrexón) |
| Sedácia | prerušenie liečby sedatívne pôsobiacimi farmakami, rotácia opioidov, psychostimulanciá, inhibítor ACHE (donepezil) |
| Delírium | rotácia opioidov, antipsychotiká, inhibítor ACHE (donepezil) |
| Myoklonus | rotácia opioidov, antikonvulzíva (benzodiazepíny), centrálna myorelaxancia |
| Hyperalgézia | redukcia dávky opioidov ?, rotácia opioidov |

Uvedené liečivá môžu vyvolávať sedáciu priamo ovplyvnením špecifických receptorov, alebo nepriamo redukciou metabolizmu opioidov a zvýšením ich účinku. Na odstránenie sedatívneho účinku opioidov môže byť využitá rotácia opioidov a podanie psychostimulancií (kofeín). Niektoré klinické štúdie potvrdili pozitívne účinky kognitíva donepezilu (centrálneho inhibítora ACHE) na zníženie sedácie vyvolanej opioidnými analgetikami.

- **Myoklonus a kŕče**

Mechanizmus, ktorým opioidy vyvolávajú myoklonus nie je doteraz úplne objasnený. Myoklonus môže progredovať až do tonicko-klonických kŕčov. Uvedený symptóm je potencovaný kombináciou s ďalšími liečivami, dehydratáciou, hypoglykémiou alebo kumuláciou toxických metabolitov (napr. morfin 3-glukuronidu počas liečby morfinom). Na liečbu kŕčov sa môžu podať antikonvulzíva zo skupiny benzodiazepínov (midazolam, klonazepam) a centrálna myorelaxancia (baklofen). Vhodným postupom na prevenciu vzniku kŕčov je rotácia opioidov.

- **Delírium a halucinácie**

Delírium je jedným z najčastejších komplikácií pokročilého štádia onkologického ochorenia. Opioidné analgetiká prispievajú k uvedenému stavu asi 60% podielom. Prevenciou a liečbou by mala byť rehydratácia pacienta, zníženie dávky, rotácia opioidov a podanie antipsychotík. Podľa záverov niekoľkých klinických štúdií pozitívne účinky dosiahla v uvedenej indikácii kombinácia opioidov s centrálnymi pôsobiacimi inhibítormi ACHE (donepezil).

4.8 Antagonisty opioidných receptorov

4.8.1 Naloxón

Naloxón je kompetitívny antagonist opioidných receptorov. Využíva sa v liečbe intoxikácie opioidnými analgetikami. Antagonizuje účinok opioidov vrátane útlmu dychu, sedácie i hypotenzie, inhibuje psychomimetické a dysforické účinky agonistov-antagonistov. Ak sa podá v terapeutických dávkach v neprítomnosti opioidných agonistov alebo zmiešane pôsobiacich agonistov-antagonistov nevykazuje v podstate žiadne farmakologické vlastnosti.

- **Spôsob podávania a dávkovanie**

Naloxón sa podáva pri akútnej otrave opiodnými analgetikami intravenózne (môže byť podaný intramuskulárne alebo subkutánne). Aby nedošlo k indukcii výrazného abstinenčného syndrómu dávkovanie je potrebné titrovať. Začína sa nízkou dávkou 0,4-2,0 mg. Ak nedôjde k zlepšeniu stavu, dávka sa opakuje po 2-3 minútach. Celková dávka by nemala byť vyššia ako 10 mg. Deťom sa aplikuje v dávke 10µg/kg telesnej hmotnosti i.v..

Podanie nízkej dávky 0,5 µg/kg hmotnosti môže byť využité na diagnostiku intoxikácie látkou opiodného charakteru.

Pri pooperačnej depresii dychu vyvolanej opiodmi, alebo v prípade antagonizovania účinku opiodu použitého počas celkovej anestézie sa aplikuje naloxón titrovane v dávkach 0,1-0,2 mg intravenózne. Dĺžka podávania sa riadi reakciou pacienta.

Parenterálna aplikácia naloxónu je indikovaná aj pri depresii respiračného centra novorodencov spôsobenej podaním opiodných analgetík matkám pri pôrode. V uvedenej indikácii sa podáva v dávke 10 mikrogramov/kg telesnej hmotnosti.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Naloxón je po parenterálnom podaní rýchlo distribuovaný v organizme. Väzba na plazmatické bielkoviny je relatívne nízka. Účinok po intravenóznom podaní nastupuje do 2 minút, po intramuskulárnom či subkutánnom podaní je nástup pomalší. Trvanie účinku je závislé na dávke a spôsobe aplikácie (približne 1-3 hodiny). Naloxón je metabolizovaný v pečeni, v najvyššej miere konjugáciou s kyselinou glukuronovou (hlavným metabolitom je naloxón-3β-D-glukuronid) a je vylučovaný močom. Okrem konjugáčnych reakcií je naloxón metabolizovaný minoritnou biotransformačnou cestou, oxidatívnou N-deamináciou a redukciou 6-ketoskupiny.

Naloxón prechádza placentárnou bariérou, a preto ak je žena závislá na opioidech, môže jeho rýchle podanie počas gravidity viesť k prejavom abstinenčného syndrómu u plodu. Abstinenčné príznaky nastupujú u plodu skôr ako u matky. Plod reaguje zvýšenou pohybovou aktivitou, ktorá sa môže vystupňovať do kŕčov, v najvážnejších prípadoch až do intrauterinného úmrtia.

Naloxón sa absorbuje aj po perorálnej aplikácii, podlieha však vysokému „first-pass“ efektu, takže perorálne podaná dávka dosahuje len 1/50 účinnosti dávky podanej parenterálne.

- **Indikácie**

Parenterálne podanie naloxónu je indikované: pri útlme dýchania vyvolanom opioidným analgetikom, na ukončenie anestézie, ako antidotum pri otravách či predávkovaní opioidmi, v prípade depresie dychu u novorodencov spôsobenej podaním opioidov matke pri pôrode.

- **Nežiaduce účinky**

Po podaní naloxónu sa môžu vyskytnúť nasledovné nežiaduce účinky:

- Kardiovaskulárny systém: pľúcny edém, tachykardia, ventrikulárna fibrilácia, hypertenzia/hypotenzia, zástava srdca
- Gastrointestinálny systém: vracanie a nauzea
- Nervový systém: kŕče, parestézie, epileptické (grand mal) kŕče
- Psychické poruchy: agitácia, halucinácie
- Respiračný systém: dyspnoe, hypoxia, útlm dýchania
- Koža: nešpecifické reakcie v mieste aplikácie, potenie, sčervenanie kože
- Urogenitálny systém: urgentná urinácia

V prípade osôb fyzicky závislých na opiátoch môže rýchle podanie naloxónu vyvolať akútny abstinenčný syndróm. Medzi najčastejšie príznaky uvedeného abstinenčného syndrómu patria: bolesť rôznych častí tela, horúčka, potenie, zvýšená sekrécia sliznice nosa, kýchanie, piloerekcia, zívanie, slabosť, chvenie alebo tras, nervozita, nepokoj, hnačka, nauzea, vracanie, abdominálne bolesti až kŕče, zvýšený tlak krvi, tachykardia a ďalšie. V prípade novorodencov môže abstinenčný syndróm vyvolať kŕče, nadmerný plač a hyperreflexiu.

4.8.2 Naltrexón

Naltrexón je dlhodobý pôsobiaci antagonist opioidných receptorov. Naltrexón nie je v súčasnosti indikovaný na liečbu intoxikácie opioidnými analgetikami. Používa sa ako súčasť komplexného liečebného programu na liečbu alkoholizmu, na zníženie rizika recidívy, ako podporná liečba pri abstinencii a na zníženie chuti na alkohol.

Mechanizmus účinku naltrexónu v uvedenej indikácii nie je úplne objasnený. Predpokladá sa, že znižuje citlivosť opioidných receptorov, ktoré sú stimulované dlhodobým užívaním alkoholu. Liečba naltrexónom nie je averzívna liečba a nespôsobuje reakcie disulfiramového typu po užití alkoholu.

Naltrexón znižuje chuť na alkohol ("túžbu") počas abstinencie a po užití alkoholu. Zníženie chuti na alkohol znižuje riziko úplnej recidívy u abstinujúcich a neabstinujúcich jedincov.

4.8.3 Metylnaltrexón

Metylnaltrexón je periférny antagonist opioidných receptorov s vysokou afinitou k μ receptorom a nízkou afinitou ku κ receptorom.

Metylnaltrexón je indikovaný na elimináciu obštipácie vyvolanej podávaním opioidných analgetík, ktoré sú agonistami opioidných receptorov. Odporúča sa pacientom, u ktorých už nie je možné znížiť obštipáciu klasickými laxatívami.

Metylnaltrexón obsahuje v molekule kvartérny dusík, preto neprechádza hematoencefalickou bariérou. Výhodou uvedenej vlastnosti je fakt, že nepôsobí na opioidné receptory v CNS, neznižuje analgetický efekt opioidných agonistov a nevyvoláva abstinenčný syndróm.

Z nežiaducich účinkov sa najčastejšie vyskytujú: abdominálna bolesť, nauzea, hnačka a flatulencia. V prípade metylnaltrexónu sa odporúča subkutánne podanie. Časté sú po subkutánnom podaní kožné reakcie v mieste vpichu.

Metylnaltrexón má nízku proteínovú väzbovosť (11-15%), je metabolizovaný v pečeni, vylučovaný močom (50%) a stolicou (50%) a jeho polčas je približne 8 hodín.

4.9 Liečba akútnej otravy opioidnými analgetikami

4.9.1 Farmakokinetické parametre ovplyvňujúce otravy

Väčšina opioidných analgetík sa dobre vstrebáva po orálnom aj parenterálnom podaní. Po perorálnom podaní, aj napriek rýchlej absorpcii z GIT-u, je ich účinok znižovaný intenzívnou metabolickou premenou počas prvého priechodu pečťou. Na vyvolanie toxického účinku musia byť perorálne podané vyššie dávky.

Všetky opioidy sa po absorpcii viažu na plazmatické bielkoviny. Liečivá s vysokým stupňom väzbovosti na bielkoviny plazmy (napr. NSAiD) môžu vytesňovať z väzby opioidné analgetiká a zvyšovať ich účinok. Po opakovaných podaniach vysoko-lipofilných látok (napr. fentanyl) môže dochádzať ku kumulácii v tukovom tkanive.

Opioidné analgetiká s voľnými hydroxylovými skupinami v molekule (morfin, kodeín, pentazocín, buprenorfín) sa metabolizujú konjugáciou s kyselinou glukuronovou na polárne metabolity vylučované obličkami. U pacientov so zlyhaním obličiek môže dochádzať ku kumulácii aktívnych metabolitov a zvyšovaniu terapeutických, ale aj toxických účinkov.

4.9.2 Prejavy otravy

Najvyšším rizikom intoxikácie opioidmi je respiračná depresia a kóma. Hĺbka komatózneho stavu a respiračnej depresie závisí od typu podaného analgetika, použitej dávky a stavu pacienta.

Klinické prejavy otravy opioidnými analgetikami môžeme všeobecne kategorizovať ako centrálna a periférna.

Ovplyvnenie centrálného nervového systému je spojené so sedáciou, eufóriou, nauzeou, vracaním, tlmením kašľa, respiračnou depresiou a miózu.

Periférny účinok opiátov je vyvolaný uvoľnením histamínu, môže byť prítomná bradykardia, hypotenzia, reflexná tachykardia, obstipácia, spazmus sfinkterov a neuroendokrinné účinky. Ťažký stupeň intoxikácie opioidmi vyústi do kómy a apnoe.

- **Centrálny nervový systém**

Mierny stupeň otravy opioidmi sa prejavuje ospalosťou, znížením fyzickej aktivity a poruchami mentálnych procesov. Pri vyššom stupni intoxikácie pacient neodpovedá na vonkajšie stimuly a upadá do kómy. Delírium a kŕče sa môžu vyskytnúť pri súčasnom predávkovaní sympatomimetikami, hypoxémií, hypoglykémii a poruche CNS. Delírium môže byť pozorované pri intoxikácii látkami ako sú dextrometorfán, petidín a kodeín. Kŕče sa vyskytujú pri predávkovaní petidínom, fentanylom, pentazocínom a propoxyfénom.

- **Respiračný systém**

Opioidy znižujú regulačnú schopnosť mozgu reagujúcu na zmeny pCO_2 . Vysoké dávky potláčajú odpoveď respiračného centra na hypoxiu a môžu vyústiť až do závažnej respiračnej depresie. Tachypnoe môže byť výsledkom nekardiogénneho edému pľúc po predávkovaní heroínom, metadónom, propoxyfénom a kodeínom. Častým prejavom predávkovania opioidmi je sipot, ktorý je pravdepodobne výsledkom bronchokonstrikcie vyvolanej histamínom.

- **Mióza**

Mióza je spoľahlivým diagnostickým prvkom intoxikácie, avšak jej absencia nevylučuje možnosť predávkovania opioidnými analgetikami. Mydriáza sa môže vyskytnúť pri závažnej hypotenzii, acidóze, anoxii, pri predávkovaní petidínom, propoxyfénom, difenoxylátom v kombinácii s atropínom (liečba hnačky) a kodeínom.

- **Kardiovaskulárny systém**

Môže sa vyskytnúť mierna bradykardia a hypotenzia, zapríčinená vyplavením histamínu. S hypertenziou treba počítať pri intoxikácii pentazocínom a petidínom, hypoxii, acidóze, hypoglykémii a kombinovanej otrave s inými liečivami. Predávkovanie propoxyfénom môže vyvolať ventrikulárne arytmie.

- **Gastrointestinálny systém**

Charakteristickým účinkom opioidov v oblasti GIT-u je zníženie motility, redukcia propulzívnych pohybov čriev.

- **Koža**

Podanie opioidov vyvoláva vazodilatáciu v oblasti kože, sčervenanie a pruritus. Uvedené symptómy sú spôsobené zvýšením degranulácie mastocytov a vyplavením histamínu.

4.9.3 Liečba otravy

- **Stabilizácia pacienta**

Prvým krokom terapie intoxikácie opioidmi je zabezpečenie dýchacích ciest. Vzhľadom na možný vznik depresie dýchacieho centra a apnoe je endotracheálna intubácia zákrokom, ktorý zabezpečí ochranu dýchacích ciest a je potrebná pri manažmente hypoxie a nekardiogénneho edému pľúc.

Pacientom so zmeneným stavom vedomia by mal byť podaný intravenózne tiamín (100 mg) a glukóza (25 g 40% roztoku dospelému pacientovi; 1 g/kg hmotnosti 10-20% roztoku pediatrickému pacientovi).

- **Laboratórne a funkčné vyšetrenia**

Pri podozrení na otravu opioidmi by mali byť základné, laboratórne vyšetrenia realizované podľa nasledovnej schémy: kvalitatívne a kvantitatívne stanovenie plazmatických hladín liečiva; stanovenie hladiny plynov v arteriálnej krvi; stanovenie glukózy; testy funkcie pečene a obličiek; stanovenie hladiny kreatínfosfokinázy a kompletný krvný obraz.

EKG - monitoruje abnormality rytmu a frekvencie srdca, ktoré sa síce po predávkovaní opioidnými analgetikami vyskytujú zriedkavo, môžu byť však spôsobené simultánnym podaním iného typu liečiva.

Sledovanie pulmonálneho, arteriálneho tlaku potvrdí alebo vylúči výskyt nekardiogénneho edému pľúc, ktorý sa vyskytuje ako sekundárny jav po predávkovaní opioidmi.

- **Dekontaminácia a eliminácia**

Po prvých krokoch terapie, stabilizácii pacienta, stabilizácii dýchacieho systému nasleduje procedúra, ktorá redukuje ďalšiu absorpciu liečiva z gastrointestinálneho traktu. Absorpcia liečiva je znížená podaním aktívneho uhlia (1g/kg hmotnosti). Aktívne uhlie je schopné na svoj povrch adsorbovať vysoké množstvá liečiva. Vyvolanie vracania sa ako dekontaminačná metóda pri otrave neodporúča. Opioidy znižujú citlivosť obranného, kašľového reflexu a vyvolávajú depresiu dýchania. Pri

vracaní hrozí nebezpečenstvo aspirácie zvratkov. V prípade, že sa v žalúdku ešte nachádza väčšie množstvo látky je možné použiť výplach žalúdka do 1 hodiny po podaní liečiva. Opakovaná aplikácia aktívneho, adsorpčného uhlia okrem zníženia absorpcie zvyšuje elimináciu tých opioidov, ktoré podliehajú enterohepatálnemu cyklu (napr. propoxyfén a difenoxylát).

- **Podanie antidota**

Naloxón je neselektívny antagonista opioidných receptorov s rýchlym nástupom účinku približne do 2 minút. V úvode terapie sa odporúča opakované podanie nízkej dávky 0,2-0,4 mg i.v. Ak pacient nereaguje na podanie nízkych dávok, alebo ak nastupuje respiračná depresia, mal by byť naloxón podaný v dávke 2 mg (celková dávka 10 mg) každé 2 - 3 minúty, až do nástupu jeho účinku. Rýchle podanie vysokých dávok naloxónu môže u pacienta vyvolať príznaky abstinenčného syndrómu.

- **Liečba kŕčov**

Kŕčové stavy boli pozorované pri intoxikácii petidínom, pentazocínom, propoxyfénom, defenoxylátom a fentanylom. Vznik kŕčov môže byť potencovaný hypoxiou, poranením hlavy alebo inými liečivami (tricyklické antidepresíva, kokaín, amfetamín). Vo väčšine prípadov sú záchvaty kŕčov krátkodobé, neprechádzajú do status epilepticus a môžu byť eliminované podaním selektívneho antagonistu opioidov.

4.10 Ukončenie liečby opioidným analgetikom

U pacientov, ktorí sú fyzicky závislí na opioidoch a denne dostávajú dávku opioidného analgetika, náhle prerušenie liečby vyvolá abstinenčný syndróm.

Ak je u pacienta indikované ukončenie liečby dávka analgetika sa znižuje postupne, až kým sa nedosiahne najnižšia dávka, pri ktorej môže byť terapia bezpečne ukončená. Ak sa objavia príznaky z vynechania lieku, znižovanie dávky treba zastaviť. V uvedenom prípade by mala byť dávka prechodne zvýšená, až kým neodznejú symptómy abstinenčného syndrómu. Znižovanie dávky má byť potom opätovne začaté, avšak s dlhšími intervalmi medzi jednotlivými dávkami, alebo s prechodom na ekvivalentnú dávku iného opioidu.

4.11 Liečba závislosti na opioidných analgetikách

Závislosť na opioidoch sa vyvíja po pravidelnom podávaní uvedených liečiv počas dlhšieho časového obdobia. Vznik a priebeh závislosti je individuálny, pravdepodobne je závislý od počtu a zastúpenia jednotlivých typov opioidných receptorov v organizme.

Kľúčovými faktormi, ktoré podporujú a signalizujú vznik závislosti sú:

- existencia silnej túžby podať opioid
- problém s kontrolou podávania liečiva
- abstinenčný syndróm po vysadení alebo poklese plazmatickej hladiny
- vznik tolerancie a potreba zvyšovať dávky opioidu na dosiahnutie potrebného účinku
- strata záujmu o následky spojené so vznikom závislosti.

Závislosť na opioidoch je komplexný zdravotný problém, ktorý si vyžaduje dlhodobú liečbu a starostlivosť.

Na liečbu závislosti je používaná dlhodobá substitučná, udržiavacia terapia (zvyčajne viac ako 6 mesiacov). Počas tohto obdobia dochádza k stabilizácii funkcie mozgu a prevencii túžby po opioidoch. Základom liečby je substitúcia agonistom opioidných receptorov s nižším návykovým potenciálom. Látky vhodné na substitučnú terapiu závislosti na opioidoch majú vlastnosti opioidov, ale vyvolávajú miernejšiu eufóriu, čím predchádzajú túžbe po opiátoch. Zároveň by substitučný opioid mal indukovať miernejší abstinenčný syndróm.

Na ambulantnú liečbu závislosti sú vhodné substancie s dlhodobým účinkom, ktoré sú podávané perorálne. Na substitučnú udržiavaciu terapiu sa v súčasnosti najčastejšie využívajú metadón a buprenorfín.

- **Metadón**

Metadón je dlhodobopôsobiaci agonista μ -receptorov, ktorý sa podáva perorálne jedenkrát denne. Metadón má predĺžený polčas, kumuluje sa v tkanivách a je pomaly vylučovaný z organizmu. Z uvedeného dôvodu je po jeho vysadení abstinenčný syndróm miernejší. Podanie je spojené so vznikom miernej eufórie. Návykový potenciál metadónu je podobný účinku morfinu. Počas substitučnej liečby sa vyvíja

tolerancia na niektoré účinky metadónu, ktoré súvisia so stimuláciou opioidných receptorov: nauzeu, sedatívne účinky a respiračnú depresiu. Tolerancia nevzniká na obstipačný účinok.

- **Buprenorfín**

Buprenorfín je semisyntetické opioidné analgetikum, ktoré pôsobí ako parciálny agonista μ receptorov a slabý antagonist κ receptorov. Buprenorfín môže byť podaný perorálne, sublingválne alebo vo forme náplastí. Výsledky niektorých štúdií preukázali, že buprenorfín vykazuje nižšiu schopnosť vyvolať závislosť ako morfín. Vznik abstinénčného syndrómu je mierny, pretože buprenorfín je postupne disociovaný z μ receptorov, pomaly metabolizovaný a postupne sa znižuje jeho koncentrácia v organizme. Má minimum nežiaducich účinkov. Ak je použitý na substitučnú liečbu v gravidite, jeho podanie je spojené s nižšou incidenciou abstinénčného syndrómu u novorodenca. Výsledky mnohých klinických štúdií zameraných na liečbu závislosti potvrdili porovnateľný účinok a úspešnosť liečby buprenorfínom s metadónom. Limitujúcim faktorom použitia buprenorfínu v liečbe závislosti v porovnaní s metadónom je v súčasnosti jeho vyššia cena.

- **Ďalšie substitučné deriváty**

LAAM (levo-alfa-acetyl metadón) je syntetický opioid podávaný perorálne. LAAM má približne rovnakú účinnosť ako metadón. LAAM má však pomalší nástup účinku, dlhší polčas pôsobenia a môže byť podávaný každé 3 dni. V niektorých krajinách však bolo podávanie LAAM v liečbe závislosti pozastavené z dôvodu kardiálnych nežiaducich účinkov uvedenej látky.

Niektoré terapeutické postupy liečby závislosti na opioidoch odporúčajú ako liečivo vhodné na substitučnú udržiavaciu terapiu dihydrokodeín. V štádiu klinického skúšania sú orálne prípravky morfínu v liekových formách s postupným uvoľňovaním, ktoré by mohli byť potenciálne v budúcnosti využité v uvedenej indikácii.

Podávanie agonistov opioidných receptorov počas substitučnej liečby je spojené s výskytom typických nežiaducich účinkov. Najrizikovejším obdobím terapie sú prvé týždne substitúcie. Z dôvodu silnej túžby pacienta po euforizujúcich účinkoch opioidu často dochádza k predávkovaniu.

5. NEOPIOIDNÉ ANALGETIKÁ

5.1 Klasifikácia neopioidných analgetík

Skupinu neopioidných analgetík tvoria chemicky rôznorodé látky, pre ktoré je primárnym účinkom tlmenie bolesti, líšia sa však v aktivitách ako sú protizápalové, antipyretické a antitrombotické účinky.

Podľa farmakodynamického pôsobenia sa neopioidné analgetiká rozdeľujú na:

- Nesteroidné protizápalové liečivá NSAiD (acetylsalicylová kyselina, ibuprofén atď.)
- Analgetiká- antipyretiká (paracetamol)
- Analgetiká skupiny SNEPCO (flupirtín)

NSAiD sa vyznačujú okrem analgetického a antipyretického, aj výrazným protizápalovým pôsobením. Deriváty kyseliny acetylsalicylovej majú navyše antitrombotické účinky.

Typickým farmakodynamickým účinkom analgetík-antipyretík je schopnosť tlmiť bolesť a znižovať telesnú teplotu. Na rozdiel od NSAiD majú minimálny protizápalový účinok. Metamizol má navyše spazmolytický efekt.

Prototypom novej skupiny analgetík SNEPCO je flupirtín, ktorý pôsobí analgeticky, myorelaxačne a neuroprotektívne.

5.2 Nesteroidné protizápalové liečivá (NSAiD)

5.2.1 História NSAiD

Aplikácia odvarov vrbovej kôry a listov, ktoré sú zdrojom salicylátov na liečbu horúčkových stavov, je známa už od doby Hippokrata. Vznik jedného z najznámejších liekov všetkých dôb aspirínu sa spája s rastlinou túžobník brestový (*Spiraea ulmaria*). Meno aspirínu vzniklo skrátením názvu jeho hlavného alkaloidu - acetyl spireínu.

Hlavnou účinnou látkou túžobníka sú prírodné salicyláty – spireíny, ktoré oxidujú na kyselinu salicylovú, hlavnú zložkou aspirínu.

V roku 1897 syntetizoval kyselinu acetylsalicylovú nemecký chemik Felix Hoffman. O dva roky neskôr bol patentovaný liek Aspirín.

Mechanizmus účinku kyseliny acetylsalicylovej bol objasnený až v roku 1971, kedy John Vane so spolupracovníkmi demonštroval, že nízke dávky acetylsalicylovej kyseliny a indometacínu inhibujú enzýmy zodpovedné za tvorbu prostaglandínov.

Kyselina acetylsalicylová odštartovala históriu liečiv známych pod označením nesteroidné antiflogistiká (NSAiD, nonsteroidal antiinflammatory drugs), ktoré sa vyznačujú analgeticko-antipyretickým, protizápalovým, a niektoré aj výrazným antitrombotickým pôsobením.

5.2.2 Mechanizmus účinku NSAiD

NSAiD dosahujú svoj základný farmakodynamický účinok inhibíciou cyklooxygenáz, enzýmov zodpovedných za syntézu prostanoidov (PG a TX). Prostaglandíny a tromboxány sa zúčastňujú na regulácii fyziologických funkcií organizmu: obličiek, myokardu, perfúzií krvi, ochrannej funkcii slizníc, termoregulácii atď. Zároveň patria medzi mediátory, ktoré regulujú zápalovú odpoveď organizmu a ovplyvňujú jednotlivé zložky dráhy bolesti.

Dôležitým enzýmom pri tvorbe prostanoidov z kyseliny arachidónovej, je tzv. G/H syntáza prostaglandínov, známa ako cyklooxygenáza (COX). Z bunkových membrán sa kyselina arachidónová uvoľňuje prostredníctvom fosfolipáz – najmä fosfolipázy A₂. Fosfolipázy sú aktivované počas poškodenia bunkovej membrány, ktorá nastáva napríklad počas zápalových procesov. Uvoľnenie kyseliny arachidónovej je stimulované rôznymi zápalovými mediátormi, napr. vazopresínmi a bradykinínom, naopak uvoľňovanie je inhibované glukokortikoidmi. Pri syntéze prostanoidov je kyselina arachidónová metabolizovaná cyklooxygenázou na nestabilné medziprodukty PGG₂ a PGH₂, z ktorých vznikajú tromboxán A₂ (TXA₂) a široká paleta prostaglandínov. Z PGH₂ sa tvorí PGI₂ (prostacyklín), PGE₂, PGD₂, PGF_{2α} a tromboxán A₂ (TXA₂) (obr. 3).

V organizme existujú dve izoformy cyklooxygenázy: cyklooxygenáza I (COX-1) a cyklooxygenáza 2 (COX-2). Obe izoformy COX sú enzýmy viazané na bunkové membrány a odlišnosť ich vzájomnej štruktúry je asi 40%. Kyselina arachidónová vstupuje do aktívneho miesta enzýmu, hydrofilného kanála, kde je metabolizovaná na prostaglandíny.

COX-1 je tzv. konštitučná izoforma cyklooxygenázy, ktorá sa podieľa na tvorbe prostaglandínov regulujúcich fyziologické procesy organizmu. Prostaglandíny tvorené COX-1 regulujú funkciu žalúdka, tvorbu bikarbonátov a regulujú prietok krvi sliznicou. Uvedeným pôsobením majú cytoprotektívny účinok na sliznicu GIT-u. V obličkách PG kontrolujú prietok krvi, vyvolávajú vazodilatáciu, regulujú glomerulárnu filtráciu, vylučovanie sodíka a draslíka. COX-1 a enzým tromboxán-syntetáza sú dôležité pri syntéze TXA₂, ktorý reguluje funkciu trombocytov, vyvoláva ich ireverzibilnú agregáciu a zároveň zvyšuje tonus ciev a spôsobuje vazokonstrikciu. Prostaglandíny participujú aj na regulácii termoregulačného centra v hypotalame.

COX-2 je tzv. indukovateľná izoforma cyklooxygenázy. COX-2 zohráva úlohu v regulácii niektorých fyziologických procesov, jej aktivita sa však zvyšuje najmä počas zápalových procesov. COX-2 je tvorená makrofágmi, fibroblastami, synoviocytmi a mastocytmi v mieste zápalu. Induktormi syntézy môžu byť bakteriálne lipopolysacharidy, zápalové mediátory a cytokíny: interleukín 1 (IL-1), IL-6, IL-8, faktor nekrotizujúci nádory (TNF α). Fyziologickými inhibítormi exprese a aktivity COX-2 sú protizápalovo-pôsobiace glukokortikoidy a niektoré protizápalové cytokíny (IL-2, IL-10).

Fyziologicky je COX-2 tvorená v niektorých oblastiach CNS, periférnych orgánoch (GIT-e, myokarde, obličkách, pľúcach, a pohlavných orgánoch) a podieľa sa na regulácii funkcie endotelu a metabolismu kostí.

5.2.3 Rozdelenie NSAiD

NSAiD sa na základe selektivity k jednotlivým izoformám COX delia na:

- **Neselektívne inhibítory** COX (inhibujú COX-1 aj COX-2) - kyselina acetylsalicylová, ibuprofén atď.
- **Preferenčné inhibítory** so zvýšenou selektivitou k COX-2 - nabumetón, nimesulid, meloxicam

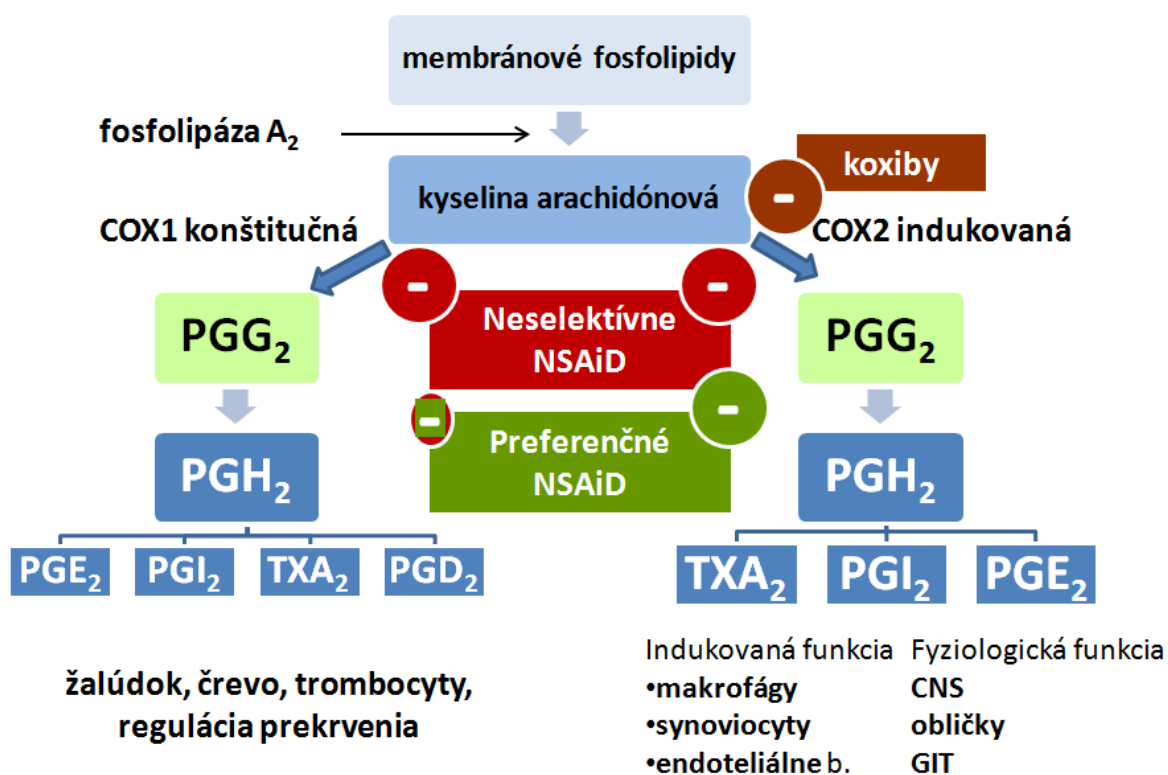
- **Selektívne inhibítory COX-2** (koxiby)

Z hľadiska doby pôsobenia tvoria NSAiD rôznorodú skupinu látok, od krátko pôsobiacich až po látky pôsobiace viac ako 70 hodín.

Na základe polčasu pôsobenia je možné NSAiD rozdeliť na:

- **Krátkodobo-pôsobiace** (pôsobenie 2-6 hodín, podávané 3-4x denne) - ibuprofén, flurbiprofén, ketoprofén, diklofenak
- **Strednodobo-pôsobiace** (pôsobenie 10-12 hodín, podávané 2x denne) - naproxén, celekoxib
- **Dlhodobo-pôsobiace** (pôsobiace 24-70 hodín, podávané 1x denne) - piroxikam, nabumetón, meloxikam.

Obr. 3 Syntéza prostaglandínov



5.2.4 Neselektívne inhibítory COX

5.2.4.1 Účinky neselektívnych NSAiD

- **Analgetický účinok**

NSAiD sú vo všeobecnosti zaraďované medzi analgetiká s miernym až stredne silným účinkom. Použitie je limitované typom a intenzitou bolesti, analgetický účinok je najvýraznejší pri bolesti spojenej so zápalovým procesom.

Bolesť vzniká mechanickým alebo chemickým dráždením receptorov bolesti - nociceptorov, od ktorých sa impulzy nervovými dráhami dostávajú do centrálného nervového systému. Zvýšením lokálneho dráždenia nociceptorov, stimuláciou nervových vlákien, ktoré prenášajú bolestivé stimuly a zároveň zvýšením excitability neurónov predĺženej miechy dochádza k zvyšovaniu citlivosti bolesti. Medzi najdôležitejšie mediátory, ktoré sa podieľajú na procese spracovania a prenosu bolesti od periférie až po CNS, hlavne počas zápalu a počas poškodenia tkaniva, patria bradykinín, histamín, zápalové cytokíny (TNF- α , IL-1, IL-8). Uvedené substancie zvyšujú tvorbu prostaglandínov, ďalších zápalových neuropeptidov (tachykinínov), a tým prispievajú k hyperalgézii. NSAiD sú schopné inhibovať tvorbu prostaglandínov, čiastočne aj bradykinínu. Uvedený mechanizmus je základom ich analgetického pôsobenia.

- **Protizápalový účinok**

Okrem analgetického účinku sa NSAiD vyznačujú výrazným protizápalovým účinkom, ktorý dosahujú práve inhibíciou tvorby prostaglandínov a bradykinínu.

Z hľadiska typu zápalu sú NSAiD účinné najmä pri potlačení zápalového procesu reumatického pôvodu. Pre zápal vyvolávajúci reumatické ochorenia je charakteristický posun populácie T lymfocytov smerom k Th1 a zvýšená tvorba cytokínov IL-1 a TNF- α , aktivácia neutrofilov a ďalších zápalových buniek.

Zápalová odpoveď organizmu sa vyvíja v troch fázach. Akútna fáza je charakterizovaná prechodnou vazodilatáciou a zvýšením kapilárnej permeability. V

subakútnej fáze dochádza k infiltrácii tkaniva leukocytmí a fagocytyujúcimi bunkami. Pre chronickú, proliferatívnu fázu je typická degenerácia tkaniva a fibróza.

V rozvoji zápalového procesu zohráva úlohu aktivácia množstva mediátorov a prozápalových faktorov. Dôležitým mechanizmom podporujúcim zápal je podpora migrácie zápalových buniek z mikrocirkulácie a zvýšenie ich adhezivity. Faktormi, ktoré zvyšujú adhezivitu zápalových buniek sú selektíny (E, P, L), intracelulárny adhezívny faktor-1 (ICAM-1), vaskulárny adhezívny faktor-1 (VCAM-1) a integríny leukocytov. Aktivované endoteliálne bunky sa podieľajú na nasmerovaní cirkulujúcich buniek do miesta zápalu.

Okrem pôsobenia adhezívnych faktorov sa zvyšuje infiltrácia miesta zápalu zápalovými bunkami aj pomocou aktivácie špecifických mediátorov (PAF, LTB_4) a faktorov komplementu C3a, C5a. Uvedené mediátory pôsobia ako chemotaktické faktory. Najdôležitejšími cytokínmi, ktoré zohrávajú úlohu v regulácii zápalového procesu sú IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, GM-CSF a TNF- α . IL-1 a TNF- α sú dôležité mediátory biologickej odpovede na bakteriálne polysacharidy (LPS). Substancia P zvyšuje počas zápalu aktiváciu nervových vlákien a potencuje bolestivú odpoveď. K aktivácii zápalovej odpovede prispievajú aj ďalšie mediátory: bradykinín, serotonín, PAF atď.

Protizápalový účinok NSAiD je komplexný a uvedené látky pôsobia na niekoľkých úrovniach zápalu reumatickej etiológie. Po podaní NSAiD počas uvedeného zápalového procesu boli pozorované nasledujúce účinky:

- inhibícia COX-2 a zníženie tvorby prostanoidov,
 - zníženie tvorby kyslíkových radikálov,
 - inhibícia zápalovej formy syntázy oxidu dusnatého (iNOS), inhibícia lyzozomálnej aktivity PMNL
 - zníženie tvorby zápalových cytokínov (IL-6, IL-8).
- **Antipyretické pôsobenie**

Niektoré neselektívne NSAiD (ASA, ibuprofén) majú výrazné antipyretické účinky. K znižovaniu telesnej teploty dochádza pomocou inhibície tvorby

prostaglandínov v CNS (hlavne IL-1), ktoré vznikajú v organizme ako odpoveď na bakteriálne pyrogény a zároveň tlmením reakcie hypotalamu na pôsobenie IL-1.

- **Antitrombotický efekt**

Výrazné antitrombotické účinky sú pozorované po podaní ASA (čiastočne aj ibuprofenu), u ostatných derivátov sú menej výrazné. ASA pôsobí ako ireverzibilný inhibítor tromboxán-syntetázy v trombocytoch, inhibuje tvorbu tromboxánu A₂.

Po podaní nízkych dávok (30-100 mg j.d.) je ASA vychytávaná trombocytmi z krvnej plazmy, znižuje ich aktiváciu a má minimálne systémové účinky. Terapeuticky sa tento účinok využíva ako antitrombotická terapia pri kardiovaskulárnych ochoreniach (angina pectoris, prevencia IM atď.).

5.2.4.2 Indikácie neselektívnych NSAiD

Podávanie NSAiD je v praxi najúčinnnejšie pri tlmení miernej až stredne intenzívnej bolesti. Zmierňujú bolesť rôzneho pôvodu: svalovú, cievnu, bolesť zubov, chronickú, pooperačnú bolesť spojenú so zápalovým procesom. NSAiD sú liekmi voľby na tlmenie bolesti pri zápalových muskuloskeletálnych komplikáciách. Odporúčajú sa na liečbu zápalových a degeneratívnych ochorení kĺbov, mimokĺbového reumatizmu a ochorení chrbtice; užívajú sa pri reumatoidnej artritíde, vrátane juvenilnej reumatoidnej artritídy, osteoartritíde, ankylozujúcej spondylitíde, psoriatickej artritíde, dnavej artritíde, chondrokalcinóze (pseudodna), pri distorzii kĺbov a pomliaždení pohybového aparátu.

Ako analgetikum-antipyretikum sa niektoré neselektívne NSAiD (ASA a ibuprofén) podávajú pri horúčkovitých stavoch a chorobách z prechladnutia.

Podávanie neselektívnych NSAiD je indikované pri menštruačnej bolesti (ibuprofén, nurofén, naproxén). Počas menštruácie tvorba prostaglandínov vyvoláva spazmus hladkej svaloviny maternice, kŕčové bolesti a ďalšie symptómy primárnej dysmenorey.

5.2.4.3 Nežiaduce účinky neselektívnych NSAiD

- **Gastrointestinálny systém**

Najfrekvencovanejšími nežiaducimi účinkami počas podávania NSAiD sú anorexia, nauzea, dyspepsia, abdominálna bolesť a hnačka. Uvedené nežiaduce ovplyvnenie GIT-u je pozorované asi u 15-30% pacientov. Narušenie cytoprotektívnej funkcie sliznice žalúdka môže vyvolať erozívne zmeny sliznice, až ulceráciu spojenú s krvácaním a stratou krvi stolicou. Použitie NSAiD vo forme tabliet pufrovaných malým množstvom zásady alebo šumivých tabliet zmierňuje dráždenie žalúdočnej sliznice, ale zároveň znižuje ich absorpciu.

Riziko narušenia sliznice sa zvyšuje:

- pri simultánnej infekcii baktériou *Helicobacter pylori*,
- pri simultánnej chronickej konzumácii alkoholu,
- pri simultánnej dlhodobej liečbe glukokortikoidmi
- pri vzájomnej kombinácii rôznych derivátov NSAiD

- **CNS**

Ovplyvnenie CNS bolo pozorované po podávaní vyšších dávok acetylsalicylovej kyseliny. Uvedený centrálny účinok tzv. „salicylizmus“ sa prejavuje hučaním v ušiach, poruchami sluchu a vertigom. Tieto prejavy sú reverzibilné a zanikajú pri znížení dávky. V prípade ostatných NSAiD neboli zaznamenané uvedené centrálné účinky.

- **Reyov syndróm**

Počas podávania ASA deťom s vírusovým ochoreniami bol v minulosti pozorovaný výskyt tzv. Reyovho syndrómu. Presný mechanizmus vzniku Reyovho syndrómu nie je dodnes objasnený. Porucha sa prejavuje vo vyšších štádiách cerebrálnym edémom, encefalopatiou a ireverzibilným poškodením pečene. Z uvedeného dôvodu sa v súčasnosti neodporúča podanie ASA, pri vírusových ochoreniach a horúčkovitých stavoch, deťom do veku 15 rokov. V prípade ostatných NSAiD nebol zaznamenaný výskyt Reyovho syndrómu.

- **Obličky**

Krátkodobé podávanie NSAiD má minimálne renálne a renovaskulárne, nežiaduce účinky u zdravých jedincov. Rizikovú skupinu tvoria pacienti s chronickým

zlyhaním srdca, pečňovou cirhózou, chronickým ochorením obličiek, hypovolémiou a ďalšími stavmi, kedy dochádza k aktivácii sympatiku a renín-angiotenzinového systému.

Dlhodobá aplikácia NSAiD môže vyvolať reverzibilné poruchy glomerulárnej filtrácie, retenciu sodíka a vody. Pri chronickom podávaní vysokých dávok, kombinácii NSAiD s ACE inhibítormi, pri infekciách urinárneho traktu sa zvyšuje riziko vzniku analgetickej nefropatie, ktorá sa vyznačuje pomaly progredujúcim zlyhaním obličiek, znížením kapacity renálnych tubulov a pyúriou.

- **Hypersenzitivita**

Hypersenzitívne reakcie po podaní NSAiD sa prejavujú širokou škálou symptómov od vazomotorickej rinitídy, angioedému, generalizovanej urtikárie, edému laryngu až po bronchokonstrikciu.

Dlhodobá inhibícia cyklooxygenázy (COX) stimuluje aktivitu ďalšieho enzýmu metabolizmu kyseliny arachidónovej - lipooxygenázy (LOX), čím sa zvyšuje tvorba leukotriénov. Leukotriény sú dôležitými mediátormi, ktoré zvyšujú reaktivitu dýchacích ciest stimuláciou alergického zápalu dýchacích ciest. Z uvedeného dôvodu môže dlhodobé podanie NSAID u osôb s bronchiálnou hyperreaktivitou vyvolať symptómy podobné astme.

- **Zvýšenie krvácanosti**

Zo skupiny neselektívnych NSAiD je antitrombotický účinok najvýraznejší v prípade ASA. Jednotlivá dávka ASA 325 mg má dlhodobý antitrombotický efekt, 4-7 dní. V súčasnosti sa terapeuticky využíva antitrombotický účinok nízkych dávok ASA od 30-100 mg. Uvedené dávky sú priamo v plazme vychytávané trombocytmí, inhibujú tromboxán-syntetázu a majú minimálne systémové nežiaduce účinky v organizme.

ASA je kontraindikovaná u stavov so zvýšenou krvácanosťou. Podávanie by malo byť prerušené minimálne 1 týždeň pred operačným zákrokom. ASA môže vyvolávať hemolýzu rôzneho stupňa u pacientov s deficitom glukóza-6- fosfát dehydrogenázy.

- **Gravidita**

Podanie NSAiD je kontraindikované v prvom a druhom trimestri gravidity. Inhibícia syntézy prostaglandínov počas gravidity negatívne ovplyvňuje vývoj embrya a plodu. Liečba NSAiD v počiatočných štádiách gravidity zvyšuje možnosť

spontánnych potratov, pravdepodobnosť malformácií plodu, hlavne vývoja kardiovaskulárneho systému, pľúc a obličiek. Dlhodobá aplikácia NSAiD v gravidite môže vyvolať u plodu predčasné uzavretie ductus arteriosus a výskyt pľúcnej hypertenzie.

Podávanie neselektívnych NSAiD hlavne acetylsalicylovej kyseliny ku koncu gravidity zvyšuje krvácanosť.

Prostaglandíny kontrolujú kontraktilitu hladkej svaloviny maternice. Liečba NSAiD tesne pred pôrodom inhibuje kontraktilitu maternice, čo môže mať za následok oddialenie alebo predĺženie pôrodu.

- **Ďalšie nežiaduce účinky**

Kyselina acetylsalicylová v dennej dávke do 2g zvyšuje hladiny kyseliny močovej v sére, dávky vyššie ako 4g denne naopak znižujú hladiny urátov. Toxické množstvá ASA priamo ovplyvňujú kardiovaskulárny systém a môžu viesť k depresii funkcie srdca a dilatovať periférne cievy.

5.2.4.4 Liekové interakcie neselektívnych NSAiD

- Neodporúča sa kombinovať navzájom deriváty zo skupiny NSAiD. Uvedená kombinácia nezvyšuje ich analgetický účinok, zvyšuje len riziko výskytu nežiaducich účinkov.

- Kombinácia NSAiD s glukokortikoidmi zvyšuje riziko gastrointestinálnych nežiaducich účinkov.

- Inhibítory ACE, okrem ich hlavného pôsobenia, ktorým je inhibícia angiotenzín-konvertujúceho systému dosahujú svoj účinok v oblasti kardiovaskulárneho systému aj zvýšením tvorby vazodilatačných prostaglandínov. Kombinácia vysokých dávok NSAiD s ACE inhibítormi môže znižovať ich antihypertenzívne pôsobenie. Uvedená kombinácia potencuje aj výskyt hyperkaliémie, ktorá je typickým nežiaducim účinkom inhibítorov ACE. Riziko hypokaliémie sa zvyšuje u starších pacientov s hypertenziou, diabetom a ischemickou chorobou srdca.

- NSAiD môžu znižovať účinok tiazidových diuretík, u ktorých je extrarenálny efekt vyvolaný práve tvorbou vazodilatačných prostaglandínov.

- NSAiD znižujú renálnu exkréciu lítia.

- Väčšina NSAiD vytesňuje z väzby na plazmatické proteíny, a tým zvyšuje účinok: derivátov sulfonfylmočoviny, sulfónamidov, metotrexátu a fenytoínu.
- Probenecid znižuje vylučovanie NSAiD obličkami, zvyšuje ich plazmatickú hladinu a účinnosť.
- Kombinácia s perorálnymi antikoagulanciami, antiagreganciami, trombolytikami a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI) zvyšuje riziko krvácania následkom inhibície funkcie krvných doštičiek.
- NSAID môžu znížiť tubulárnu sekréciu metotrexátu, a tým zvyšujú jeho plazmatickú koncentráciu. Neodporúča sa podávať NSAiD pacientom, ktorí užívajú vysoké dávky metotrexátu. Riziko vzniku interakcie medzi NSAiD a metotrexátom sa zvyšuje u pacientov s narušenými obličkovými funkciami. Ak je kombinovaná liečba nevyhnutná je potrebné sledovať obličkové funkcie a krvný obraz.
- NSAiD zvyšujú nefrotoxické účinky cyklosporínu. Z uvedeného dôvodu je nutné počas kombinovanej liečby sledovať renálne funkcie.

5.2.4.5 Kontraindikácie neselektívnych NSAiD

Na základe ovplyvnenia funkcie konštitutívnej a indukovanej formy COX je kontraindikáciou podávania neselektívnych NSAiD:

- Precitlivenosť na podanie liečiva, ktoré sa prejavuje ako astma, urtikária a iné alergické reakcie
- Krvácanie gastrointestinálneho traktu, vredová choroba, aktívny alebo rekurentný peptický vred
- Zlyhanie obličiek, srdca a pečene
- Poruchy hemokoagulácie a hemopoézy
- Prvý a tretí trimester gravidity

5.2.4.6 Salicyláty

5.2.4.6 a Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová (ASA) je najstarším analgetikom skupiny NSAiD. V súčasnosti je v klinickej praxi nahrádzaná novšími derivátmi NSAiD, ktoré majú výraznejšie analgetické a protizápalové účinky alebo nižší výskyt nežiaducich účinkov. ASA sa podáva na tlmenie miernej bolesti a znižovanie telesnej teploty. Kyselina acetylsalicylová je neúčinná pri tlmení viscerálnej bolesti, napr. pri náhlej brušnej príhode, renálnej kolike, perikarditíde a infarkte myokardu.

Nízke dávky 30-100 mg ASA majú signifikantné antitrombotické účinky a zohrávajú dôležitú úlohu v liečbe a prevencii trombózy pri kardiovaskulárnych ochoreniach.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Dávkovanie je individuálne v závislosti od charakteru, intenzity a frekvencie bolesti. Jednotlivá dávka pre dospelého pacienta a mladistvých nad 15 rokov je 400-800 mg kyseliny acetylsalicylovej. Uvedená jednotlivá dávka sa môže opakovať v 4-6 hodinových intervaloch. Maximálna denná dávka kyseliny acetylsalicylovej je 4g. U pacientov s renálnou insuficienciou, u starších pacientov je potrebné upraviť dávkovanie podľa individuálneho stavu pacienta. Ak sa po požití tabliet ASA vyskytnú mierne gastrointestinálne problémy, odporúča sa zapíť liečivo zásaditou minerálkou. Uvedený prístup síce mierne znižuje absorpciu liečiva, ale má čiastočný, protektívny účinok na sliznicu žalúdka.

- **Farmakokinetické parametre**

ASA je slabá kyselina (disociačná konštanta - pK_a 3,5), ktorá sa absorbuje v neionizovanej forme zo žalúdka a proximálnej časti tenkého čreva pasívnou difúziou. Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 80% liečiva. Maximálna koncentrácia ASA je v plazme do 20 minút od jej podania. ASA je slabá kyselina, z uvedeného dôvodu je rýchlosť absorpcie ovplyvnená pH žalúdka, rýchlosťou jeho vyprázdňovania, potravou a modifikáciou liekovej formy. Pufrované a šumivé tablety ASA, ktoré obsahujú malé množstvá bikarbonátu sú absorbované pomalšie. Po absorpcii sa ASA v krvi hydrolyzuje esterázami na kyselinu octovú a salicylát, ktorý predstavuje hlavnú aktívnu

formu. Aktívne metabolity ASA sú po absorpcii rovnomerne distribuované do väčšiny tkanív. Po podaní vysokých dávok sú detegované aktívne formy ASA aj v cerebrospinálnom likvore a synoviálnej tekutine. Tak ako väčšina derivátov, NSAiD má aj ASA vysokú väzbovosť na proteíny plazmy, hlavne albumín (85-95%). Podiel voľného liečiva sa zvyšuje pri hypoalbuminémii. Prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka.

Salicylát sa vylučuje v nezmenenej forme obličkami, alebo je metabolizovaný na ďalšie konjugáty. Biotransformácia salicylátu prebieha vo väčšine tkanív, ale hlavne v plazmatickom retikule pečenej buniek. Biotransformáciou vznikajú metabolity, ako sú kyselina salicylurová, salicylfenolglukuronid, salicylacetylglukuronid, kyselina gentisová a kyselina gestisurová. Salicyláty sú vylučované obličkami ako voľná kyselina salicylová (10%), kyselina salicylurová (75%), salicylfenolglukuronid (10%), salicylacetylglukuronid (5%), kyselina gentisová (menej ako 1%).

Exkrécia voľnej kyseliny salicylovej je závislá od dávky a je modifikovaná pH moču. Alkalizácia moču zvyšuje vylučovanie voľnej kyseliny salicylovej. Alkalizáciou moču je viac ako 30% prijatej dávky ASA vylúčené vo forme voľného salicylátu. Uvedený postup sa využíva v liečbe otravy ASA. Acidémia zvyšuje koncentráciu neionizovaných foriem salicylátov, čo urýchľuje ich absorpciu, ale zároveň znižuje ich vylučovanie močom a potencuje toxicitu ASA.

5.2.4.7 Deriváty kyseliny propiónovej

5.2.4.7a Ibuprofén

Ibuprofén je označovaný ako moderný aspirín. Farmakodynamické účinky, farmakologický profil ibuprofenu, jeho indikácie a nežiaduce účinky sú podobné kyseline acetylsalicylovej. Významným benefitom, ktorý racionalizuje podávanie ibuprofenu v pediatrii je, že na rozdiel od ASA nebol počas jeho podávania zaznamenaný výskyt Reyovho syndrómu. Ibuprofén je lepšie tolerovaný ako acetylsalicylová kyselina. Vyznačuje sa miernejším výskytom nežiaducich účinkov v oblasti gastrointestinálneho systému a nižším stupňom exkrécie do materského mlieka.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Analgetický účinok ibuprofenu nastupuje po jednotlivej dávke 400 mg do 30 minút a trvá 4-6 hodín, antipyretický účinok po 2-4 hodinách a trvá 4-8 hodín.

Jednotlivá dávka ibuprofenu je 400-600 mg. Denné dávkovanie sa odporúča v rozsahu 1,2-1,8 g. Maximálna denná dávka je 2,4 g.

Pri zápalových ochoreniach je nutné podávať vyššie dávky, pričom reumatoidná artritída vyžaduje vyššie dávkovanie ako osteoartritída. Ako protizápalové liečivo je ibuprofén dostupný na lokálne použitie vo forme gélov, krémov na liečbu akútnych a chronických foriem zápalov počas reumatických ochorení, bolestivých stavov pri osteoartróze, liečbu zápalov šliach a svalových úponov a liečbu poúrazových stavov.

Ďalšou indikáciou je bolestivá dysmenorea, kedy sa odporúča podávať 400 mg ibuprofenu perorálne, opakovane po 4-6 hodinách.

Kombinácia ibuprofenu s pseudoefedrínom môže mať pozitívne účinky pri horúčkovitých, vírusových zápaloch dýchacích ciest. Pseudoefedrín pôsobí vazokonstrikčne na cievy nazálnej sliznice, vyvoláva dekonšenciu sliznice a znižuje pocity plnosti nosa. Rizikovou skupinou sú pacienti s hypertenziou. Neodporúča sa dlhodobé podanie, pretože pseudoefedrín stimuluje CNS a vyvoláva poruchy spánku.

Denná dávka je u detí do 12 rokov 20-35 mg/kg telesnej hmotnosti (rozdelená v niekoľkých dávkach), pri juvenilnej reumatoidnej artritíde sa odporúča podávať až 40-50 mg ibuprofenu na 1kg telesnej hmotnosti za deň.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálnom podaní sa ibuprofén rýchlo vstrebáva. Vrchol plazmatickej koncentrácie dosahuje pri podaní nalačno už po 45 minútach, pri podaní s jedlom približne po 1-2 hodinách. Ibuprofén má vysokú väzbovosť na proteíny plazmy (96%). Metabolizmus prebieha v pečeni a vylučuje sa močom, najmä vo forme metabolitov a ich konjugátov. Malé množstvo ibuprofenu sa vylučuje žľou do stolice. Biologický polčas je asi 2-4 hodiny. Pri ochorení obličiek a pečene môže znížením jeho vylučovania dôjsť ku kumulácii lieku v organizme. Ibuprofén je vylúčený z organizmu po 24 hodinách od podania poslednej dávky. Ibuprofén prechádza cez placentárnu bariéru a vylučuje sa do materského mlieka v množstve približne ako 1 µg/ml.

5.2.4.7b Naproxén

Naproxén patrí medzi NSAiD s dlhším polčasom pôsobenia, približne 13-17 hodín. Z uvedeného dôvodu sa odporúča jeho podávanie len 2-krát denne. Profil nežiaducich účinkov je podobný ostatným NSAiD. Výsledky niektorých klinických štúdií preukázali vyššie kardiovaskulárne nežiaduce účinky naproxénu. Z uvedeného dôvodu je potrebné u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami a u starších pacientov dodržiavať denné dávky.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Pri reumatoidnej artritíde, osteoartritíde a ankylozujúcej spondylitíde sa odporúča denná dávka 500-1000 mg naproxénu, ktorá by mala byť rozdelená do dvoch jednotlivých dávok. Pri akútnych bolestiach pohybového aparátu a bolestiach gynekologického pôvodu je vhodné, na intenzifikáciu liečby, podať prvý deň terapie nárazovú úvodnú dávku 500 mg naproxénu a následne pokračovať dávkou 250 mg v 6-8 hodinových intervaloch. V klinickej praxi je dostupná aj lokálna forma naproxénu vo forme gélu.

- **Farmakokinetické parametre**

Naproxén sa po perorálnom podaní úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálna koncentrácia v plazme je po perorálnom podaní dosiahnutá za 2-4 hodiny. Absorpcia môže byť ovplyvnená potravou. Naproxén má priemerný biologický polčas približne 13 hodín. Pri kombinácii s inými liečivami, ktoré sa viažu na plazmatické bielkoviny je potrebné brať do úvahy interakcie, ktoré sú vyvolané extrémne vysokou väzbovosťou naproxénu na bielkoviny plazmy, až 99% .

Približne 95% naproxénu je vylučovaných močom hlavne vo forme konjugovaného naproxénu alebo v nezmenenej forme, malá časť je vylučovaná stolicou.

5.2.4.7c Flurbiprofén

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Dospelým pacientom a deťom nad 12 rokov sa odporúča podávať denne 150 až 200 mg flurbiprofénu, ktoré by mali byť rozdelené na 2 až 4 jednotlivé dávky.

U pacientov s vážnejším priebehom ochorenia je možné zvýšiť dennú dávku na 300 mg. Na tlmenie menštruačnej bolesti sa môže podať nárazová dávka 100 mg pri prvých symptómoch, a následne 50 mg v 4-6 hodinových intervaloch. Celková denná dávka flurbiprofenu by nemala byť vyššia ako 300 mg.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálnom podaní sa flurbiprofén rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosiahne za 90 minút od podania. Flurbiprofén má vysokú väzbovosť na proteíny plazmy (približne 99 %). Eliminačný polčas je 3 až 4 hodiny.

5.2.4.7d Tiaprofén

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Tiaprofén sa podáva perorálne v dennej dávke 300 mg (jednotlivá dávka 150 mg) pre dospelého pacienta a mladistvých nad 12 rokov. Maximálna denná dávka tiaprofenu je 600 mg.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálnom podaní sa tiaprofén rýchlo vstrebáva, hlavne z duodena. Vrcholové hladiny dosahuje v plazme približne 1 hodinu po podaní nalačno, asi za 2 hodiny pri podaní s jedlom. Približne 98% absorbovaného tiaprofenu sa viaže na plazmatické bielkoviny (najmä na albumín). Biologická dostupnosť je 90%. Dôležitou farmakokinetickou vlastnosťou flurbiprofenu je vysoký stupeň distribúcie do všetkých telesných tekutín a tkanív, napr. v synoviálnej tekutine dosahuje maximálne hladiny 4 hodiny po podaní. Biologický polčas je 1,5-2 hodiny.

Tiaprofén a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým vo forme konjugovaných glukuronidov, približne 60% obličkami a 40% žľou do stolice.

5.2.4.8 Deriváty kyseliny octovej

5.2.4.8a Indometacín

Indometacín je derivát so skupiny NSAID, ktorého dôležitou farmakokinetickou vlastnosťou je vysoká lipofilita a z farmakodynamických charakteristík silný protizápalový účinok. Indometacín je vysoko aktívny inhibitor syntézy prostaglandínov, s čím súvisí aj frekventovanejší výskyt nežiaducich účinkov. Po perorálnom podaní má výrazné vedľajšie účinky, hlavne v oblasti gastrointestinálneho traktu. Z uvedeného dôvodu sa v súčasnosti v klinickej praxi uprednostňuje lokálne podávanie indometacínu vo forme gélov, masťí a sprejov. Systémovo môže byť podávaný rektálne vo forme čapíkov.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Ak je indometacín podávaný rektálne, odporúča sa denná dávka 50-150 mg rozdelená do dvoch jednotlivých dávok. V mimoriadnych prípadoch sa môže dávka indometacínu, na krátky čas, zvýšiť až na 200 mg denne. Lokálne sa indometacín aplikuje vo forme gélov, masťí a sprejov v koncentrácii 1%.

- **Farmakokinetické parametre**

Indometacín je látka s vysokou lipofilitou a po lokálnej aplikácii má dobrú biologickú dostupnosť. Stupeň perkutánnej absorpcie indometacínu je po lokálnej aplikácii asi 20%. Ďalšou výhodou lokálnej aplikácie je, že sa kumuluje v koži a z nej sa pomaly uvoľňuje do centrálneho kompartmentu. Metabolizmus prebieha v pečeni. Po hydroxylácii a karboxylácii sa farmakologicky neúčinné metabolity eliminujú hlavne obličkami (60%) alebo žlčou. Priemerný eliminačný polčas indometacínu je 2 hodiny. Väzbovosť na proteíny plazmy je 90-93%.

5.2.4.8b Diklofenak

Diklofenak patrí medzi NSAID, ktoré sú podávané rôznymi aplikačnými cestami. Diklofenak je podávaný perorálne, rektálne, parenterálne aj lokálne.

Intramuskulárne použitie je určené na akútne bolesti pri zápalových a degeneratívnych, reumatických chorobách, akútnom záchvate dny, renálnej kolike, posttraumatických a pooperačných bolestivých stavoch. Intravenózne podanie je indikované na liečbu alebo prevenciu pooperačnej bolesti pri hospitalizácii.

Vo forme 1% očnej instilácie sa diklofenak používa na liečbu neinfekčných zápalov predného segmentu oka, predovšetkým pri chronických konjunktivitídach, keratokonjunktivitídach, keratitídach a ďalších zápalových procesoch v oblasti oka. Používa sa na premedikáciu pacienta pred operáciou katarakty (zmenšenie miózy v priebehu operácie), v pred- a pooperačnej prevencii cystoidného edému makuly, ako aj na tlmenie neprimeranej zápalovej reakcie po rôznych operáciách oka (mikrochirurgických alebo laserových).

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Diklofenak je nestály v kyslom prostredí, preto sa v prípade perorálnej cesty podania upravuje na acidorezistentné tablety. Denná perorálna dávka 100-150 mg by sa mala rozdeliť do 2-3 jednotlivých dávok. Rektálne sa odporúča dávka 50-200 mg denne.

Parenterálne sa aplikuje diklofenak intramuskulárne alebo intravenózne. V prípade intramuskulárneho podania je aplikovaný v dávke 75 mg – 150 mg denne. Intravenózne sa diklofenak aplikuje v pomalej infúzii, pričom je možné použiť dve rôzne dávkovacie schémy.

- V prípade liečby akútnej pooperačnej bolesti sa podáva 75 mg v kontinuálnej infúzii počas 30-120 minút. Ak je potrebné, liečba sa môže zopakovať po 4 - 6 hodinách.
- Na prevenciu pooperačnej bolesti sa odporúča kontinuálna infúzia s nižšou dávkou diklofenaku, 25 mg-50 mg počas 15-60 minút, po ktorej nasleduje kontinuálna infúzia 5 mg za hodinu do maximálnej dennej dávky 150 mg.

Pri akútnom stave sa krátkou infúziou s vyššou nárazovou dávkou rýchlo dosiahne plazmatická koncentrácia, ktorá má terapeutický účinok. Pri dlhodobej intravenózne infúzii je udržiavaná kontinuálne plazmatická hladina, ktorá dosahuje terapeutický efekt trvajúci 3-4 hodiny. Celková denná dávka diklofenaku by nemala prekročiť množstvo 150 mg.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálnej aplikácii dosahuje diklofenak maximálnu plazmatickú koncentráciu v priebehu 1,5-2,5 hodiny, po rektálnom podaní do 30 minút. Maximálne koncentrácie v synoviálnej tekutine sú zaznamenané približne s 2-4 hodinovým oneskorením, ako je koncentračné maximum v plazme.

V prípade intramuskulárneho podania diklofenaku dochádza k rýchlej absorpcii a maximálnu koncentráciu v plazme dosiahne po 20 minútach.

V krvi sa 99,7% absorbovaného diklofenaku viaže na plazmatické bielkoviny. V pečeni podlieha degradácii na metabolity, ktoré sa vylučujú močovými cestami (40-65%) alebo žľou do stolice (35%). 0,8-1% diklofenaku sa vylučuje v nezmenenej forme.

5.2.4.9 Oxikamy

5.2.4.9a Piroxikam

Piroxikam je NSAiD s dlhým polčasom pôsobenia a silným protizápalovým účinkom. Piroxikam je vysoko účinným protizápalovým liečivom. Jeho nevýhodou je však nízky bezpečnostný profil. Lipofilita piroxikamu a zároveň vysoká inhibičná aktivita k cyklooxygenáze sú príčinou frekventovaného výskytu nežiaducich účinkov. Kvôli uvedeným faktom piroxikam nie je NSAiD prvej voľby pri výbere látok s protizápalovým účinkom. Počas podávania piroxikamu musí byť racionálne zhodnotené riziko a benefit pre pacienta.

Užívanie piroxikamu je spojené so zvýšeným výskytom gastrointestinálnych komplikácií, preto sa u rizikových skupín pacientov odporúča kombinovať ho s gastroprotektívnymi liečivami (napr. misoprostol).

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Piroxikam sa podáva dospelým v dennej dávke 10-20 mg, raz denne. Maximálna denná dávka je 20 mg. Neodporúča sa dlhodobé podávanie piroxikamu. Dávku je nutné redukovať pri závažnom ochorení obličiek a pečene.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Piroxikam sa po perorálnej aplikácii dobre absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sú dosiahnuté približne 3-5 hodín po podaní. Biologická dostupnosť piroxikamu je však nízka, pretože podlieha rozsiahlemu „first pass“ metabolizmu v pečeni.

Polčas eliminácie piroxikamu je asi 50 hodín, preto je konštantná plazmatická hladina v organizme udržiavaná jednorázovým denným podaním. Piroxikam je metabolizovaný v pečeni, len 5% dávky je vylúčené močom a stolicou v nezmenenej forme. Primárnou cestou metabolizmu je hydroxylácia, po ktorej nasleduje konjugácia s kyselinou glukurónovou a vylúčenie močom.

5.2.4.9b Lornoxikam

Lornoxikam je NSAiD zo skupiny oxikamov. Výhodou jeho klinického využitia je veľmi rýchly nástup účinku. Preto by mal byť používaný ako liečivo na rýchlu úľavu od akútnej bolesti. V klinickej praxi je dostupný v perorálnej alebo parenterálnej aplikačnej forme.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

V prípade perorálneho podania sa odporúča jednotlivá dávka 8-16 mg lornoxikamu. Maximálna denná dávka je 16 mg. Uvedená dávka sa používa aj pri intravenózne alebo intramuskulárnej aplikácii.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Lornoxikam sa rýchlo vstrebáva z tráviaceho traktu. Maximálne koncentrácie v plazme sú dosiahnuté približne po 30 minútach. Okrem rýchleho nástupu účinku má lornoxikam aj vysokú biologickú dostupnosť, pretože nepodlieha „first pass“ metabolizmu v pečeni. Lornoxikam sa nachádza v plazme v nezmenenej forme alebo ako inaktívny hydroxylovaný metabolit. Väzba lornoxikamu na plazmatické proteíny je vysoká, asi 99%.

Priemerný polčas eliminácie je 3-4 hodiny. Približne 2/3 liečiva sa eliminuje pečeňou a 1/3 je vylúčená obličkami v nezmenenej forme.

Lornoxikam sa metabolizuje v pečeni hydroxyláciou pomocou systému cytochrómu P450 (hlavne izoenzýmu CYP2C9). Uvedenou metabolickou cestou vzniká inaktívny metabolit 5-hydroxy-lornoxikam. Je známe, že v dôsledku genetických polymorfizmov existujú v populácii jedinci s tzv. pomalými, alebo rýchlymi formami enzýmov metabolizujúcich liečivá, čo môže viesť k neštandardným zmenám hladín liečiv. Podobná situácia vzniká aj pri metabolizme lornoxikamu. Jedinci s pomalou formou izoenzýmu CYP2C9 metabolizujú lornoxikam pomalšie a majú v plazme vyššie hladiny liečiva. Účinok lornoxikamu sa síce zvyšuje, ale zvyšuje sa aj pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov.

Hydroxylovaný metabolit lornoxikamu je vylučovaný stolicou (50%) a obličkami (42%). Po parenterálnom podaní terapeutickej dávky je polčas eliminácie 5-hydroxy-lornoxikamu približne 9 hodín.

5.2.5 PREFERENČNÉ INHIBÍTORE COX

Do skupiny NSAiD tzv. preferenčných inhibítorov COX patria nimesulid, nabumetón a meloxicam. Benéfom preferenčných inhibítorov COX je výrazný protizápalový účinok. Uvedená skupina liečiv sa vyznačuje zvýšenou selektivitou k zápalovej izoforme cyklooxygenázy COX-2. Oproti neselektívnym inhibítorom COX majú preferenčné inhibítory COX silnejšiu protizápalovú aktivitu pri všetkých typoch reumatického zápalu. Vzhľadom na synergické pôsobenie a potenciáciu nežiaducich účinkov sa neodporúča podávať preferenčné NSAiD v kombinácii s inými nesteroidnými antiflogistikami.

5.2.5.1 Nimesulid

Nimesulid je indikovaný v manažmente akútnej bolesti, primárnej dysmenorey a symptomatickej liečby bolestivej osteoartrózy.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Nimesulid sa podáva perorálne v jednotlivjej dávke 100 mg dvakrát denne po jedle. Liečba nimesulidom by mala byť obmedzená na dobu nevyhnutnú na kontrolu zápalového ochorenia pacienta.

- **Farmakokinetické parametre**

Nimesulid sa dobre absorbuje po perorálnom podaní. Po podaní jednotlivjej dávky 100 mg je u dospelého pacienta dosiahnutá maximálna plazmatická koncentrácia (3-4 mg/l) do 2-3 hodín. Až 97,5% sa viaže na bielkoviny plazmy. Metabolizmus nimesulidu prebieha v pečeni systémom cytochrómu P450 (hlavne izoenzým CYP2C9). Hlavným metabolitom je biologicky aktívny parahydroxy-nimesulid. Plazmatický polčas nimesulidu je 3-6 hod. Nimesulid sa vylučuje prevažne močom (približne 50% podanej dávky). 30% podanej dávky sa po metabolizovaní vylučuje stolicou.

5.2.5.2 Meloxikam

Meloxikam je nesteroidné antiflogistikum, derivát kyseliny enolovej, so širokým terapeutickým indexom a dlhou dobou pôsobenia.

Je indikovaný na symptomatickú liečbu bolestivej osteoartrózy, symptomatickú liečbu reumatoidnej artritídy a symptomatickú liečbu ankylozujúcej spondylitídy.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Meloxikam sa podáva perorálne, rektálne aj parenterálnym spôsobom (hlboko intramuskulárne). Odporúča sa podanie 7,5-15 mg jedenkrát za deň. Intramuskulárne sa aplikuje meloxikam počas prvých dní liečby a následne sa pokračuje perorálnou liečbou. Celková denná dávka meloxikamu by nemala presiahnuť hodnotu 15 mg.

- **Farmakokinetické parametre**

Po perorálnom podaní sa meloxikam dobre absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Maximálne plazmatické koncentrácie meloxikamu sú pri p.o. podaní dosiahnuté po 5-6 hodinách. Pri terapeutickjej dávke 7,5-15 mg má meloxikam lineárnu farmakokinetiku. Ani po dlhodobej liečbe (viac ako 6 mesiacov) nedochádza k zmenám farmakokinetických parametrov liečiva. Meloxikam sa viaže na plazmatické bielkoviny,

hlavne albumín (99%). Biologická dostupnosť je vysoká, v synoviálnej tekutine dosahuje približne polovičnú koncentráciu ako v plazme.

Meloxicam prechádza biotransformáciou v pečeni, hlavne aktivitou dvoch izoformiem cytochrómu P450 - CYP2C9 a CYP3A4. Meloxicam je vylučovaný vo forme neaktívnych metabolitov a objavuje sa v rovnakom pomere v moči aj v stolici. Menej ako 5% dennej dávky je vylučované v nezmenenej forme stolicou. Priemerný polčas eliminácie je okolo 20 hodín.

5.2.5.3 Nabumetón

Nabumetón je preferenčné NSAiD s dlhou dobou pôsobenia. Je to prodrug forma unhibítora COX. Na dosiahnutie farmakodynamického účinku je nutná jeho biotransformácia v pečeni na aktívnu formu liečiva. Je indikovaný v liečbe akútnych štádií reumatoidnej artritídy a osteoartritídy.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Nabumetón sa podáva perorálne v jednotlivej dávke 500-750 mg jedenkrát denne. Maximálna denná dávka je 2000 mg.

- **Farmakokinetické parametre**

Po perorálnej aplikácii je biologická dostupnosť nabumetónu približne 80%. Nabumetón je prodrug forma a po absorpcii je 35% podanej dávky biotransformované na aktívny metabolit 6-metoxi-2-naftyloctovú kyselinu (6MNA). 50% liečiva je konvertovaných na metabolity, ktoré sú však okamžite vylúčené močom. 99% 6MNA sa viaže na proteíny plazmy. Maximálna koncentrácia v plazme je dosiahnutá za 3 hodiny a plazmatický polčas je 22 hodín. Biotransformácia 6MNA prebieha v pečeni vytvorením neaktívnych metabolitov, ktoré sú vylučované hlavne močom. Polčas eliminácie je približne 24 hodín.

5.2.6 Selektívne inhibítory COX

Selektívne inhibítory COX-2, nazývané ako koxiby, sú najnovšou skupinou NSAiD. Formálne sa delia na dve generácie. Zástupcovia jednotlivých generácií majú rovnaké farmakodynamické účinky, odlišujú sa len vo farmakokinetických parametroch. Druhá generácia má predĺžený polčas pôsobenia.

Jednotlivé látky zo skupiny koxibov sa delia na dve generácie:

- I. generácia: celekoxib, rofekoxib
- II. generácia: valdekokib, parekokib, etorikoxib, lumirakoxib

Koxiby sú liečivá zo zvýšeným protizápalovým účinkom. COX-2 je induktívnou formou enzýmu. Expresia COX-2 sa zvyšuje v organizme hlavne počas zápalových procesov. Prostaglandíny tvorené COX-2 ovplyvňujú bolesť, priebeh horúčky, regulujú ovuláciu, implantáciu, uzatvorenie ductus arteriosus plodu, renálne funkcie a kognitívne funkcie v CNS. Vysoké koncentrácie COX-2 boli zaznamenané v niektorých nádoroch, kde pravdepodobne reguluje angiogézu nádoru a stimuluje rast nádoru. Vzhľadom na minimálne ovplyvnenie COX-1 a tromboxán syntetázy v trombocytoch nemajú selektívne inhibítory COX-2 antitrombotické účinky.

Selektívne inhibítory COX-2 boli zavedené do klinickej praxe na liečbu zápalového procesu počas reumatických ochorení pohybového systému. Výhodou ich podávania je nižšia gastrointestinálna toxicita. V kombinácii s opioidnými analgetikami potencujú ich analgetický účinok a znižujú spotrebu opioidov. Výsledky niektorých klinických štúdií však preukázali negatívne pôsobenie koxibov v oblasti kardiovaskulárneho systému, zvýšené riziko zlyhania srdca a infarktu myokardu. V súčasnosti sú uvedené liečivá indikované len na krátkodobú liečbu symptómov osteoartrózy, reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, akútnej dnavej artritídy a krátkodobú liečbu bolesti po operáciách (hlavne operácie zubov a kostí).

Okrem kontraindikácií, ktoré sú platné aj pre neselektívne inhibítory COX, koxiby sa nesmú podávať pacientom s chronickým zlyhaním srdca (NYHA II-IV), hypertenziou, anginou pectoris, s ochorením periférnych artérií a cerebrovaskulárnymi ochoreniami. Riziko vzniku kardiovaskulárnych komplikácií sa zvyšuje dĺžkou terapie

a dávkou koxibu. Z uvedeného dôvodu sa odporúča počas terapie podávať najnižšiu možnú dávku a dĺžka liečby by nemala byť dlhšia ako 7 dní.

Tab. 7 Prehľad klinicky používaných selektívnych inhibítorov COX-2

| látka | Indikácia a odporúčaná dávka | | | | |
|--------------|---|---|---|--|---------------------------------------|
| | osteoartróza | reumatoidná artritída | ankylozujúca spondylitída | akútna dnavá artritída | pooperačná bolesť |
| etorikoxib | 30-60 mg 1xdenne | 90 mg 1xdenne | 90 mg 1xdenne | 120 mg 1xdenne (maximálne 7 dní) | 90 mg 1xdenne (maximálne 3 dni) |
| celekoxib | 200 mg 1xdenne (maximálne 400 mg/deň) | 200 mg 1xdenne (maximálne 400 mg/deň) | 200 mg 1xdenne (maximálne 400 mg/deň) | | |
| lumirakoxib | Registrácia prerušená kvôli hepatálnej toxicite | | | | |
| valdekokoxib | Registrácia prerušená kvôli kardiovaskulárnemu riziku | | | | |
| rofekoxib | | | | | |
| parekoxib | | | | | |

5.2.7 Liečba otravy NSAid

5.2.7.1 Otrava kyselinou acetylsalicylovou

- **Mechanizmus vzniku toxických účinkov ASA**

Najväčšie množstvo údajov existuje o otravách kyselinou acetylsalicylovou. Toxické účinky ASA sú spojené s ovplyvnením energetického metabolizmu organizmu. ASA vyvoláva rozpojenie oxidatívnej fosforylácie v bunkách, ktoré spôsobuje hypertermiu, zrýchlenie metabolizmu a hyperpnoe. Zvýšené požiadavky organizmu na prísun energie aktivujú glykolýzu a glukoneogézu v tkanivách, čím dochádza k hyperglykémii. Hypoglykémia a neuroglykopenia sa objavujú až v neskorších štádiách akútnej otravy. Salicyláty priamou inhibíciou niektorých enzýmov Krebsovho cyklu zvyšujú hladiny organických kyselín (pyruvátu a laktátu) a spôsobujú metabolickú acidózu. Stimulácia metabolizmu lipidov a zmeny hladiny

glukózy v sére zvyšujú koncentráciu ketónov. Inhibícia aminotransferáz vyústi do aminoacidúrie. Tieto mechanizmy tiež prispievajú k vzniku metabolickej acidózy. Organická acidúria potencuje renálnu exkréciu Na^+ , K^+ a H_2O .

Stimulácia respiračného centra prehĺbuje a zrýchľuje dýchanie. Vzniká respiračná alkalóza. Kompenzačným mechanizmom dochádza k exkrécii bikarbonátov do moču a k stratám draslíka. V zriedkavých prípadoch je intoxikácia ASA spojená so vznikom hypoprotrombinémie. Príčinou je vplyv salicylátov na fyziologicky dôležitý, epoxidový cyklus vitamínu K1, ktorý je podobný účinku warfarínu.

- **Toxická dávka a klasifikácia otráv**

Terapeutická dávka ASA je závislá od indikácie, v ktorej je podávaná. U dospelého pacienta je antitrombotický účinok vyvolaný podaním jednotlivej dávky do 100 mg, antipyretický 400-600 mg a dávky s protizápalovým účinkom dosahujú denné hodnoty až 5g. Vážne intoxikácie vznikajú, ak je podané množstvo ASA vyššie ako 150-170 mg/kg/deň.

Určujúcim faktorom závažnosti otravy je plazmatická hladina ASA stanovená po 6 hodinách po podaní liečiva. Podľa tejto hodnoty sa otravy delia na nasledovné štádiá:

Štádium I.: mierna otrava, plazmatická hladina je v rozmedzí 300-500 mg/l

Štádium II.: stredná otrava, plazmatická hladina je v rozmedzí 500-700 mg/l

Štádium III.: závažná otrava, plazmatická hladina je nad 700mg/l

- **Prejavy otravy**

Faktorom určujúcim závažnosť otravy ASA je množstvo podaného liečiva, vek pacienta a pridružené ochorenia. Medzi základné prejavy intoxikácie patria:

- nauzea, vracanie, abdominálna bolesť (emetický účinok vzniká dráždením chemorecepčnej zóny a lokálnym dráždením žalúdočnej sliznice)
- iritabilita, tremor, tinitus, hluchota, neostre videnie
- hyperpyrexia, potenie, dehydratácia
- tachypnoe a hyperpnoe

- nekardiálny edém pľúc
- akútne renálne zlyhanie
- respiračná alkalóza a metabolická acidóza
- hypokaliémia, hyponatrémia
- hyperglykémia alebo hypoglykémia
- hypoprotrombinémia (zriedka)
- zmätenosť, delírium, stupor, kóma (len v najzávažnejších prípadoch)

- **Liečba otravy**

- ***Laboratórne a funkčné vyšetrenia***

V prípade otravy ASA sú potrebné nasledovné laboratórne vyšetrenia: stanovenie elektrolytov, kreatinínu, glukózy, kalcia, močoviny v sére, arteriálnych krvných plynov, trombocytov, protrombínového času a kompletného krvného obrazu. Stanovenie kreatínfosfokinázy je dôležité pre vylúčenie rabdomyolýzy.

- ***Stanovenie plazmatických hladín ASA***

Rýchlym kvalitatívnym testom potvrdzujúcim prítomnosť salicylátov v organizme je pridanie niekoľkých kvapiek 10% FeCl₃ do 1 ml moču, ktoré vyvolá jeho typické purpurové sfarbenie. Po prijatí pacienta s podozrením na otravu ASA je nutné stanoviť jej plazmatickú koncentráciu a tento úkon opakovať po 2 hodinách.

- ***Dekontaminácia***

Po aplikácii vysokých dávok ASA je možné znížiť absorpciu liečiva podaním aktívneho adsorpčného uhlia (1g/kg hmotnosti), v závažných prípadoch spolu s preháňadlom. Ak je potvrdená otrava ASA a otrava nie je kombinovaná s látkami tlmiacimi respiračné centrum (opioidy, barbituráty, benzodiazepíny), je možné vyvolať vracanie ipekakuanovým sirupom. Výplach čriev je indikovaný pri otrave enterosolventným typom tabliet ASA s predĺženým účinkom.

- ***Eliminácia***

Kľúčovým krokom, ktorým sa zvyšuje vylučovanie ASA a znižujú sa metabolické poruchy organizmu spôsobené intoxikáciou je alkalizácia moču podaním NaHCO_3 . Roztok NaHCO_3 v dávke 50-100 mmol/l sa pridá do 0,45% NaCl, a potom sa podáva v množstve 250-500 mmol/l intravenózne v priebehu 1-2 hodín, až do dosiahnutia hodnoty pH moču 7-8. Hodnota pH arteriálnej krvi by nemala prekročiť hodnotu 7,55. Zvýšením pH moču sa zvýši vylučovanie ionizovanej formy liečiva obličkami. K alkalickému roztoku je nutné pridať chlorid draselný, ktorý kompenzuje hypokaliémiu.

Hemodialýza sa odporúča len v prípade vážnej otravy ASA. Hemodialýza je indikovaná: u ťažkých prípadov s vysokou sérovou hladinou ASA, renálnou insuficienciou, metabolickou acidózou, ktorá neodpovedá na liečbu bikarbonátom, edémom pľúc a zníženým stavom vedomia.

- **Ďalšie opatrenia**

V prípade hypoglykémie alebo zmeneného stavu vedomia je potrebné podať glukózu. U dehydrovaného pacienta je nutná korekcia hladiny tekutín v organizme orálnym alebo parenterálnym spôsobom. Pacientovi s hyperpyrexiou poskytujeme studené zábaly.

5.2.7.2 Otravy ďalšími derivátmi NSAiD

Podľa údajov *American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS)* z roku 2009 intoxikácie neopioidnými analgetikami sú najčastejšou príčinou otravy liekmi u dospelých. Tvorí asi 10% prípadov zo všetkých otráv liečivami a sú druhou najčastejšou príčinou otravy u detí (asi 9%). V prípade neopioidných analgetík je 42% otráv vyvolaných intoxikáciou paracetamolom a 33 % prípadov intoxikáciou ibuprofénom. Z analgetík zo skupiny NSAiD je 81% otráv vyvolaných práve ibuprofénom a 11% otráv naproxénom.

Symptómy otravy sú pri ostatných derivátoch NSAiD podobné prejavom pri otrave ASA, v mnohých prípadoch sa však niektoré symptómy vyskytujú izolovane. Ďalším špecifikom je fakt, že plazmatická hladina NSAiD často nekorešponduje s klinickými prejavmi. Situáciu komplikuje aj množstvo nových liekových foriem

NSAiD dostupných v klinickej praxi, foriém s pomalým uvoľňovaním liečivej látky a kombinácia NSAiD s ďalšími liečivami.

Medzi najčastejšie symptómy, ktoré manifestujú priebeh otravy NSAiD patria:

- **Gastrointestinálna toxicita.** Poruchy funkcie gastrointestinálneho traktu sa vyskytujú asi v 19% otravy ibuprofénom. Medzi najčastejšie symptómy patria: nauzea, vracanie, abdominálne bolesti a hnačka. Krvácanie sliznice GIT-u je pri akútnej otrave zriedkavé, objavuje sa hlavne u rizikových pacientov s anamnézou vredovej choroby alebo ďalšími zmenami funkcie gastrointestinálnej sliznice. V niekoľkých prípadoch boli po otrave naproxénom a diklofenakom zaznamenané poruchy pečene, hlavne zvýšenie AST.
- **Renálna toxicita.** Poruchy funkcie obličiek boli pozorované pri otrave ibuprofénom, naproxénom a diklofenakom. Ovplynvenie renálneho systému látkami zo skupiny NSAiD je nebezpečné u pacientov s ochorením obličiek. Uvedený efekt je navyše sekundárne potencovaný hypovolémiou, ktorá je vyvolaná profúznym vracaním. Poruchy obličiek sú ireverzibilné, vo väčšine prípadov sú eliminované podpornou liečbou a intravenóznym podaním tekutín.
- **Neurotoxicita.** Jednými z prvých prejavov otravy sú skl'účenosť, nystagmus, poruchy videnia, diplopia, bolesti hlavy a hučanie v ušiach. Najčastejšie sa vyskytujú pri otrave ibuprofénom, naproxénom a diklofenakom. Halucinácie boli pozorované pri intoxikácii diklofenakom, dyskinézie po kombinácii NSAiD s benzodiazepínmi a alkoholom a myoklonické kŕče po vysokých dávkach ibuprofénu a naproxénu.
- **Hematologická toxicita.** Z hľadiska ovplyvnenia krvi sú toxické prejavy zriedkavé. V prípade niekoľkých otráv ibuprofénom, naproxénom a diklofenakom bolo pozorované zvýšenie protrombínového času a trombocytopénia po otrave ibuprofénom.
- **Biochemické abnormality.** Medzi časté komplikácie sprevádzajúce intoxikáciu NSAiD patria hyperkaliémia, acidobázická nerovnováha, ktorá môže vyústiť do metabolickej acidózy.

- **Manažment akútnej otravy**

Sypmtómy otravy ibuprofénom, naproxénom a diklofenakom sa po perorálnom podaní liečivého prípravku, ktorý nemá modifikovanú rýchlosť uvoľňovania účinnej

látky, objavujú zvyčajne po 4-6 hodinách. V súčasnosti však existuje na trhu množstvo liekových foriem s predĺženým účinkom, s pomalým uvoľňovaním aktívnej substancie.

Liečba otravy je symptomatická. Podľa prejavov je liečba založená na terapeutických postupoch uvedených v prípade otravy ASA (pozri kap. 5.2.7.1).

Základnými postupmi liečby sú:

- v prípade dehydratácie intravenózne podanie tekutín
- podpora funkcie obličiek (v prípade zlyhávania hemodialýza alebo hemoperfúzia)
- podanie bikarbonátov v prípade metabolickej acidózy, čím sa zároveň zvyšuje vylučovanie NSAiD obličkami
- liečba kŕčov intravenóznym podaním benzodiazepínov (diazepam 10-20 mg i.v. dospelému pacientovi, 0,1-0,3mg/kg hmotnosti i.v. deťom)
- intubácia a umelá ventilácia v prípade kómy a pretrvávajúcich kŕčov
- u rizikových pacientov s vredovou chorobou sa odporúča podať na prevenciu sekundárneho krvácania GIT-u antisekrečnú látku zo skupiny inhibítorov protónovej pumpy (omeprazol, lanzoprazol atď.) alebo antagonistov H₂ receptorov (ranitidín, famotidín, nizatidín).

5.3 Analgetiká-antipyretiká

5.3.1 Paracetamol

Paracetamol patrí medzi zástupcov skupiny analgetík-antipyretík. V porovnaní s NSAiD dosahuje paracetamol porovnateľný analgetický účinok, ale má minimálny protizápalový efekt. V terapeutických dávkach paracetamol nedráždi sliznicu žalúdka, neovplyvňuje zrážanlivosť krvi a funkciu obličiek. Na rozdiel od NSAiD je paracetamol bezpečnejšou alternatívou analgetika podávaného v tehotenstve. V súvislosti s výskytom Reyovho syndrómu po podaní acetylsalicylovej kyseliny je paracetamol liekom voľby na tlmenie bolesti a horúčky pri vírusových ochoreniach v pediatrickej praxi.

- **Mechanizmus účinku**

Presný mechanizmus účinku paracetamolu nie je dodnes jasný. Paracetamol nepriamo inhibuje syntézu prostaglandínov v CNS aj v periférii. Inhibícia tvorby PG je neefektívna v prítomnosti peroxidov a kyslíkových radikálov. Z uvedeného dôvodu paracetamol neovplyvňuje aktivitu buniek imunitného systému počas zápalu. Podľa niektorých experimentov paracetamol ovplyvňuje ďalšiu izoformu cyklooxygenázy tzv. COX-3, ktorá by mala pôsobiť v mozgu a predĺženej mieche. Štruktúra a funkcia tejto izoformy cyklooxygenázy však nebola presne potvrdená.

Analgetické pôsobenie paracetamolu je pravdepodobne komplexnejším procesom. Okrem ovplyvnenia tvorby prostaglandínov, paracetamol zasahuje do metabolizmu serotonínu, aktivuje descendentné serotonergické dráhy. Niektoré experimentálne štúdie preukázali, že počas metabolizmu paracetamolu vznikajú tzv. endogénne kanabinoidy, ktoré aktivujú kanabinoidové receptory typu 1 (CB1 receptor).

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Paracetamol sa dospelým a mladistvým podáva perorálne v jednotlivej dávke 500-1 000 mg, 4-krát denne. Časový odstup medzi podaním jednotlivej dávky by mal byť najmenej 4 hodiny.

Najvyššia jednotlivá dávka je paracetamolu je 1g, maximálna denná dávka je 4g. Pri dlhodobej terapii by nemala denná dávka prekročiť hodnotu 2,5g.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Paracetamol sa rýchlo a takmer úplne vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Rýchlosť absorpcie závisí od typu tabliet a pomocných látok. Pri aplikácii štandardných tabliet koncentrácia paracetamolu v plazme dosahuje vrchol za 30-60 minút. Kombinácia s hydrogénuhličitanom sodným zvyšuje disolúciu tabliet a rýchlosť absorpcie. V uvedenom prípade môže koncentrácia paracetamolu v plazme dosiahnuť maximum za 25 minút od podania. Paracetamol je relatívne rovnomerne distribuovaný do väčšiny telesných tekutín a vykazuje variabilnú väzbu na plazmatické bielkoviny.

Paracetamol je metabolizovaný pečeňou, vylučovaný do moču vo forme konjugovaných glukuronidov a sulfátov, menej ako 5% je vylučovaných v nezmenenej

forme do moču. Priemerný polčas eliminácie štandardných tabliet paracetamolu je 2-4 hodiny.

- **Indikácie**

Paracetamol sa používa na tlmenie miernej až stredne silnej bolesti. Paracetamol je vhodný na úľavu pri bolesti hlavy, migréne, bolesti zubov, pri neuralgiách rôzneho pôvodu, bolestiach pohybového aparátu a bolestiach pri menštruácii. Paracetamol má výrazný antipyretický účinok.

V prípade tlmenia menštruačných bolesti je vhodné zvýšiť terapeutický účinok paracetamolu kombináciou so spazmolytikami, napr. butylbromidom skopolamínu. Kombinácie s kofeínom a kodeínom zvyšujú analgetický účinok paracetamolu.

Kombinácia paracetamolu s pseudoefedrínom poskytuje úľavu pri horúčkovitých, vírusových infekciách dýchacích ciest. Pseudoefedrín pôsobí vazokonstrikčne na cievy nazálnej sliznice, vyvoláva dekonescenciu sliznice a znižuje pocity plnosti nosa.

- **Kontraindikácie**

Medzi najdôležitejšie kontraindikácie podania paracetamolu patria:

- precitlivosť na paracetamol
- ťažká forma pečenej insuficiencie (Pacientom s ochorením pečene, podvýživou, chronickým alkoholikom by sa mala bolesť tlmiť látkami so skupiny NSAID)
- podávanie paracetamolu počas tehotenstva a v období laktácie musí byť konzultované s odborným lekárom.

- **Nežiaduce účinky**

Paracetamol je v terapeutických dávkach vo všeobecnosti veľmi dobre tolerovaný. V zriedkavých prípadoch sa môže objaviť sčervenanie kože alebo vyrážky. Predávkovanie paracetamolom vyvoláva zlyhanie pečene, až fatálnu hepatálnu nekrózu. K uvedenému nežiaducemu účinku dochádza po podaní vysokých dávok a pri insuficiencii pečene, kedy je nasýtená detoxikačná funkcia pečene a tvoria sa hepatotoxické metabolity.

Paracetamol má relatívne vysoký terapeutický index. U dospelého pacienta sa hepatotoxické účinky môžu prejavovať až po podaní jednotlivej dávky 10-15g (150-250 mg/kg hmotnosti). Pravdepodobnosť poškodenia pečene sa zvyšuje pri chronickej konzumácii alkoholu, ochoreniach pečene a malnutrícií.

- **Interakcie**

- dlhodobá aplikácia paracetamolu zvyšuje antikoagulačný efekt warfarínu a ďalších kumarínových derivátov, čím sa zvyšuje riziko krvácania,
- rýchlosť absorpcie paracetamolu môže byť zvýšená metoklopramidom alebo domperidónom, znížená cholestyramínom,
- liečivá stimulujúce izoformu cytochrómu P450 (hlavne CYP2E1) izoniazid, karbamazepín, fenytoín a barbituráty potencujú hepatotoxické účinky paracetamolu.

5.3.2 Otrava paracetamolom

- **Farmakokinetické parametre ovplyvňujúce otravu**

Absorpcia perorálne podaného paracetamolu je závislá na rýchlosti vyprázdňovania žalúdka, vrcholové koncentrácie sú v plazme obvykle dosiahnuté za 30-60 minút. Paracetamol je metabolizovaný pečeňovými mikrozomálnymi enzýmami a konjugáčnymi reakciami na paracetamol sulfát a glukuronid. Menej ako 5% paracetamolu je vylúčených v nezmenenej forme močom. Biologický polčas paracetamolu je 2-3 hodiny a nie je ovplyvňovaný činnosťou obličiek. Najzávažnejším faktorom, ktorý môže predĺžiť biologický polčas uvedenej látky (dvojnásobok aj viac) je ochorenie pečene.

- **Mechanizmus toxického pôsobenia**

Počas metabolického spracovania paracetamolu v pečeni dochádza k tvorbe toxického metabolitu N-acetyl-p-benzochinon-imínu, ktorý je v prípade fyziologického fungovania pečene detoxikovaný systémom glutatiónu. Pri vysokých dávkach a poruchách pečene nadmerné hladiny metabolitu vyčerpajú zásoby glutatiónu v pečeni a výsledkom je hepatocelulárna nekróza.

- **Štádiá a symptómy otravy**

Príznaky otravy paracetamolom rozdeľujeme na priame, ktoré súvisia s toxickým pôsobením na pečeň a na nepriame, spôsobené ovplyvnením ostatných orgánov. Medzi najzávažnejšie príznaky otravy patria:

- poruchy pečenevých funkcií
- acidobázické poruchy a poruchy elektrolytov
- pulmonálne dysfunkcie - nekardiogénny edém pľúc
- poruchy glukózovej homeostázy – hypoglykémia
- krvácanie
- encefalopatia
- myokardiálna toxicita

- **Klasifikácia otravy závislá od doby podania liečiva a delí sa na:**

Štádium I.: (0-24 h) zriedkavé symptómy. Po vyšších dávkach sa po 12 hodinách objavuje dráždenie GIT-u, nauzea, vracanie a anorexia.

Štádium II.: (24-72 h) gastrointestinálne symptómy (nauzea, vracanie), abnormálne funkčné pečenevé testy (zvýšenie hodnôt AST, ALT, bilirubínu, protrombínového času), ovplyvnenie obličiek.

Štádium III.: (72-96 h) vracanie, vrcholové hodnoty ALT, AST, bilirubínu a protrombínového času, prejavy systémového a hepatálneho zlyhania. V tejto fáze otravy môže dôjsť aj k zlyhaniu obličiek. V ojedinelých prípadoch sa vyskytuje zlyhanie obličiek bez prítomnosti hepatálneho zlyhania.

Štádium IV.: (> 5 dní) hepatálne toxické reakcie, až smrť zo zlyhania pečenevých funkcií.

- **Faktory zvyšujúce riziko otravy**

Pravdepodobnosť výskytu otravy paracetamolom ovplyvňujú nasledovné faktory:

- dávka paracetamolu
- nízka telesná hmotnosť pacienta
- vek (novorodenci, deti, starší pacienti)

- dehydratácia
- stavy spojené s depléciou glutatiónu (chronické ochorenia pečene, alkoholizmus, AIDS)
- interakcia s liečivami indukujúcimi cytochróm P450 (antihistaminiká, kortikosteroidy, fenobarbital atď.).

- **Toxické dávky paracetamolu**

Za terapeutickú koncentráciu paracetamolu v sére sa považuje množstvo 10 µg/ml. Toxická hladina v plazme predstavuje hodnotu vyššiu ako 150 µg/ml (vyšetrená 4 hodiny po podaní paracetamolu).

Vzťah medzi plazmatickou koncentráciou paracetamolu, časom podania jednotlivkej dávky a hepatotoxicitou je vyjadrovaný tzv. Rumack-Matthewovým nomogramom (obr. 5). Ak je sérová hladina pod rizikovou hranicou a pacient nepreukazuje toxické symptómy, nie je nutná liečba otravy. Ak je sérová koncentrácia po 4 hodinách podania nad kritickou hranicou > 150 µg/ml, je nevyhnutné začať s terapiou. Interpretácia uvedeného nomogramu je však klinicky užitočná len v prípade akútnej otravy po podaní tabliet bez enterosolventnej úpravy.

- **Liečba otravy paracetamolom**

- ***Dekontaminácia***

Podanie aktívneho uhlia v dávke 1g/kg hmotnosti je účinnou dekontaminačnou metódou základnej liečby otráv. Uvedený krok terapie však nie je v prípade otravy paracetamolom odporúčaný. Aktívne uhlie môže znížiť absorpciu antidota paracetamolu N-acetylcysteínu (NAC).

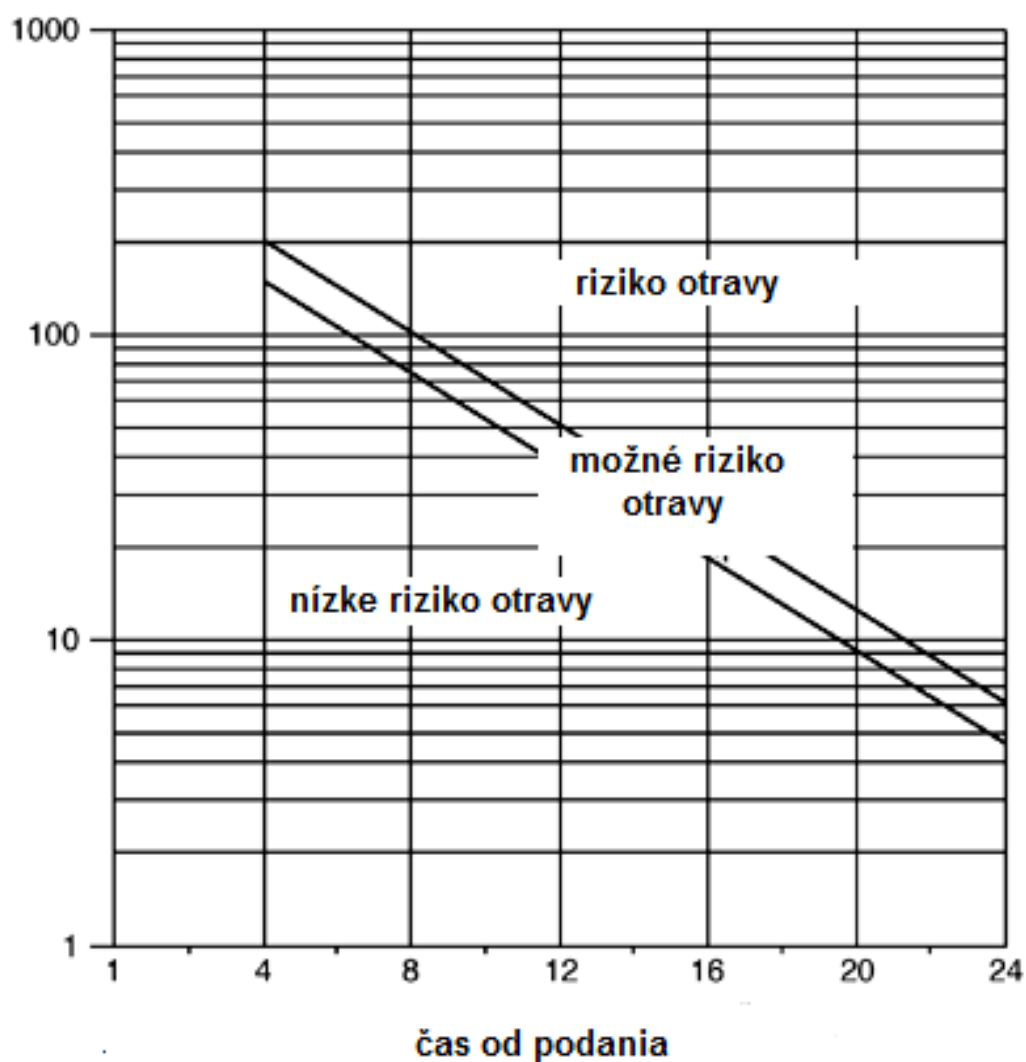
- ***Podanie antidota***

N-acetylcysteín je účinnou protilátkou minimalizujúcou toxické účinky paracetamolu. Podáva sa v úvodnej dávke 140 mg/kg perorálne, nazogastrickou alebo orogastrickou sondou. Terapia pokračuje udržiavacou dávkou, ktorá môže pozostávať až z 20 dávok NAC (70 mg/kg podávaných každé 4 hodiny). Ak je pacient pri vedomí, perorálna dávka by mala byť podaná ako 5% vodný roztok.

- **Stabilizácia a monitorovanie pacienta**

Ďalšie kroky terapie sa riadia stavom pacienta a pozostávajú z intravenózneho hydratácie, úpravy hladín draslíka, korekcie acidobázickej rovnováhy, z podania vitamínu K1 pri zvýšenom protrombínovom čase, z náhrady plazmy a zrážacích faktorov.

Obr. 4 Rumack – Matthewov nomogramom



5.3.3 Metamizol

Metamizol je zaradovaný do skupiny analgetík – antipyretík, tzv. pyrazolónových derivátov. Antipyretický efekt metamizolu je však minimálny. Metamizol má zo skupiny neopioidných analgetík asi najvýraznejší analgetický účinok. Ďalším jeho benefitom je spazmolytický účinok, ktorý môže potencovať analgetické pôsobenie pri kolikových bolestiach.

- **Mechanizmus účinku**

Mechanizmus účinku metamizolu nie je úplne objasnený. Metamizol je v organizme metabolizovaný na niekoľko aktívnych metabolitov. Najvýznamnejšiu úlohu v analgetickom účinku metamizolu pravdepodobne zohrávajú metabolity 4-N-metylaminoantipyrín (MAA) a 4-aminoantipyrín (AA). Výsledky niektorých experimentov ukázali, že metamizol a jeho hlavný metabolit (4-N-metylaminoantipyrín) môžu inhibovať syntézu prostaglandínov v periférii a CNS, a tým dosahovať analgetický efekt. Napriek tomu protizápalový účinok metamizolu je minimálny.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Metamizol sa podáva perorálne, rektálne alebo parenterálne. Ak je potrebný rýchly nástup účinku, a nie je možné metamizol podávať rektálne, odporúča sa intravenózne alebo intramuskulárne podanie. Perorálne sa metamizol podáva v jednotlivkej dávke 8-16mg/kg hmotnosti (v bežnej praxi pre dospelého pacienta 500-1000 mg), parenterálne 6-16mg/kg hmotnosti. Maximálna denná dávka je 4g.

- **Farmakokinetické vlastnosti**

Metamizol má relatívne krátky polčas, nástup účinku je do 30-60 minút a trvanie účinku je približne 4 hodiny. Farmakokinetika metamizolu a jeho metabolitov nie je úplne objasnená. Metamizol sa po perorálnom podaní metabolizuje na aktívne metabolity, z ktorých najvýznamnejší 4-N-metylaminoantipyrín (MAA) vzniká hydrolýzou metamizolu. Absolútna biologická dostupnosť MAA je po perorálnom podaní približne 90%. Väzba na plazmatické proteíny je u MAA 58%. Všetky metabolity majú nelineárnu farmakokinetiku, pri vysokých dávkach a nedostatočnej

funkcii eliminačných orgánov sa kumulujú v organizme, čím dochádza počas dlhodobého podávania k zvyšovaniu nežiaducich účinkov.

- **Indikácie**

Metamizol patrí medzi neopioidné analgetiká s vysokým potenciálom na tlmenie bolesti. Odporúča sa v manažmente bolesti strednej intenzity. V kombinácii s opioidmi znižuje ich spotrebu. Metamizol je v špecialitách často kombinovaný so spazmolytikami a kofeínom. Kombinácia so spazmolytikom sa odporúča na odstránenie bolestivých spazmov pri kolikách rôznej etiológie. Kofeín v kombinácii potencuje pôsobenie metamizolu v CNS, urýchlňuje a zosilňuje jeho analgetický účinok.

- **Kontraindikácie**

Mechanizmus účinku metamizolu nie je presne objasnený. Z uvedeného dôvodu nie je možné racionálne vysvetliť mechanizmus nežiaducich účinkov metamizolu.

Vzhľadom na charakter vedľajších účinkov vyskytujúcich sa počas klinického používania liečiva metamizol by sa nemal podávať pacientom:

- s agranulocytózou v anamnéze
- so zhoršenou funkciou kostnej drene (napríklad po liečbe cytostatikami) alebo s poruchou krvotvorby
- so zvýšenou reaktivitou dýchacích ciest
- s akútnou intermitentnou hepatálnou porfýriou (kvôli riziku vyvolania záchvatu porfýrie)
- s vrodeným deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (kvôli riziku hemolýzy)

- **Nežiaduce účinky**

Metamizol je v terapeutických dávkach relatívne bezpečné liečivo. Výskyt nežiaducich účinkov je zriedkavý.

Jedným zo závažných nežiaducich účinkov, ktorý sa môže vyskytnúť po podaní metamizolu je agranulocytóza. Aj keď je výskyt agranulocytózy zriedkavý, môže mať fatálne následky. Nie je závislý od dávky liečiva a doby terapie. Pacienta je potrebné informovať, že ak sa počas liečby metamizolom objavia príznaky, ako je horúčka, zimnica, bolesť hrdla, vredy v ústnej dutine, treba urýchlene prerušiť liečbu a poradiť sa s lekárom.

Zriedkavými nežiaducimi účinkami, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby metamizolom sú: anafylaktické reakcie (od kožných prejavov až po ťažké generalizované prejavy s bronchospazmom, angioedémom a obehovým šokom). V ojedinelých prípadoch, najmä u pacientov s renálnym ochorením v anamnéze, sa môže objaviť akútne zhoršenie obličkových funkcií (až akútne zlyhanie obličiek) s oligúriou, anúriou alebo proteinúriou. Niekedy je počas liečby metamizolom pozorované zníženie pH moču a jeho červené sfarbenie.

Tab. 8 Individuálny výber neopioidného analgetika

| Výber neopioidného analgetika | |
|--|---|
| 1 týždeň pred operačným zákrokom | paracetamol |
| deti vo veku do 15 rokov | paracetamol, ibuprofén |
| vredová choroba žalúdka a duodena | paracetamol |
| astma a alergia | paracetamol |
| znížená zrážanlivosť krvi | paracetamol |
| ochorenia pečene, chronický alkoholizmus, podvýživa | neselektívne NSAiD (ibuprofén) |
| tehotenstvo a laktácia | paracetamol len vo vážnych stavoch, po konzultácii s lekárom |
| bolesť spojená so zápalom | preferenčné NSAiD |
| menštruačná bolesť | neselektívne NSAiD (ibuprofén) |
| liečba perorálnymi antidiabetikami, perorálnymi antikoagulanciami, sulfónamidmi, glukokortikoidmi, metotrexátom | paracetamol |
| deficit glukóza-6 fosfát dehydrogenázy | NSAiD |

5.3.4 Flupirtín

Flupirtín je prototypom novej skupiny neopioidných analgetík, ktoré selektívne otvárajú draslíkové kanály nervových buniek a sú označované skratkou SNEPCO (Selective Neuronal Potassium Channel Openers). Výhodou podania uvedenej látky je fakt, že nevyvoláva závislosť a nespôsobuje vznik tolerancie. Okrem analgetického účinku má flupirtín výrazný myorelaxačný a neuroprotektívny efekt.

- **Mechanizmus účinku**

Flupirtín pôsobí ako selektívny otvárač tzv. „inwardly-rectifying“ (K_{ir}) káliových kanálov, ktoré regulujú výstup draslíka z nervovej bunky na základe zmien napätia na bunkovej membráne a sú spojené s NMDA receptorom. V neurónoch sa nachádza podtrieda káliového iónového kanála K_{ir3} (GIRK), ktorého aktivita je regulovaná G proteínom. Flupirtín pôsobí ako nepriamy antagonistu uvedených NMDA receptorov, viaže sa a aktivuje G-proteín GIRK, otvára kanál, a tým znižuje intracelulárnu odpoveď, ktorá je vyvolaná naviazaním glutamátu na NMDA receptor. Výsledkom je hyperpolarizácia, stabilizácia membrány, zníženie excitability neurónu a inhibícia ďalšieho vedenia nociceptívneho impulzu. Týmto mechanizmom dosahuje flupirtín analgetický účinok.

Okrem analgetického účinku a modulácie plasticity bolesti má flupirtín aj ďalšiu farmakodynamickú aktivitu, a to výrazné neuroprotektívne pôsobenie. Flupirtín preukázal v experimentálnych štúdiách, okrem antagonistického pôsobenia na NMDA receptor, schopnosť znižovať apoptózu neurónov, zvyšovať hladiny antiapoptotických proteínov, glutatiónu, znižovať expresiu onkogénov a tvorbu reaktívnych foriem kyslíka. Uvedené aktivity flupirtínu sa možno budú v budúcnosti využívať v manažmente ďalších ochorení, ako je sclerosis multiplex, alebo Creutzfeld-Jakobova choroba.

Okrem analgetického a neuroprotektívneho účinku má flupirtín aj výrazný myorelaxačný efekt. Myorelaxačné pôsobenie je vyvolané inhibíciou prevodu vzruchov na motorických neurónoch.

- **Spôsob podania a dávkovanie**

Flupirtín môže byť podávaný perorálne a rektálne. Na perorálnu aplikáciu je dostupný v 50 a 100 mg tabletách. Denná dávka je pre dospelého pacienta 300-400 mg a môže byť zvýšená na 600 mg. Rektálne čapíky sa podávajú dospelému pacientovi v dennej dávke 450-600 mg.

- **Farmakokinetické parametre**

Po perorálnej aj rektálnej aplikácii je flupirtín rýchlo absorbovaný. Po perorálnom podaní sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu asi 90% látky, po rektálnom podaní asi 70%. Flupirtín má vysoký distribučný objem a je rovnomerne distribuovaný v extravaskulárnom aj vaskulárnom kompartmente. Vázbovosť na albumín v plazme je asi 80%. Polčas flupirtínu je u zdravých jedincov po orálnom podaní 6 hodín a po rektálnom podaní 8 hodín. Biotransformáciou v pečeni, hydrolýzou a acetyláciou, vzniká aktívny metabolit, ktorý má asi jednu štvrtinu účinku flupirtínu. Plazmatický polčas liečiva je 7-10 hodín. Flupirtín je z organizmu vylučovaný hlavne obličkami (69%). Malá časť látky je vylúčená žľou a stolicou.

- **Indikácie**

Flupirtín je indikovaný pri miernych až závažných bolestiach, pri akútnej aj chronickej bolesti v traumatológii, pooperačnej bolesti, hlavne v ortopédii, pri bolestivých myospazmoch a pri migréne. V súčasnosti prebiehajú klinické štúdie na overenie účinnosti flupirtínu pri nádorovej bolesti. Flupirtín nemá protizápalový účinok, preto má limitované použitie pri zápalových ochoreniach reumatického pôvodu.

- **Nežiaduce účinky**

Medzi časté, nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas podávania flupirtínu patria: nechutenstvo, potenie, poruchy spánku, depresie, nepokoj, nervozita, závrate, tremor, poruchy gastrointestinálneho systému (dyspepsia, nauzea, vracanie, zápcha, bolesť brucha, sucho v ústach, nadúvanie a hnačka).

V zriedkavých prípadoch podanie flupirtínu vyvoláva zvýšenie hladín transamináz v pečeni a hepatitídu. U pacientov so zníženou funkciou pečene sa odporúča kontrolovať hodnoty pečeňových enzýmov každé 2 – 4 týždne. Pri vyšších

dávkach môže flupirtín spôsobovať zelené sfarbenie moču. Mechanizmus vzniku uvedeného efektu však nie je objasnený.

- **Interakcie**

Flupirtín zvyšuje účinky a toxicitu warfarínu. U pacientov liečených warfarínom je nutné monitorovať protrombínový čas. Mechanizmus uvedenej interakcie nie je presne objasnený.

Flupirtín potencuje hepatotoxické pôsobenie paracetamolu. Ak je pacient liečený simultánne obidvomi liečivami, je nutné kontrolovať hladiny pečenej transamináz.

Kombinácia flupirtínu s alkoholom a sedatívami zvyšujú u pacienta pocity únavy a závrate.

- **Kontraindikácie**

Flupirtín sa nesmie podávať pacientom, ktorí sú alergickí na liečivo, pri pečenej encefalopatii, cholestáze, myastenii gravis, primárnej biliárnej cirhóze, chronickom alkoholizme a ďalších poruchách pečene.

5.4 Kombinácie neopioidných analgetík

V palete voľnopredajných liečiv je v súčasnosti množstvo špecialít obsahujúcich kombináciu analgetika s kofeínom. Kofeín v kombinácii zvyšuje analgetický účinok neopioidných analgetík. Kofeín má mierne stimulačné účinky, podporuje dýchanie a obeh pri horúčkových ochoreniach, vo vyšších dávkach však môže vyvolať nervozitu, nespavosť a tachykardiu.

Niektoré analgetické zmesi obsahujú kombinácie opioidného a neopioidného analgetika (kombinácie tramadol s paracetamolom, paracetamol s kodeínom atď). Uvedenou kombináciou sa docíli efektívne tlmenie bolesti použitím nižších dávok obidvoch skupín analgetík a zníženie pravdepodobnosti vzniku tolerance na opioidné analgetikum. Vzhľadom na vznik nežiaducich účinkov, tolerance a závislosti, neodporúča sa dlhodobé podávanie kombinovaných prípravkov obsahujúcich opioidné analgetikum na tlmenie bežnej bolesti.

Ďalšou častou kombináciou je súčasné podávanie analgetika-antipyretika s kyselinou askorbovou. Uvedené kombinácie sú odporúčané na tlmenie bolesti sprevádzajúcej vírusové ochorenia, na zmiernenie bolesti svalov a kĺbov. Obsah vitamínu C v uvedených prípravkoch môže zvýšiť obranyschopnosť organizmu.

Analgetický účinok paracetamolu, metamizolu a ďalších neopioidných analgetík sa využíva v kombinácii so spazmolytikami v tzv. „analgeticko-spazmolytických“ zmesiach na odstránenie bolesti a kŕčov pri spastických stavoch rôznej etiológie.

Kombinácie neopioidných analgetík (paracetamol, ibuprofén) s pseudoefedrínom, ktorý má vazokonstrikčné účinky na sliznice dýchacích ciest môže pozitívne pôsobiť pri odstránení symptómov infektov dýchacích ciest, ktoré sú spojené s nádchou a opuchom slizníc. Dĺžka podávania kombinovanej zmesi s pseudoefedrínom by nemala byť dlhšia ako 7 dní. Pseudoefedrín má psychostimulačné účinky, môže vyvolávať nespavosť a nervozitu pacienta. Ovplynvením α_1 receptorov sympatiku zvyšuje periférnu cievnu rezistenciu a môže zvyšovať tlak krvi. Rizikovou skupinu tvoria pacienti s hypertenziou a ďalšími kardiovaskulárnymi ochoreniami.

6. KLINICKÁ FARMAKOLÓGIA BOLESTI

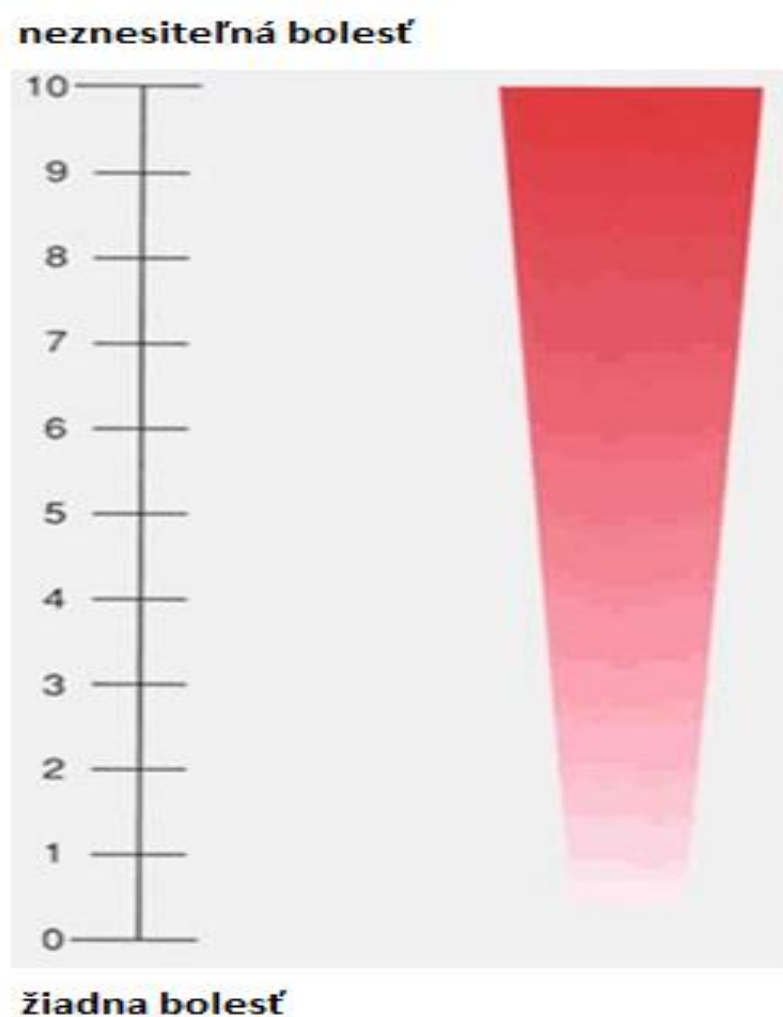
6.1 Hodnotenie intenzity bolesti

Na určenie intenzity a klinickej závažnosti bolesti sa v praxi využíva množstvo metód, ktoré zohľadňujú individuálne vnímanie bolesti a typ sledovanej bolesti. Bolesť je subjektívny pocit, preto je ťažké objektívnou metódou zmerať intenzitu a kvalitu nociceptívneho vnemu. V klinickej praxi sa na kvantifikáciu a kvalifikáciu bolesti využívajú štandardizované dotazníky. Na hodnotenie bolesti alebo úľavy od bolesti počas liečby môžu byť použité jednoduché verbálne, numerické, analógové alebo obrazové stupnice, ktoré označujú intenzitu vnímania bolesti. Zložitejšími dotazníkmi sa podrobnejšie identifikuje lokalizácia a šírenie bolesti, charakter bolesti, jej vplyv na fyziologické funkcie pacienta a sociálne fungovanie pacienta.

- **Slovné hodnotenie bolesti (VRS)**

Hodnotenie intenzity bolesti využívajúce verbálnu škálu bolesti je v klinickej praxi využívané v mnohých modifikovaných formách dotazníkov. Pacientovi sú kladené otázky a verbálne opisuje intenzitu bolesti: žiadna bolesť, mierna, neznesiteľná bolesť atď. Napr. Melzackova škála bolesti kategorizuje bolesť na 5 stupňov (1. žiadna bolesť, 2. mierna bolesť, 3. stredná bolesť, 4. silná bolesť, 5. neznesiteľná bolesť). Pacient označí kategóriu, ktorá sa najviac približuje jeho pocitu bolesti.

Obr. 5 Vizuálna, analógová stupnica bolesti



- **Vizuálna analógová stupnica (VAS) a numerická škála bolesti (NRS)**

Pri číselnom hodnotení bolesti sa používa analógová stupnicu s číslami od 0 po 10. Pacient na úsečke označí bod, ktorý charakterizuje pocit intenzity jeho bolesti.

Z numerických hodnotení je najčastejšie používaná 11 bodová Likertova škála (0 = bez bolesti, 10 = najhoršia možná bolesť). Číselné hodnotenie váhy bolesti môže byť užitočné pri zmenách intenzity bolesti a pri meraní reakcie pacienta na liečbu bolesti.

U detí a pacientov, ktorí majú nižšiu schopnosť reagovať na numerickú stupnicu je možné použiť vizuálnu, obrázkovú stupnicu. Pacient hodnotí bolesť na stupnici od žiadnej bolesti až po neznesiteľnú bolesť použitím obrázkov. Pacient vidí rad tvárí od pokojnej a šťastnej až po poslednú, ktorá je výrazom extrémnej bolesti. Stupnica sa používa na hodnotenie intenzity bolesti u pediatrických pacientov, ale môže byť použitá u starších pacientov s kognitívnou poruchou.

- **Dotazníky na hodnotenie bolesti**

V klinických podmienkach sa na sledovanie parametrov bolesti využívajú zložitejšie dotazníky, ktoré zisťujú lokalizáciu a propagáciu bolesti, nástup a zmenu bolesti v čase, charakter bolesti, intenzitu bolesti, vplyv bolesti na spánok, príjem potravy, motoriku, sociálne fungovanie pacienta, faktory provokujúce a naopak zmierňujúce bolesť, zmeny vnímania bolesti pri psychických stresoch, doterajšie liečebné ovplyvňovanie bolesti a jeho úspešnosť. Jedným z najznámejších je McGill-Melzackov dotazník bolesti (MMPQ Pain Questionnaire), alebo McGill dotazník bolesti (MPQ McGill Pain Questionnaire) a jeho skrátená forma SF MPQ (short form McGill Pain Questionnaire). SF MPQ je často využívaný v klinických štúdiách zaoberajúcich sa liečbou bolesti. V praxi existujú modifikácie uvedených dotazníkov, ktoré sú upravené podľa potrieb štúdií sledujúcich špecifický typ bolesti.

Obr. 6 Vizuálna, obrázková stupnica bolesti



6.2 Zásady liečby bolesti

Racionálna farmakoterapia bolesti by mala byť realizovaná v súlade s trojstupňovým „analgetickým rebríkom“ definovaným WHO.

V prípade chronickej bolesti sú v 1. stupni terapie podávané neopioidné analgetiká a v 2. a 3. stupni kombinácia s opioidnými analgetikami. Pri miernej bolesti (VAS 0-4) sú podávané neopioidné analgetiká (1. stupeň). Pri stredne silnej bolesti (VAS 4-7) sa pridávajú slabé opioidné analgetiká (2. stupeň), a pri silnej bolesti (VAS 7-10) sú preferované silné opioidy (3. stupeň). Pri postupnom zvyšovaní intenzity analgetickej liečby v súlade s analgetickým rebríkom, hovoríme o postupe „zdola-nahor“ (step up).

Dôležitou súčasťou liečby je adjuvantná terapia. V adjuvantnej terapii sa uplatňujú skupiny liečiv, ktoré potencujú analgetický účinok alebo prispievajú k odstráneniu nežiaducich účinkov.

Stratégia analgetickej liečby by mala vychádzať z detailného poznania charakteru bolesti a individuálneho stavu pacienta. Výber vhodného analgetika by mal zohľadňovať intenzitu bolesti, vek pacienta, faktory ovplyvňujúce farmakodynamické a farmakokinetické parametre použitých liečiv.

Pri výbere analgetika v súlade s analgetickým rebríkom by sa pri akútnej bolesti mal akceptovať postup „zhora nadol“ (step down). Liečbu zahajujeme opioidným analgetikom (často zo skupiny atypických opioidov napr. tramadol alebo slabších opioidov napr. DH-kodeín) a pri zlepšení stavu pacienta sa prechádza na neopioidné deriváty.

Analgetiká by mali byť podávané v pravidelných časových intervaloch v súlade s pravidlom „bolesti treba predchádzať“.

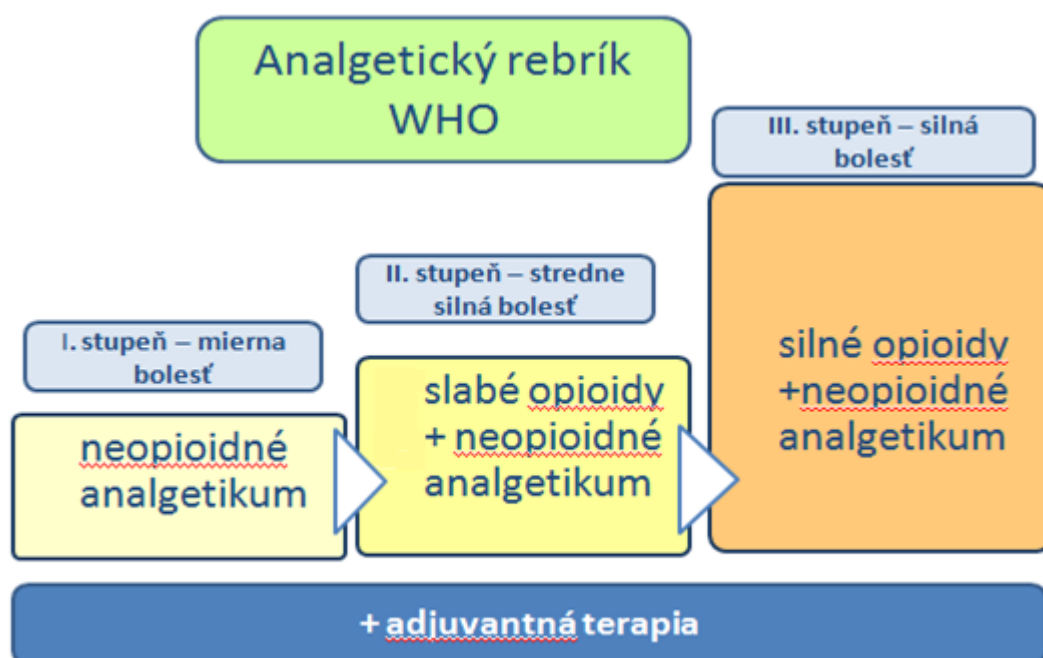
Preferuje sa neinvazívne podanie analgetika (p.o., transdermálne, rektálne). Pri intenzívnej, akútnej bolesti, pri bolesti u pacientov v terminálnom štádiu sa odporúča parenterálne podanie.

Pri akútnej bolesti sú používané analgetiká s rýchlym nástupom účinku. Pri chronickej udržiavacej liečbe sú podávané dlhodobopôsobiace deriváty alebo liekové formy s pomalým uvoľňovaním. Pacient trpiaci chronickou bolesťou, liečený dlhodobou

-pôsobiacim opioidným analgetikom, by mal mať k dispozícii analgetikum s rýchlym nástupom účinku na zvládnutie tzv. prelomovej bolesti. V prípade akútnej bolesti, vo vážnych stavoch je vhodné využiť na urýchlenie nástupu analgetického účinku aj parenterálne podávanie opiátov.

Kombinácia neopioidných a opioidných analgetík má aditívny účinok. Zásadne sa nekombinujú jednotlivé deriváty so skupiny NSAiD. Uvedenou kombináciou sa nedosiahne zvýšenie analgetického pôsobenia, potencujú sa len nežiaduce účinky.

Obr 7. Schéma liečby bolesti podľa analgetického rebríka odporúčaného Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO)



Neodporúča sa ani vzájomná kombinácia dvoch podobných typov opioidných analgetík. Nikdy sa nekombinujú analgetiká zo skupiny agonistov opioidných receptorov s agonistom-antagonistom (napr. pentazocín s tramadolom alebo morfínom).

Od začiatku liečby je nutné monitorovať ako účinnosť liečby, tak aj výskyt nežiaducich účinkov.

Benefit analgetickej liečby by mal zreteľne prevyšovať výskyt nežiaducich účinkov sprevádzajúcich podanie analgetika.

6.3 Spôsoby podávania analgetík

- **Parenterálne podanie**

V prípade parenterálneho podania opioidných aj neopoidných analgetík je treba zvážiť farmakokinetické parametre analgetika a individuálny stav pacienta.

- **Intravenózne podanie**

Intravenózne je možné podať analgetikum ako bolus alebo kontinuálnym spôsobom. Pri kontinuálnom podaní dochádza k menšiemu kolísaniu plazmatických hladín. Dávku je samozrejme potrebné prispôbiť stavu pacienta. Pri použití lipofilných opioidov s dlhodobým účinkom treba počítat' s rizikom kumulácie lieku v organizme. Z periférnych analgetík sa parenterálne podáva metamizol, lyzínkyseliny acetylosalicylovej, paracetamol a diklofenak.

- **Intramuskulárne podanie**

Intramuskulárna cesta podania je ovplyvnená stavom perfúzie tkaniva v mieste podania, ktorá môže ovplyvniť stupeň absorpcie lieku. Intramuskulárna aplikácia väčšiny analgetík je bolestivá. Z uvedeného dôvodu sa odporúča v prípade parententerálnej aplikácie intravenózne podanie alebo, ak to dovoľujú farmakokinetické parametre analgetika, subkutánne podanie.

- **Subkutánne podanie**

Stupeň absorpcie analgetika je taktiež ovplyvnený stupňom prekrvenia. Uvedený spôsob podania je možné využiť pri kontinuálnom podaní analgetika.

- **PCA (Patient controlled analgesia)**

PCA je samoobslužný spôsob analgézie, pri ktorej si pacient podáva analgetikum podľa intenzity bolesti. Pacient podľa vlastnej potreby spustí dávkovací mechanizmus, ktorý aplikuje analgetikum podľa nastaveného programu. Bezpečnosť

podávania je zaistená tým, že lekár naprogramuje koncentráciu opioidu, veľkosť bolusovej dávky, rýchlosť kontinuálnej dávky a tzv. „lock-out“ interval, dobu počas ktorej je zariadenie zablokované a chráni pacienta pred predávkovaním. Najčastejšie používaným opioidom pre PCA je intravenózne (prípadne subkutánne) aplikovaný morfín.

- **Transdermálne podanie**

Transdermálna cesta podania sa využíva pri tlmení chronickej bolesti pomocou opioidných analgetík, ktoré sú podávané vo forme náplastí s kontinuálnym uvoľňovaním liečiva.

- **Rektálne podanie**

Rektálne sú podávané opioidné aj neopoidné analgetiká. Z neopoidných analgetík je na rektálnu aplikáciu vhodný paracetamol, ibuprofén a diklofenak.

- **Regionálne spôsoby analgézie**

Jedným zo spôsobov regionálnej analgézie, kedy sa využíva podanie opioidného analgetika je perioperačná a pooperačná epidurálna analgézia (EDA). Pred operačným zákrokom je do epidurálneho priestoru zavedený katéter, do ktorého je aplikované lokálne anestetikum (bupivakain/chirokain) v kombinácii s opioidným analgetikom (morfín, sufentanyl). Uvedená metóda analgézie je vhodná pri operačných zárokoch v oblasti dolných končatín, brucha, hrudníka atď.

Opioidy je možné podať intratekálne do subarachnoidálneho priestoru pomocou lumbálnej punkcie. Uvedeným spôsobom aplikácie dochádza k ovplyvneniu opioidných receptorov priamo v mieche nízkou dávkou analgetika. Rizikom podania je útlm dýchania.

Pri intraartikulárnom podaní sa aplikuje lokálne anestetikum (bupivakain) v kombinácii s morfiom do kolenného kĺbu na konci artroskopie.

6.4 Farmakoterapia akútnej, pooperačnej, traumatickej bolesti

Do kategórie akútnych, pooperačných, traumatických bolestí môžeme zaradiť nasledovné klinické stavy:

- pooperačná bolesť
- bolesť po terapeutických a diagnostických zákrokoch
- traumatická bolesť (bežné, športové úrazy)
- bolesť pri popáleninách
- bolesti chrbta (lumbago, lumboischialgický syndróm atď.)

V uvedených indikáciách sa podávajú analgetiká podľa trojstupňového rebríka v závislosti na intenzite bolesti (obr. 2). Farmakoterapia analgetikami sa však riadi postupom smerom „zhora nadol“. Terapia sa začína opioidnými analgetikami (najčastejšie atypické deriváty tramadol a slabé opioidy DH-kodeín) a pri zlepšení primárneho poškodenia organizmu sa prechádza na neopiooidné analgetiká. Adjuvantná terapia závisí od klinického stavu pacienta.

Bolesť má svoj fyziologický význam, ale v prípade pooperačnej, traumatickej bolesti môže vyvolať rôzne poruchy, ktoré nepriaznivo ovplyvňujú priebeh hojenia.

Pooperačná bolesť stimuluje neurohormonálne funkcie hypotalamu, zvyšuje sa produkcia katabolických hormónov a mediátorov (ACTH, kortizol, ADH, katecholamínov, aldosterónu a renínu), zvyšuje sa tvorba c-AMP v bunke, znižuje sa tvorba anabolických hormónov. Hormonálne zmeny vyvolávajú retenciu sodíka, vody, zvyšujú hladiny glukózy, voľných mastných kyselín a ketolátok v sére.

V oblasti kardiovaskulárneho systému stimulácia sympatiku vyvoláva tachykardiu, zvýšené nároky myokardu na kyslík, čím sa zvyšuje riziko pooperačných ischemických komplikácií. Zvýšená agregácia trombocytov a zníženie telesnej aktivity potencuje riziko tromboembolických komplikácií. Intenzívna pooperačná, dlhodobá bolesť vyvoláva nauzeu, zvracanie, zvyšuje riziko vzniku paralytického ileu, znižuje mikciu a motilitu močového mechúra a znižuje obranyschopnosť organizmu. Bolesť zaťažuje psychiku pacienta, vyvoláva stavy úzkosti a depresie.

Rizikovou skupinou pacientov sú hlavne pacienti s respiračnou insuficienciou, kraniocerebrálnym poranením a poruchou eliminačných orgánov.

Na druhej strane, pri tlmení pooperačnej bolesti treba mať na pamäti, že bolesť je varovným signálom poškodenia organizmu, tlmením sa stráca jej varovná funkcia a preto je dôležité dôsledné monitorovanie stavu pacienta.

Liečba pooperačnej bolesti by sa mala riadiť zásadami analgetickej terapie. Napriek tomu sa popisujú prípady zlyhania pooperačnej analgézie až v 20-50% prípadov.

Pri silných pooperačných bolestiach sú základnou skupinou podávaných analgetík opioidy. Terapia by mala byť zahájená skupinou atypických opioidov a látok so slabším účinkom (tramadol, dihydrokodeín), pri nedostatočnom účinku postupovať smerom k opioidom so silným, analgetickým účinkom (morfín, buprenorfín). Okrem klasického systémového spôsobu podávania opioidov je možné využiť metódy regionálnej analgézie.

V liečbe pooperačnej bolesti nemajú opodstatnenie silné opioidy s krátkym účinkom (deriváty fentanylu), pokiaľ nie sú použité pri analgosedácii u pacienta počas resuscitácie. Využívajú sa hlavne ako analgetiká počas operačného výkonu. Transdermálne náplasti s pomalým uvoľňovaním analgetika sú v prípade pooperačnej bolesti nevhodnou aplikačnou formou. Nástup účinku je pomalý a taktiež nie je možné dostatočne regulovať intenzitu analgetickej liečby.

Analgetická účinnosť v pooperačnej liečbe sa zvyšuje kombináciou opioidov s NSAiD. NSAiD znižujú spotrebu opioidov.

Pri miernej bolesti sa podávajú neopioidné analgetiká v monoterapii. Podľa stavu pacienta a intenzity bolesti je možné okrem perorálneho podania využiť rektálne podanie paracetamolu, ibuprofenu a diklofenaku. Parenterálne sa podáva metamizol, paracetamol a diklofenak. Pri podávaní NSAiD treba brať do úvahy antitrombotické účinky neselektívnych NSAiD a riziko zvýšenej krvácanosti.

6.5 Liečba neuropatickej bolesti

Patomechanizmus vzniku neuropatickej bolesti je založený na zmenách v projekcii bolesti od periférnych štruktúr až po centrá CNS, ktoré koordinujú ako ascendentnú, tak aj descendentnú inhibičnú dráhu bolesti.

Neuropatická bolesť je spôsobená léziami, dysfunkciou periférneho nervového systému alebo CNS. Abnormálne somatosenzorické procesy sú vyvolané čiastočným poškodením, úplným zničením periférneho nervu, časti CNS (kompresiou, zápalom, infiltráciou tumorom) alebo iatrogénnym poškodením (rádioterapiou, chemoterapiou chirurgickým zákrokom). Výsledkom je obmedzená až úplná eliminácia senzitívnych informácií z danej oblasti. Neuropatická bolesť je sprievodným javom mnohých

ochorení (bolesti chrbta, syndróm karpálneho tunela, diabetes mellitus, postherpetická neuralgia (PHN), nádorové ochorenia, HIV atď).

Charakteristika bolesti je rôzna. Bolesť môže byť spontánna, kontinuálna, paroxyzmálna alebo kombinovaná. Podľa kvality bolesti sa neuropatická bolesť delí na vystreľovacu (neuralgickú) a trvalú (deafferentačnú bolesť).

V prípade deafferentačnej bolesti sú liekmi voľby antidepresíva v kombinácii s ďalšími liečivami. Pri neuralgickej bolesti sa používajú kombinácie liečiv: antiepileptiká, lokálne anestetiká (parenterálne alebo lokálne), sympatolytiká (klonidín), antagonisy NMDA receptorov (ketamín, dextrometorfán) alebo lokálne podaný kapsaicín. Analgetiká predstavujú v prípade neuropatickej bolesti len doplnkovú liečbu.

Na základe doteraz známych mechanizmov vzniku neuropatickej bolesti ovplyvňujú klinicky používané liečivá bolesť na rôznej úrovni:

- Znižujú hypersensitivitu CNS: antagonisy Ca^{2+} kanálov (gabapentín), antagonisy NMDA receptorov (ketamín, dextrometorfán);
- Potencujú lokálnu inhibičnú aktivitu interneurónov: agonisty α (presynaptických) receptorov v CNS (klonidín), SSRI, tricyklické antidepresíva, agonisty GABA receptorov (baklofén), opioidné analgetiká;
- Znižujú aktivitu sympatiku: agonisty α_2 (presynaptických) receptorov v CNS (klonidín), ďalšie periférne sympatolytiká (fenoxýbenzamín);
- Znižujú hypersensitivitu periférnych, nervových zakončení alebo nociceptorov: antagonisy Na^+ kanálov (lokálne anestetiká, karbamazepín), antagonisy Ca^{2+} kanálov (gabapentín).

Podľa odporúčaní Európskej neurologickej spoločnosti (ENS) sú v súčasnosti v liečbe neuropatickej bolesti (okrem neuralgie trigeminu) preferované nasledovné skupiny liečiv:

1. línia: tricyklické antidepresíva, gabapentín a pregabalín, lokálne anestetiká (lidokaínové náplasti), selektívne blokátory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI, duloxetín).
2. línia: opioidné analgetiká (hlavne tramadol), kapsaicínový krém u PHN.

- **Analgetiká**

Liečivá s periférnym analgetickým účinkom majú v prípade neuropatickej bolesti limitované využitie. Vo väčšine prípadov sú málo účinné. NSAiD môžu v kombinácii s adjuvantnou terapiou zmierniť neuropatickú bolesť v prípadoch, keď je prítomná zápalová zložka alebo viac typov bolesti s rozdielnymi, patofyziologickými mechanizmami. Z ostatných neopioidných analgetík má v prípade neuropatickej bolesti pravdepodobne najlepší účinok metamizol.

Účinnosť podania opioidných analgetík je v prípade neuropatickej bolesti stále diskutovanou problematikou. Z opioidných analgetík je najčastejšie podávaný tramadol. Benefitom jeho účinku na neuropatickú bolesť je ovplyvnenie serotoninergického a dopaminergického systému. Výsledky niektorých štúdií preukázali, že opioidné analgetiká majú limitovaný efekt v tlmení neuropatickej bolesti. Príčina rezistencie na opioidy nie je jasná. Uvedený fenomén môže súvisieť so znížením počtu opioidných receptorov, alebo s ďalšími patofyziologickými zmenami sprevádzajúcimi neuropatickú bolesť.

- **Antidepresíva**

Antidepresíva sú často využívanou skupinou liečiv v manažmente neuropatickej bolesti. Benefit ich podávania súvisí ako s ovplyvnením vnímania bolesti, tak aj s ich antidepresívnym pôsobením. Depresívne stavy sú často sprievodným znakom dlhodobej, neznesiteľnej bolesti.

V liečbe neuropatickej bolesti sú používané TCA (tricyklické antidepresíva), SNRI antidepresíva (selektívne inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a serotonínu), SSRI antidepresíva (selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu) a NDRI (inhibítory spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu).

Niektoré klinické pozorovania preukázali, že liečivá s adrenergickým účinkom, alebo kombinovaným serotoninergicko-adrenergickým pôsobením napr. tricyklické antidepresíva (TCA) sú účinnejšie ako liečivá selektívne ovplyvňujúce len metabolizmus serotonínu (SSRI).

Mechanizmus farmakologického účinku TCA, zodpovedný za antidepresívne pôsobenie, je spojený s inhibíciou spätného transportu neurotransmiterov v rôznych oblastiach CNS. Táto blokáda spôsobuje zvýšenie hladiny noradrenalínu, dopamínu a serotonínu. TCA sú aj kompetitívnymi antagonistami cholinergických,

adrenergických (α_1), serotonínových, histamínových (H_1 a H_2) a GABA receptorov. Ovplyvnenie rozmanitej palety mediátorov vyvoláva požadovaný, terapeutický efekt, ale na druhej strane aj častý výskyt nežiaducich účinkov. Zvýšenie hladiny noradrenalinu na periférii spôsobuje vznik sínusovej tachykardie a hypertenzie. Inhibícia alfa-receptorov môže naopak vyvolať periférnu vazodilatáciu, hypotenziu a reflexnú tachykardiu. Najbežnejšou klinickou manifestáciou periférneho anticholinergického účinku TCA je sínusová tachykardia, atropínová horúčka, mydriáza, ileus a retencia moča. V centrálnom nervovom systéme inhibícia parasympatiku vyvoláva agitáciu, delírium, hypertermiu, záchvaty kŕčov a kómu.

Vzhľadom na výskyt nežiaducich účinkov sú v terapii neuropatickej bolesti preferované TCA so sekundárnymi amino skupinami (nortryptilín, desipramín) pred TCA s terciárnou štruktúrou (klomipramín, amitryptilín). Na dosiahnutie terapeutického účinku je dávka TCA titrovaná u každého pacienta individuálne. Na začiatku terapie sú podávané v nízkych dávkach a v priebehu 3-7 dní sa dávka zvyšuje. Podanie nočnej dávky môže mať benefit u pacienta trpiaceho nespavosťou.

Výsledky niektorých klinických štúdií preukázali, že je možné na liečbu neuropatickej bolesti využiť novšie antidepresíva, a to látky zo skupiny SNRI (venlafaxín, duloxetín) alebo SSRI (citalopram). Uvedené skupiny antidepresív nemajú sedatívne účinky a všeobecne vykazujú nižší výskyt ďalších nežiaducich účinkov ako TCA. Terapeutické podanie antidepresív zo skupiny SSRI, SNRI je individuálne a má svoje limitácie. Antidepresíva zvyšujúce hladiny serotonínu by sa nemali podávať súčasne s liekmi, ktoré majú serotonergické účinky, ako je napr. tramadol. Neuropatická bolesť je aj jedným zo symptómov diabetickej periférnej neuropatie. Podávanie SSRI pacientom s cukrovkou môže vyvolať zmeny glykémie. Z uvedeného dôvodu je nutné upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

- **Antiepileptiká**

Antiepileptiká sú z hľadiska mechanizmu účinku rôznorodou skupinou liečiv ovplyvňujúcich excitabilitu neurónov rôznymi mechanizmami: inhibujú vodivosť sodíkových kanálov bunkovej membrány, inhibujú aktivitu excitačných neurotransmitterov (napr. glutamátu na NMDA receptoroch), zasahujú do metabolizmu neurotransmitera GABA a potencujú jej inhibičný vplyv.

Karbamazepín je antiepileptikum, ktoré blokuje napäťové sodíkové kanály, zvyšuje aktivitu GABA_B receptorov, ovplyvňuje adenosínové receptory blokádou presynaptického uvoľňovania neurotransmitera, a tým vyvoláva neuronálnu inhibíciu. Karbamazepín má okrem antikonvulzívnych účinkov aj antidepresívne a antiarytmické účinky a inhibuje aktivitu parasymptiku. V prípade výskytu neuropatickej bolesti sú indikáciou jeho podania esenciálne aj sekundárne neuralgie (predovšetkým neuralgie - n. trigeminu, n. glossopharyngeus a postherpetické neuralgie). Dávkovanie je v uvedenej indikácii individuálne. Zvyčajne sa dospelému pacientovi podáva prvý deň dávka 100 – 200 mg, potom sa dávky pomaly zvyšujú až do ústupu bolesti (až na dávku 200 mg 3 – 4-krát denne), neskôr sa dávkovanie postupne znižuje až na dávku, ktorá je účinná v prevencii výskytu bolestivých paroxyzmov.

Nežiaduce účinky sa môžu vyskytnúť na začiatku liečby, v prípade vysokej dávky alebo pri podávaní lieku starším pacientom. Medzi najfrekvencovanejšie patria: reakcie CNS (závrat, bolesti hlavy, ataxia, ospalosť, únava, diplopia), gastrointestinálne poruchy (nauzea, vracanie), alergické kožné reakcie, poruchy krvi (leukopénia, aplastická anémia) a hyponatrémia. Počas liečby je nutné kontrolovať plazmatické hladiny, hladiny elektrolytov a hematologické parametre.

Karbamazepín má vysokú väzbovosť na plazmatické bielkoviny. Biotransformácia prebieha v pečeni (až 98%) pomocou cytochrómu P-450 (izoenzýmom 3A4). Z uvedeného dôvodu liečivá schopné vytesňovať karbamazepín z väzby na plazmatické bielkoviny, alebo inhibítory cytochrómu P450 (izoformy CYP3A4) zvyšujú plazmatické hladiny karbamazepínu a potencujú jeho toxické účinky.

Gabapentín je štrukturálnym analógom neurotransmiteru GABA. Gabapentín patrí v súčasnosti medzi liečivá, ktoré sú často využívané v liečbe neuropatickej bolesti.

Presný mechanizmus účinku gabapentínu nie je známy. Gabapentín je indikovaný na liečbu periférnej neuropatickej bolesti, ako je bolestivá diabetická polyneuropatia a postherpetická neuralgia u dospelých. Dávka pre dospelého sa titruje od 300 mg/deň až po maximálnu dávku 3 600 mg/deň. V závislosti od odpovede organizmu a individuálnej znášanlivosti sa dávka môže ďalej zvyšovať každý 2.- 3. deň o 300 mg/deň.

Najčastejšími nežiaducimi účinkami, ktoré sa objavujú po podaní gabapentínu sú: sedácia, únava, nauzea a diskordinácia pohybu.

Pregabalín je derivát GABA, účinkom podobný gabapentínu. Viaže sa na $\alpha_2\text{-}\delta$ podjednotku napäťovo-riadeného kalciového kanála a moduluje účinnosť GABA. Indikácie pregabalínu sú zhodné s indikáciami gabalidu. Liečba pregabalínom sa začína dávkou 150 mg/deň, ktorá je rozdelená do 2-3 jednotlivých dávok. Na základe individuálnej odpovede a znášanlivosti môže byť dávka zvýšená v priebehu 3-7 dní na 300 mg/deň, maximálne 600 mg/deň v priebehu ďalších 7 dní. Po ukončení krátkodobej aj dlhodobej liečby nastupuje u niektorých pacientov abstinenčný syndróm, ktorý sa prejavuje: nespavosťou, bolesťami hlavy, nauzeou, hnačkou, kŕčami, úzkosťou, nervozitou a depresiami.

Vzhľadom na mechanizmus účinku antiepileptík je vysoko pravdepodobné, že aj ďalšie deriváty uvedenej farmakologickej skupiny budú účinné v liečbe neuropatickej bolesti. V štádiu klinického skúšania je: podanie oxkarbamazepínu, ktorý preukázal účinnosť na bolesť sprevádzajúcu diabetickú periférnu neuropatiu; lamotrigínu v prípade neuropatickej bolesti centrálného pôvodu, neuropatickej bolesti pri HIV a diabetickej periférnej neuropatii.

- **Ďalšie skupiny liečiv**

Lokálne anestetiká ovplyvňujú ektopickú aktivitu neurónov blokadou napäťovo-riadených sodíkových kanálov. Lidokaín, lokálne anestetikum amidového typu, je podávaný vo forme náplastí (5%) na symptomatickú liečbu neuropatickej bolesti spojennej s predošlou infekciou herpes zoster (pásový opar, post-herpetická neuralgia). Transdermálne náplasti, určené na lokálnu aplikáciu, pomaly uvoľňujú aktívnu látku. Z dôvodu možného výskytu nežiaducich účinkov by ich aplikácia nemala trvať dlhšie ako 2-4 týždne. Najčastejšími vedľajšími účinkami sú reakcie v mieste podania: erytém, vyrážky, pruritus, pálenie kože a dermatitída.

Klonidín je centrálnie pôsobiaci agonista presynaptických α_2 -adrenergických receptorov. Presný mechanizmus, ktorým klonidín ovplyvňuje priebeh neuropatickej bolesti nie je objasnený. Pravdepodobne pôsobením na presynaptické α_2 -adrenergické auto-receptory v CNS znižuje vyplavovanie katecholamínov, ktoré majú význam v modulácii bolesti. Epidurálne aplikovaný klonidín (0,1-0,3 mg/deň) je účinný pri neuropatickej bolesti pri nádorových ochoreniach.

Myorelaxanciá ovplyvňujú spasticitu kostrového svalstva a sú schopné minimalizovať reflexné spazmy svalov, ktoré sprevádzajú bolesť. Baklofén (agonista GABA_B receptorov) v dávke 10-60 g/deň je liekom, ktorý môže mať pozitívny účinok pri paroxyzmálnych bolestiach.

Kapsaicín je prirodzený alkaloid, ktorý sa nachádza v čili papričkách, škorici a niektorých druhoch ovocia. Kapsaicín pôsobí ako selektívny agonista vaniloidných receptorov, tzv. TRPV1. Prvá fáza účinku kapsaicínu je aktivácia nociceptorov v koži uvoľnenie tachykinínov, hlavne substancie P, ktoré vyvoláva pálenie a sčervenanie kože. Dlhodobé pôsobenie spôsobuje desenzitizáciu nervových zakončení a zníženie odpovede nociceptorov. Kapsaicín vo forme transdermálnych náplastí (179 mg alebo 640 mikrogramov) je indikovaný na lokálnu liečbu neuropatickej bolesti pri postherpetickej neuropatii a bolestivej neuropatii pri HIV.

- **Nefarmakologická liečba**

Nefarmakologická liečba tvorí významnú súčasť liečby neuropatickej bolesti. Nefarmakologická liečba môže byť realizovaná vo forme behaviorálnych techník, relaxácie, autogénneho tréningu, meditácie a pod. Pomáha meniť postoj pacienta k bolesti a zmierňuje sprievodné príznaky, ako je úzkosť a depresie. Rehabilitácia, vrátane fyzikálnej liečby, pomáha zmierniť bolesť a zlepšuje fyzickú výkonnosť. Transkutánná elektrická nervová stimulácia (TENS) využíva nízkofrekvenčné prúdy k modulácii aferentnej bolestivej informácie.

6.6 Liečba nádorovej bolesti

Z neurofyziológického hľadiska je nádorová bolesť kombináciou zápalovej, neuropatickej alebo ischemickej bolesti. Poznanie uvedených mechanizmov a schopnosť lekára rozoznať, či ide o bolesť nociceptívnu, neuropatickú, viscerálnu alebo kombinovanú je základom kvalitného manažmentu bolesti. Rádioterapia, chemoterapia, hormonálna terapia, imunoterapia a chirurgická liečba predstavujú primárnu liečbu nádorového ochorenia. Kompletná schéma liečby nádorového ochorenia by mala byť kombináciou primárnej liečby onkologického ochorenia s farmakologickými a nefarmakologickými metódami kontroly bolesti.

V liečbe nádorovej bolesti sú ako analgetiká využívané opioidné a neopiodné deriváty. Dôležitou súčasťou je adjuvantná terapia bolesti. Adjuvantná terapia je v prípade nádorovej bolesti zložená z rozmanitej palety liečiv, ktoré zvyšujú účinnosť primárnych analgetík, liečia sprevádzajúce symptómy, prejavujú svoju vlastnú, nezávislú analgetickú aktivitu u špecifických typov bolesti, ale tiež znižujú nežiaduce účinky analgetík. Používa sa na každom stupni analgetického rebríka.

- **Neopiodné analgetiká pri nádorovej bolesti**

Liečba bolesti neopiodnými analgetikami je dôležitou súčasťou kontroly nádorovej bolesti.

Neopiodné analgetiká sú indikované pri miernej až strednej bolesti. Neodporúča sa kombinovať navzájom viac derivátov zo skupiny neopiodných analgetík. Analgetický účinok sa nezvyšuje, zvyšuje sa len výskyt nežiaducich účinkov. Ak podanie neopiodného analgetika nedosiahne potrebný analgetický účinok, do kombinácie sa pridávajú opioidné analgetiká. Neopiodné analgetiká majú synergický účinok s centrálnym účinkom opioidov a znižujú ich spotrebu (tzv. „účinnosť šetriaci opioidy“).

Analgetikom prvej voľby zo skupiny neopiodných analgetík je paracetamol. Neovplyvňuje aktivitu trombocytov, takže je vhodný aj pri trombocytopénii. Nežiaducim účinkom paracetamolu je však jeho hepatotoxický efekt.

NSAiD preukazujú vysokú účinnosť pri bolesti muskuloskeletálneho pôvodu, najmä ak je prítomná zápalová zložka. Limitujúcim faktorom je pri dlhodobom podávaní výskyt nežiaducich účinkov: nefrotoxicita, poruchy hemokoagulácie, gastropatie až gastroduodenálne ulcerácie, bolesti hlavy, tinitus, stavy zmätenosti, edémy a ďalšie. Nežiaduce účinky NSAiD v oblasti gastrointestinálneho traktu je možné u rizikových pacientov eliminovať kombináciou so syntetickým prostaglandínom PGE₁, misoprostolom.

Metamizol má výborný analgetický účinok, pri vyšších dávkach aj antiflogistický. Výhodou jeho podávania môže byť spazmolytické pôsobenie, ktoré sa využíva aj pri kontrole viscerálnej a neuropatickej bolesti. Nežiaduce účinky sa vyskytujú pri vysokých dávkach, najčastejšie je to ovplyvnenie krvotvorby, alergické reakcie, porfýria, insuficiencia pečene a obličiek.

- **Opioidné analgetiká**

Pri miernej a strednej nádorovej bolesti sa k neopiooidným analgetikám pridávajú do kombinácie opioidy. V počiatočnom štádiu liečby sa ako prvé deriváty zo skupiny opioidov odporúčajú dihydrokodeín a tramadol. Tramadol pôsobí ako agonista opioidných receptorov s vyššou afinitou k μ opioidným receptorom, antagonist NMDA receptorov, zvyšuje vyplavovanie serotonínu a inhibuje spätné vychytávanie noradrenalínu. Výhodou jeho podávania je nižší návykový potenciál.

Tab. 9 Prehľad niektorých opioidných analgetík používaných v klinickej praxi

| Látka | Spôsob podania | Jednotlivá dávka | Časový interval |
|----------------------|---------------------------------|------------------|-----------------|
| morfín | p.o. | 10-60 mg | 4-6 |
| | parenterálne (s.c., i.v.) | 10-20 mg | |
| | epidurálne | 10 mg | |
| hydromorfón | p.o. | 2-16 mg | 4-6 |
| dihydrokodeín | p.o. | 60-120 mg | 12 |
| oxykodón | p.o. | 10-80 mg | |
| pentazocín | parenterálne (s.c., i.m.) | 30-60 mg | 3-4 h |
| | parenterálne (i.v.) | 30 mg | |
| nalbufín | parenterálne (i.v.) | 10 mg | |
| | parenterálne (i.m., s.c.) | 10-20 mg | |
| fentanyl | bukálne (tablety) | 200-1200 μ g | 72 |
| | bukálne (bukálny film) | 100-800 μ g | |
| | sublingválne (tablety) | 100-800 μ g | |
| | intranazálne (spray) | 50-200 μ g | |
| | transdermálne (náplast') | 25-100 μ g/h | |
| buprenorfin | sublingválne (tablety) | 0,2-0,4 mg | 72 |
| | trandermálne | | |
| tramadol | p.o. | 50-200 mg | 12 h |
| | rektálne | 10 mg | 4-6 h |
| | parenterálne (i.v., s.c., i.m.) | 50 mg | |

Pri silnejšej bolesti sú podávané ďalšie deriváty opioidných analgetík. Výber vhodnej látky je individuálny, riadi sa intenzitou bolesti a stavom pacienta.

Podávanie by sa malo riadiť zásadou, že bolesti treba predchádzať. Preto podávame pravidelné dávky v pravidelných časových intervaloch. Uvedený prístup umožňuje aplikovať nižšie dávky opioidného analgetika, predchádza vzniku tolerancie a výskytu nežiaducich účinkov. Ak sa bolesť tlmí v štádiu, kedy je pre pacienta neznesiteľná, je potrebné použiť vyššie dávky a počítat s vyššou frekvenciou výskytu nežiaducich účinkov.

Pri podávaní opioidných analgetík by sa v prípade nádorovej bolesti mali kombinovať deriváty s dlhodobým účinkom, ktoré zabezpečujú dlhodobú kontinuálnu kontrolu bolesti (tzv. udržiavacia liečba) s látkami s rýchlym nástupom účinku, ktoré sú schopné kontrolovať tzv. prelomovú bolesť. Prelomová bolesť je prechodné zhoršenie bolesti, ktoré sa objavuje popri inak zvládnutej pretrvávajúcej bolesti.

Na udržiavaciu liečbu sú vhodné perorálne formy (morfin, hydromorfón, dihydrokodeín, oxykodón, alebo tramadol) alebo parenterálne formy (morfin, pentazocín, nalbufín, tramadol). V súčasnosti sú perorálne podávané opioidy upravované do foriem tabliet s predĺženým uvoľňovaním. Na dlhodobú kontrolu hladiny opioidu v organizme je možné použiť transdermálnu náplasť (fentanyl, buprenorfin). Transdermálna náplasť je pre pacienta pohodlnou formou podania. Je preferovanou formou u pacientov, ktorým nie je možné kvôli komplikáciám v oblasti gastrointestinálneho traktu podávať liečivo perorálne. Z transdermálnej náplasti dochádza k postupnému uvoľňovaniu potrebných dávok účinnej látky. Nevýhodou transdermálneho podania je nízka flexibilita pri úprave dávky opioidu.

Neuroaxiálna (epidurálna a spinálna) aplikácia opioidov je taktiež určená na tlmenie bolesti u pacientov, ktorí zle tolerujú vedľajšie účinky vyskytujúce sa počas aplikácie opioidov klasickou cestou. Uvedená aplikačná cesta má svoje špecifiká a obmedzenia. Napr. morfin podaný epidurálne má stropový efekt. Ak sa počas epidurálneho podania morfinu zvýši dávka nad 40 mg/24h, vzniká hyperalgezia a analgetický účinok zvyšovaním dávky už nenarastá.

Počas dlhodobej liečby bolesti, by mal mať pacient k dispozícii liekovú formu opioidného analgetika s rýchlym nástupom účinku na zvládnutie tzv. prelomovej bolesti. V súčasnosti sú v klinickej praxi dostupné nové aplikačné formy opioidných analgetík s rýchlym nástupom účinku: napr. bukalne (tablety, bukalný film), sublingválne a intranazálne aplikovaný fentanyl, sublingválne aplikovaný buprenorfin.

PCA (patient controlled analgesia) je spôsob podávania opioidného analgetika, kedy v konečných štádiách nádorového ochorenia, pri veľmi silnej bolesti, je možné použiť parenterálnu aplikáciu pomocou programovateľných púmp. Pacient si dávkuje potrebné množstvo analgetika podľa intenzity bolesti. Pumpa je programovaná tak, aby bolo podávanie analgetika pre pacienta bezpečné.

Pri podávaní opioidných analgetík treba samozrejme počítať s výskytom nežiaducich účinkov. Medzi najbežnejšie nežiaduce účinky vyvolané dlhodobým podávaním patria obstipácia, mióza, nauzea, vracanie, kožné reakcie spojené s vyplavením histamínu, retencia moču a sedatívne pôsobenie. Vysoké dávky môžu spôsobiť zástavu dychu kvôli útlmu respiračného centra. Chronická terapia je spojená so vznikom tolerancie, fyzickej a psychickej závislosti. Komplikáciou podávania opioidných analgetík zo skupiny agonistov-antagonistov (pentazocín, nalorfin) je tzv. „stropový efekt“ pri vyvolaní analgézie a psychomimetické účinky. Agonisty-antagonisty by sa nemali kombinovať s opioidnými analgetikami morfinového typu, pretože môžu vyvolať abstinenčný syndróm.

- **Adjuvantná terapia**

Ak je u nádorovej bolesti prítomná aj neuropatická bolesť, je potrebná adjuvantná liečba podaním antidepresív (hlavne pri deafferentačnej bolesti), antikonvulzív, lokálnych anestetík a antagonistov NMDA receptorov (pri neuralgickej bolesti) (pozri kap.6.5).

Na zlepšenie psychického stavu pacienta, alebo kvality jeho spánku sú podávané sedatíva a hypnotiká. Neuroleptiká potencujú analgetický účinok opioidov. Dôležitou zložkou ich pôsobenia je aj výrazný antiemetický účinok. Neuroleptiká však znižujú účinnosť antidepresív, ktoré sú súčasťou liečebnej schémy neuropatickej bolesti. Zriedkavo sa na zníženie sedatívneho účinku opioidných analgetík môžu použiť psychostimulanciá.

Nová generácia bifosfonátov (pamidronát, klodronát, ibadronát) zvyšujú analgetický účinok opioidov pri kostných metastázach a inhibujú resorpciu kosti. Podobný účinok nebol pozorovaný u starších derivátov klodronátu a etidronátu sodného. Podávanie by sa malo opakovať každé 4-týždne. Komplikáciou podávania bifosfonátov je osteonekróza sánky. Uvedený nežiaduci efekt je frekventovanejší pri

intravenóznom podaní alebo u pacientov po extrakcii zubov a dentálnom chirurgickom zákroku.

Spazmolytiká odstraňujú spazmy pri kolikových viscerálnych bolestiach a obštrukcii GITu. Centrálne myorelaxanciá sa využívajú pri muskulo-skeletálnych bolestiach.

Kortikosteroidy sú účinné v liečbe zápalovej bolesti, neuropatickej bolesti, ako aj pri bolestiach hlavy v dôsledku intrakraniálnej hypertenzie. Zmenšujú edém mozgu, spinálnej miechy, znižujú bolesť vyvolanú perineurálnym edémom a útlakom periférnych nervov. Znižujú nauzeu, zvyšujú chuť do jedla a zlepšujú náladu. Sú prospešné hlavne u kachektických pacientov s rakovinou v terminálnom štádiu, kedy zvyšujú kvalitu ich života.

Dôležitou súčasťou liečby nádorovej bolesti sú nefarmakologické postupy, fyzikálna terapia, psychoterapeutické a relaxačné postupy.

6.7 Analgetiká v pediatrii

Liečba bolesti u detí predstavuje komplikovaný proces. Jedným z problémov je stanovenie intenzity bolesti u dieťaťa a komunikácia s detským pacientom. Ďalším z dôvodov je fakt, že v prípade mnohých opioidných analgetík nie je u detí stanovená bezpečnosť podávanej látky. Cieľom experimentálnych aj klinických štúdií v pediatrii by malo byť zvýšenie úrovne poznania v oblasti bolesti a manažmentu bolesti u detského pacienta. Pričom neliečená bolesť u dieťaťa predstavuje závažnejší psychologický problém ako u dospelého pacienta. Bolesť vyvoláva u dieťaťa stavy úzkosti, nepokoj, nespavosť, nechutenstvo a môže mať dlhodobé následky na fyziologický vývoj a správanie dieťaťa.

Liečba bolesti v pediatrii by mala byť založená na kombinácii nefarmakologických postupov a farmakoterapie. Nefarmakologické postupy v liečbe bolesti u detí sú zamerané na psychologickú liečbu dieťaťa, ale aj vzdelávanie a pomoc rodičov. U detí, ktoré podstupujú opakované bolestivé procedúry môže kognitívno-behaviorálna terapia znížiť pocity úzkosti a nepokoj. Cieľom uvedených postupov je pomôcť dieťaťu zvládnuť stresovú situáciu a odvieť pozornosť od bolestivého stimulu.

Nefarmakologickými postupmi samozrejme nie je možné dosiahnuť úplné odstránenie bolesti a v nevyhnutných prípadoch je nutné pristúpiť k farmakologickému ovplyvneniu.

Účinnosť farmakoterapie u detí a novorodenov je ovplyvňovaná zmenami farmakokinetiky liečiv a mala by zohľadňovať nasledovné špecifiká:

- U novorodencov treba mať na zreteli, že aj keď väčšina orgánov je po narodení anatomicky vyvinutá ich funkčnosť úplne dozrieva až v priebehu niekoľkých mesiacov.
- Väčšina opioidných analgetík je metabolizovaná v pečeni systémom cytochrómu P450 a následnými konjugáčnými reakciami. U novorodencov a najmä nedonosených detí sú nedozreté enzymatické systémy participujúce na biotransformácii analgetika v pečeni konjugáčnými reakciami (konjugácia s kyselinou glukurónovou, sulfatácia). Pečeňový enzymatický systém cytochrómu P450 dozrieva 1-6 mesiacov od narodenia.
- V prvých týždňoch života, hlavne u nedonosených novorodencov, je znížená účinnosť glomerulárnej filtrácie.
- U novorodenca tvorí vyššie percento hmotnosti voda a menšie percento tuk, čím dochádza k zmenám v distribúcii liečiva. Hydrofilné liečivá majú vyšší stupeň distribúcie v organizme novorodenca, u lipofilných liečiv je situácia opačná.
- Novorodenci majú v krvi nižšie koncentrácie plazmatických proteínov, hlavne albumínu a kyslého alfa₁-glykoproteínu. Väčšina podaného liečiva sa vyskytuje v plazme vo voľnej forme, čím dochádza k zmenám v biologickej dostupnosti liečiva zvyšovaniu jeho účinku, ale aj toxických účinkov.
- U novorodencov, najmä nedonosených detí, sú nedozreté mechanizmy regulujúce ventilačnú odpoveď na hypoxémiu a hyperkapniu. Po podaní opioidov a benzodiazepínov sa zvyšuje riziko útlmu dýchania.

- **Neopioidné analgetiká**

Paracetamol je jedným z najčastešie podávaných analgetík v pediatrii. Dôvodom je jeho relatívne bezpečný profil pri terapeutických dávkach a minimálny výskyt nežiaducich účinkov. Je určený na zvládnutie miernej bolesti, v prípade intenzívnejšej bolesti sa odporúča jeho kombinácia s opioidným analgetikom kodeínom.

Podávanie paracetamolu vo vyšších dávkach alebo pri poruche pečene vyvoláva tvorbu toxického metabolitu N-acetyl-p-benzochinón-imínu (NAPQI). Uvedený metabolit pôsobí toxicky na bunky pečene a je metabolizovaný glutatión peroxidázou (GSH). Paracetamol podaný v terapeutických dávkach má u detského pacienta s fyziologickou funkciou pečene relatívne bezpečný profil. Dokonca výsledky niektorých experimentov potvrdili teóriu, že u novorodencov a u detí je v dôsledku rastu a dozrievania pečene zvýšená tvorba GSH, čím pravdepodobne dochádza k protektívnemu pôsobeniu voči hepatotoxickéj aktivite paracetamolu. Pravdepodobnosť toxických účinkov paracetamolu sa zvyšuje pri ochoreniach pečene, obličiek, malnutrícii, dehydratácii a kombinácii s liečivami, ktoré sú induktormi CYP2E1, 1A2 a CYP3A4.

Paracetamol sa podáva deťom perorálne v jednotlivej dávke 10-15 mg/kg, ešte aj dávka 20 mg/kg je relatívne bezpečná. Denná maximálna dávka by nemala prekročiť hodnoty 90 mg/kg u detí, 60 mg/kg u novorodencov vo veku <10 dní, 45 mg/kg u predčasne narodených detí >34 týždeň gestačného veku. Novorodenci majú znížený eliminačný polčas paracetamolu, preto sa odporúča nižšia frekvencia podávania.

Pri rektálnej aplikácii je možné podať deťom nárazovú jednotlivú dávku 35-40 mg/kg. Uvedenou dávkou sa dosiahne potrebná terapeutická koncentrácia v plazme ešte bez výskytu nežiaducich účinkov v pečeni. Po podaní vysokej dávky rektálnou cestou dochádza k pomalému poklesu plazmatickej koncentrácie. Na základe 24 hodinového sledovania farmakokinetiky paracetamolu by sa po uvedenej nárazovej dávke mala ďalšia dávka podať až po 6 hodinách a to v množstve len 20 mg/kg.

Zo skupiny NSAiD je liekom voľby v pediatrii na liečbu miernej bolesti, hlavne bolesti spojennej so zápalom ibuprofén.

Farmakokinetika a farmakodynamické vlastnosti NSAiD sú v prípade detského pacienta porovnateľné s dospelým pacientom. Rizikovú skupinu tvoria deti s preexistujúcim ochorením obličiek, hypotenziou, hypovolémiou a dehydratáciou.

- **Opioidné analgetiká**

Opioidné analgetiká sú indikované u pediatrického pacienta pri silnej bolesti, ktorú nie je možné zvládnuť periférnymi analgetikami.

Pri podávaní opioidov v pediarii je potrebné venovať vysokú pozornosť zmenám farmakokinetiky podávaného liečiva u novorodencov, úprave dávky podľa veku dieťaťa, čím sa minimalizuje výskyt nežiaducich účinkov. Napr.: v prvom týždni života novorodenca je eliminačný polčas morfinu dvojnásobne nižší v porovnaní so starším dieťaťom. Uvedené zmeny sú vyvolané nedostatočnou funkciou pečene a znížením glomerulárnej filtrácie u novorodencov. U novorodencov sú nedozreté centrálné mechanizmy kontrolujúce dýchanie a reagujúce na hypoxiu a hyperkapniu, čo vedie k častejšiemu výskytu respiračných nežiaducich účinkov opioidov. V prípade, že je opioidné analgetikum podávané deťom mladším ako 3 mesiace, odporúča sa kardiorespiračný monitoring. U nedonosených novorodencov a u detí s chronickým ochorením dýchacích ciest by malo byť dieťa monitorované počas podávania opioidov aj vo vyššom veku.

Opioidné analgetiká by mali byť deťom podávané perorálne alebo intravenózne. Intravenózne sa odporúča podanie morfinu, hydromorfónu a fentanyl. Perorálnou cestou sa odporúča deťom podávať morfin, hydromorfón a kodeín. Analgetický účinok kodeínu je potencovaný kombináciou s paracetamolom. U detí mladších ako 3 mesiace, však nie je stanovená bezpečnosť uvedenej kombinácie. Kodeín je látka v organizme metabolicky konvertovaná na morfin enzýmom O-demetyláza. V populácii sa vyskytuje asi 3-14% jedincov, z rôznych etnických skupín, ktorí majú deficit O-demetylázy kodeínu a nereagujú na podanie kodeínu. V takomto prípade treba zvoliť iný typ opioidného analgetika.

6.8 Podávanie analgetík počas gravidity a laktácie

- **Opioidné analgetiká**

Opioidné analgetiká patria medzi lipofilné liečivá. Z uvedeného dôvodu prechádzajú placentárnou bariérou.

Ak sú opioidné analgetiká podávané dlhodobo počas gravidity, môžu znižovať kontraktilitu maternice. U plodu vyvolávajú vznik závislosti a po pôrode sa u novorodenca môžu objaviť abstinenčné príznaky: abnormálne reflexy, zvýšený svalový

Tab. 9 Opioidné analgetiká v pediatrii**

| Liečivo | Ekvianalgetická dávka (mg) | | Počiatočné intravenózne a subkutánne dávky a intervaly podania | | Počiatočné orálne dávky a intervaly podania | |
|-------------|----------------------------|-------------------------------|--|---|--|---|
| | parenterálna | perorálna | deti <50kg | deti >50kg | deti <50kg | deti >50kg |
| kodin | 120 | 200 | NO | NO | 0,5-1 mg/kg každé 3-4 h | 30-60 mg každé 3-4 h |
| morfin | 10 | 30 (dlhodobá) | Bolus: 0,1 mg/kg každé 2-4 hodiny | Bolus: 5-8 mg každé 2-4 hodiny | 0,3 mg/kg každé 3-4 h tbl. s pomalým uvoľňovaním: 20-35 kg: 10-15 mg každých 8-12 h 35-50kg: 15-30 mg každých 8-12 h | 15-20 mg každé 3-4 h tbl. s pomalým uvoľňovaním: 30-45 mg každých 8-12 h |
| | | 60 (jednotlivá dávka, akútne) | Infúzia: 0,03 mg/kg/h | Infúzia: 1,5 mg/h | | |
| oxykodón | NA | 15-20 | NA | NA | 0,1-0,2 mg/kg každé 3-4 h | 5-10 mg každé 3-4 h |
| fentanyl | 0,1 (100µg) | NA | Bolus: 0,5-1 µg/kg každé 1-2 h Infúzia: 0,5-2 µg/kg/h | Bolus: 25-50 µg/h každé 1-2 h Infúzia: 25-100 µg/h | NA | NA |
| hydromorfon | 1,5-2 | 6-8 | Bolus: 0,2 mg každé 2-4 h Infúzia: 0,006mg/kg/h | Bolus: 1 mg každé 2-4 h Infúzia: 0,3 mg/h | 0,04-0,08 mg/kg každé 3-4 h | 2-4 mg každé 3-4 h |

Vysvetlivky: NA -nepodáva sa, NO-neodporúča sa

** Dávky sú špecifikované pre pacienta staršieho ako 6 mesiacov. Pre dieťa mladšie ako 6 mesiacov by mala dávka/kg hmotnosti tvoriť približne 25% dávky určenej v tabuľke. Pacientovi na umelej ventilácii sú zvyčajne podávané vyššie dávky. Dávky sú orientačné a mali by byť upravené podľa klinického stavu pacienta.

tonus, kŕče, hnačka a potenie. Podľa záverov niektorých štúdií má z opioidných analgetík najmenší vplyv na vývin plodu dihydrokodeín, avšak je treba zvážiť možné riziko jeho použitia v gravidite.

Novorodenci matiek závislých na opioidoch majú nižšiu pôrodnú hmotnosť a vyššiu novorodeneckú úmrtnosť. V prípade niektorých opioidných analgetík boli počas toxikologických štúdií na zvieratách preukázané embryotoxické účinky. Morfín môže ovplyvniť vývoj plodu, spôsobiť malformácie CNS, retardáciu rastu, atrofiu semenníkov, zmeny systému neurotransmiterov a správania. Vzhľadom na mutagénne vlastnosti morfinu, by sa mal liek podávať mužom a ženám vo fertilnom veku jedine vtedy, ak používajú spoľahlivú antikoncepciu.

Opioidné analgetiká podané rodičke počas pôrodu môžu ovplyvniť respiračné centrum a vyvolať zástavu dychu novorodenca. Polčas eliminácie opioidného analgetika podaného počas gravidity, alebo v priebehu pôrodu, môže byť až desaťnásobne vyšší ako u dospelého jedinca. Napr. polčas eliminácie petidínu podaného v priebehu pôrodu je u matky asi 3 hodiny a u novorodenca 22 hodín.

U väčšiny opioidných analgetík nie sú dostupné údaje o ich koncentrácii v materskom mlieku. Podľa všeobecných údajov do materského mlieka prechádza v závislosti na type opioidného analgetika približne 1-2% podanej dávky. V štúdiách na potkanoch buprenorfín inhiboval laktáciu.

- **Neopoidné analgetiká**

NSAiD podané počas gravidity prechádzajú placentárnou bariérou a môžu vyvolať embryo-fetálne a neonatálne nežiaduce účinky, ktoré sú závislé od typu použitého liečiva, dávky, dĺžky terapie a trimestra gravidity. Podávanie NSAiD je kontraindikované najmä v prvom trimestri gravidity. Prostaglandíny regulujú vývoj dôležitých orgánov plodu. Fetálne a neonatálne nežiaduce pôsobenie je spojené s ovplyvnením vývoja mozgu, obličiek, pľúc, gastrointestinálneho traktu a kardiovaskulárneho systému. Niekoľko hodín pred pôrodom sa zvyšuje expresia COX-2 v myometriu a zvyšuje sa hladina PGE₂ a PGF_{2α}. Z uvedeného dôvodu aplikácia NSAiD pred pôrodom predlžuje dĺžku pôrodu. Okrem toho inhibícia PGI₂ môže vyvolať u plodu uzatvorenie ductus arteriosus, narušenie fetálnej cirkulácie *in utero*, najmä u plodu staršieho ako 30 gestačný týždeň. Použitie NSAiD s antitrombotickým

účinkom zvyšuje riziko krvácania, zvyšuje pravdepodobnosť potratu a predčasného pôrodu. NSAiD by mali byť v gravidite podávané opatrne, v čo najnižších možných efektívnych dávkach a najkratšom čase terapie, a to len v prípade, keď benefit pre matku vysoko prevyšuje možné riziko pre plod.

Bezpečnejšou alternatívou neopioidného analgetika-antipyretika v gravidite je paracetamol. Podávanie však musí byť konzultované s ošetrojúcim lekárom.

7. LITERATÚRA

- Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 668-677.
- Adams M, Pieniaszek HJ Jr, Gammaitoni AR, Ahdieh H. Oxymorphone extended release does not affect CYP2C9 or CYP3A4 metabolic pathways. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 337-345.
- Adams MP, Ahdieh H. Pharmacokinetics and dose-proportionality of oxymorphone extended release and its metabolites: results of a randomized crossover study. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 468-476.
- American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 1331-1346.
- Anand KJ, Anderson BJ, Holford NH, et al. Morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics in preterm and term neonates: secondary results from the NEOPAIN trial. *Br J Anaesth* 2008;101(5):680-689.
- Andersen G, Jensen NH, Christrup L, Hansen SH, Sjogren P. Pain, sedation and morphine metabolism in cancer patients during long-term treatment with sustained-release morphine. *Palliat Med* 2002; 16: 107-114.
- Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NH. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology* 2002;96:1336-1345.
- Anderson SL, Shreve ST. Continuous subcutaneous infusion of opiates at end-of-life. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1015-1023.
- Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; 25: 81-104.
- Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 59(5, suppl 2): S14-S17.
- Baker L, Lee M, Regnard C, Crack L, Callin S. Evolving spinal analgesia practice in palliative care. *Palliat Med* 2004; 18: 507-515.
- Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1943-1953.
- Ballantyne JC. Opioid misuse in oncology pain patients. *Curr Pain Headache Rep*

2007; 11: 276-282.

Barden J, Edwards J E, McQuay H J et al. Pain and nalgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain* 2004; 107(1-2): 86-90.

Baron R, Mayoral V, Leijon G, et al. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocain medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1677-1687.

Barry DT, Irwin KS, Jones ES, Becker WC, Tetrault JM, Sullivan LE, et al. Opioids, chronic pain, and addiction in primary care. *J Pain* 2010; 11(12): 1442-50.

Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1780-1799.

Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2890-2907.

Bias P, Buchner A, Klessner B, Laufer S. The gastrointestinal tolerability of the LOX/COX inhibitor, licofelone, is similar to placebo and superior to naproxen therapy in healthy volunteers: results from a randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 611-618.

Blower A L, Brooks A, Penn G C et al. Emergencyadmissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999; 11: 283-291.

Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib andnaproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine* 2000; 343(21): 1520-1528.

Borneman T, Koczywas M, Sun V, et al. Effectiveness of a clinical intervention to eliminate barriers to pain and fatigue management in oncology. *J Palliat Med* 2011; 14: 197-205.

Brescia FJ. Palliative care in pancreatic cancer. *Cancer Control* 2004; 11: 39-45.

Brew BJ. The peripheral nerve complications of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Muscle Nerve* 2003; 28: 542-552.

Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47:911.

Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004;

22: 185-192.

Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. *Neurology* 2009; 72: 341–345.

Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier. *Pain Med* 2007; 8: 189-198.

Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(5,suppl): S31-S35.

Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3.

Cicero T, Inciardi J, Surrat H, Horbaye G, Bordman J, Forster I. Characteristics of Prescription Opioid Abuse in the United States and Canada. *Can J of Addiction Med* 2010; 11(2): 9-12.

Clark MR, Heinberg LJ, Haythornthwaite JA, et al. Psychiatric symptoms and distress differ between patients with postherpetic neuralgia and peripheral vestibular disease. *J Psychosom Res* 2000; 48: 51–57.

Cohen MJ, Jasser S, Herron PD, Margolis CG. Ethical perspectives: opioid treatment of chronic pain in the context of addiction. *Clin J Pain* 2002; 18(4, suppl): S99-S107.

Cohen MZ, Easley MK, Ellis C, et al. Cancer pain management and the JCAHO's pain standards: an institutional challenge. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 519-527.

Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14: 952–970.

Dale O, Sheffels P, Kharasch ED. Bioavailabilities of rectal and oral methadone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 156-162.

Dalhousie Academic Detailing Service. Opioids in Chronic Non-cancer Pain 2010 – Workbook. October 2010. Accessed at: http://cme.medicine.dal.ca/files/ADS_opioids.pdf.

Davis MP, Varga J, Dickerson D, Walsh D, LeGrand SB, Lagman R. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 84-92.

Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9: 73-83.

Deer TR, Caraway DL, Kim CK, Dempsey CD, Stewart CD, McNeil KF. Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment

of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. *Spine J* 2002; 2: 274-278.

Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti ML, Kopp A, Qureshi O, Juurlink DN. Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *CMAJ* 2009; 181: 891-6.

Doležal a spol. Metodické pokyny pro farmakoterapii akutní a chronické nenádorové bolesti. *Remedia* 2004, 3: 243-253.

Dworkin EH, O'Connor AB, Backonja M. Pharmacologic management of neuropathic pain: an evidence-based recommendations. *Pain* 2007, 132: 237–251.

Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524-1534.

Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251.

Dworkin RH, Schmader KE. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 877-882.

Edwards J E, McQuay H J, Moore R A et al. Reporting of adverse effects in clinical trials should be improved. Lessons from acute postoperative pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; 81: 427–437.

Edwards J E, McQuay H J, Moore R A. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002; 23(2): 121–130.

Edwards J E, Oldman A, Smith L. Single dose oral aspirin for acute pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 2:CD002067

Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 3.

Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2974-2980.

Farrar JT, Portenoy RK. Neuropathic cancer pain: the role of adjuvant analgesics. *Oncology (Huntingt)* 2001; 15: 1435–1442.

Ferraris V A, Ferraris S P, Joseph O et al. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Annals of Surgery* 2002; 235(6): 820–827.

Finnerup NB, Johannesen IL, Sindrup SH, et al. Pain and dysesthesia in patients with

spinal cord injury: A postal survey. *Spinal Cord* 2001; 39: 256–262.

Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573-581.

Fishman SM, Mahajan G, Jung SW, Wilsey BL. The trilateral opioid contract: bridging the pain clinic and the primary care physician through the opioid contract. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 335-344.

Fischer B, Rehm J. Deaths related to the use of prescription opioids. *CMAJ* 2009 Dec 8; 181(12): 881-2.

Forrest J B, Camu F, Greer I A. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 88(2): 227–233.

Gallagher RM, Verma S. Managing pain and comorbid depression: a public health challenge. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1999; 4: 203–220.

Gambaro G, Perazella MA. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 2003; 253:643.

Garcia Rodriguez L A, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology* 2003; 14(2): 240–246.

Gee RE, Fins JJ. Barriers to pain and symptom management, opioids, health policy, and drug benefits. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 25: 101-103.

Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 7th, McGraw-Hill, New York 2002.

Goldstein J L, Silverstein F E, Agrawal N M et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 1681–1690.

Goldstein JL, Silverstein FE, Agrawal NM a spol. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complication with celecoxib, anovel COX-2 inhibitor. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1681–1690.

Gordon DB, Pellino TA, Miaskowski C, et al. A 10-year review of quality improvement monitoring in pain management: recommendations for standardized outcome measures. *Pain Manag Nurs* 2002; 3: 116-130.

Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 173-190.

Griffin M R, Yared A, Ray W A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal

failure in elderly persons. *American Journal of Epidemiology* 2000; 151(5): 488–496.

Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151:488.

Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.

Grossman SA, Dunbar EM, Nesbit SA. Cancer Pain Management in the 21st century. *Oncology (Williston Park)*. 2006, 20 (11) :1333-9; 1340-2.

Gutierrez-Gutierrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Saenz E, Gutierrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol* 2010; 12: 81-91.

Haanpää M, Treede RD. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain, clinical updates* September 2010, vol. XVIII, 7.

Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain* 2007; 23 (1 suppl): S1-S43.

Hanks GW, Nugent M, Higgs CM, Busch MA. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study. *Palliat Med* 2004; 18: 698-704.

Hawkey C J, Cullen D J, Greenwood D C et al. Prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in general practice: determinants and consequences. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1997; 11: 293–298.

Henry D, Page J, Whyte I et al. Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1997; 44: 85–90.

Hernandez-Diaz S, Rodriguez L A G. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160:2093–2099.

Holubek W, Stolbach A, Nurok S, et al. A report of two deaths from massive ibuprofen ingestion. *J Med Toxicol* 2007; 3:52.

Israel FJ, Parker G, Charles M, Reymond L. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 548-554.

Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced

asthma and its implications for clinical practice. *British Medical Journal* 2004; 328(7437): 434.

Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, et al. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 1–11.

Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage.* 2005; 29: 297-326.

Juni P, Dieppe P, Egger M. Risk of myocardial infarction associated with selective COX-2 inhibitors: questions remain. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2639-2640.

Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7: 381-386.

Katz MH. Long-term opioid treatment of nonmalignant pain: a believer loses his faith. *Arch Intern Med* 2010; 13:1422-4.

Kawano M, Omori Y, Katayama S, et al. A questionnaire on neurological symptoms in patients with diabetes—cross-sectional multicentre study in Saitama. Prefecture, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 661-678.

Keefe FJ, Abernethy AP, Campbell L. Psychological approaches to understanding and treating disease-related pain. *Annu Rev Psychol.* 2005; 56: 601-630.

Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ, et al. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 360-369.

Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 257-265.

Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Feeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368: 704.

Kulichová M. Prevencia chronickej bolesti. *Paliatívna medicína a liečba bolesti* 2010; 3(2): 48-50.

Kulichová M. Liečba prelomovej bolesti. *Farmakoterapia* 2011; 1(1): 101-104.

Kulichová M, Jakubíková H. Bolest', podstata, psychologické aspekty a klasifikácia. In Kulichová M et al. *Algeziológia. 1. Vydanie, Žilina:Edis* 2005, s. 16-20.

Levy MH, Chwistek M, Mehta RS. Management of chronic pain in cancer survivors. *Cancer J* 2008; 14: 401-409.

Lipton A, Small E, Saad F, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a

comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002; 20 (suppl 2): 45-54.

Lotsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 29 (5 suppl): S10-S24.

MacDonald TM, Morant SV, Robinson GC, et al. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ* 1997; 315: 1333–1337.

Mamdani M, Rochon P A, Juurlink D N et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *British Medical Journal* 2002; 325(7365): 624.

Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al.. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brit Med J*, 2002; 325: 1–6.

Manfredi PL, Foley KM, Payne R, Houde R, Inturrisi CE. Parenteral methadone: an essential medication for the treatment of pain [letter]. *J Pain. Symptom Manage* 2003; 26: 687-688.

Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain*. 2002; 100: 213-217.

Marciniak KE, Thomas IH, Brogan TV, et al. Massive ibuprofen overdose requiring extracorporeal membrane oxygenation for cardiovascular support. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:180.

Marret E, Flahault A, Samama C M et al. Effects of postoperative, nonsteroidal, antiinflammatory drugs on bleeding risk after tonsillectomy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Anesthesiology* 2003; 98(6): 1497–1502.

McLellan AT, Turner B. Prescription opioids, overdose deaths, and physician responsibility. *JAMA* 2008; 10: 2672-3.

McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1).

Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 246-252.

Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008; 12: 1040-1046.

Merry A F, Webster C S, Holland R L et al. Clinical tolerability of perioperative tenoxicam in 1001 patients-a prospective, controlled, double-blind, multi-centre study. *Pain* 2004; 111(3): 313–322.

Meyer-Rosberg K, Burckhardt CS, Huizar K, et al. A comparison of the SF-36 and Nottingham Health Profile in patients with chronic neuropathicpain. *Eur J Pain* 2001; 5: 391–403.

Meyer-Rosberg K, Kvarnstrom A, Kinnman E, et al. Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001; 5: 379–389.

Miaskowski C, Dodd MJ, West C, et al. Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4275-4279.

Møiniche S, Rømsing J, Dahl J B et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesthesia and Analgesia* 2003; 96: 68–77.

Morita T, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Effects of high dose opioids and sedatives on survival in terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 21: 282-289.

Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Lowdose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003; 17: 576-587.

Morton NS. Management of postoperative pain in children. *Arch. Dis. Child. Ed. Pract.* 2007; 92: 14-19

Muriel C, Failde I, Mico JA, Neira M, Sanchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther* 2005; 27: 451-462.

Murphy D, Reid DB. Pain treatment satisfaction n spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001; 39: 44–46.

Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29 (5 suppl): S57-S66.

Murray MD, Brater DC. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 33:435.

Mystakidou K, Katsouda E, Tsilika E, Parpa E, Vlahos L. Transdermal therapeutic fentanyl-system (TTS-F). *In Vivo* 2004; 18: 633-642.

Nicola P, Scaramucci L, Vischini G, et al. The use of major analgesics in patients

with renal dysfunction. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 752-758.

Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Clin J Pain* 2009, 25: 177–184.

Nüesch E, Rutjes AWS, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Issue 4.

O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122: 22–32

Ochi T, Goto T. Differential effect of FR122047, a selective cyclo-oxygenase-1 inhibitor, in rat chronic models of arthritis. *Br J Pharmacol* 2002; 135:782.

Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 2010; 363: 1981-5.

Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160: 777–784.

Pairat M. Inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Analysis of in vitro test systems and their clinical relevance. *J. Clin. Rheumatol* 1998; 4: 17–25.

Parente L, Perretti M. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochem Pharmacol* 2003; 65:153.

Parsons HA, Shukkoor A, Quan H, et al. Intermittent subcutaneous opioids for the management of cancer pain. *J Palliat Med* 2008; 11: 1319-1324.

Pasero C, McCaffery M. *Pain Assessment and Pharmacological Management*. New York, NY: Mosby Elsevier; 2011.

Pergolizzi JV Jr, Mercadante S, Echaburu AV, et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: an expert panel consensus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1517-1528.

Pillet S, Eschiti V. Managing chronic pain in patients with cancer who have a history of substance abuse. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12: 663-667.

Rahn EJ, Zvonok AM, Thakur GA, Khanolkar AD, Makriyannis A, Hohmann AG. Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses neuropathic nociception induced by treatment with the chemotherapeutic agent paclitaxel in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327: 584-591.

Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007; 42: 3-27.

Raphael J, Hester J, Ahmedzai S, et al. Cancer pain: part 2: physical, interventional and complimentary therapies; management in the community; acute, treatment-related

and complex cancer pain: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med* 2010; 11: 872-896.

Rauck R, North J, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2010; 21: 1308-1314.

Richeimer SH, Bajwa ZH, Kahraman SS, et al. Utilization patterns of tricyclic antidepressants in a multidisciplinary pain clinic: a survey. *Clin J Pain* 1997; 13: 324–329.

Robinson CL. Relieving Pain in the Elderly. *Health Prog* 2007; 88(1) : 48-53.

Holdcraft A, Power I. Recent developments: Management of Pain. *BMJ* 2003; 326: 635-39.

Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med* 2007; 10: 56-60.

Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-1232.

Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223–1232.

Rudy AC, Coda BA, Archer SM, Wermeling DP. A multiple-dose phase I study of intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2004; 99: 1379-1386.

Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4-12.

Sarantopoulos C, McCallum B, Kwok WM, Hogan Q. Gabapentin decreases membrane calcium currents in injured as well as in control mammalian primary afferent neurons. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27: 47-57.

Sathyan G, Jaskowiak J, Evashenk M, Gupta S. Characterisation of the pharmacokinetics of the fentanyl HCl patient-controlled transdermal system (PCTS): effect of current magnitude and multiple-day dosing and comparison with IV fentanyl administration. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (suppl 1): 7-15.

Shi S, Klotz U. Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 233-252.

Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002; 18: 350-354.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, a spol. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study, *J Amer Med Ass* 2000; 284: 1247–1255.

Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008; 70: 2305-2313.

Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-1289.

Sloan P. Review of oral oxymorphone in the management of pain. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 777-787.

Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 524-528.

Smith TJ, Staats PS, Deer T, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4040-4049.

Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, et al. Toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in overdose. An overview of recent evidence on clinical effects and dose-response relationships. *Drug Saf* 1990; 5:252.

Stadler JA, Ellens DJ, Rosenow JM. Deep brain stimulation and motor cortical stimulation for neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 8–13.

Sun V, Borneman T, Piper B, Koczywas M, Ferrell B. Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. *J Cancer Surviv* 2008; 2: 65-71.

Tramèr M R, Moore R A, Reynolds D J et al. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000; 85(1–2): 169–182.

Tramèr M R, Williams J E, Carroll D et al. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal antiinflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1998; 42: 71–79.

US Food and Drug Administration 2001 Cardiovascular safety of rofecoxib. Online.

Available: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/_3677b2_06_cardio.pdf
11 Mar 2002.

Van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232–235.

Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; :54.

von Baeyer CL. Children's self-report of pain intensity: what we know, where we are headed. *Pain Res Manag* 2009;14(1):39-45.

Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther* 2009; 31: 2804-2818.

Walco GA, Halpern SL, Conte PM. Pain in Infants and Children. In: Tollison CD, Satterthwaite JR, Tollison JW, eds. *Practical Pain Management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:748-759.

Wallace JL, Bak A, McKnight W, et al. Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1998; 115:101.

Watkins EA, Wollan PC, Melton LJ 3rd, Yawn BP. A population in pain: report from the Olmsted County health study. *Pain Med* 2008;9(2):166-74.

Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled- release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78.

Webster LR, Fine PG. Approaches to improve pain relief while minimizing opioid abuse liability. *J Pain* 2010; 11: 602-611.

Whelton A, Schulman G, Wallemark C, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160:1465.

Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* 2000; 7:63.

