

ANALGETIKÁ - ANODÝNA & ANTIPYRETIKÁ



Marián Čurda

BOLEŠŤ

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

- **zložky:**

- 1) algognostická (percepčná)
 - vnímanie, lokalizácia bolesti
- 2) algotymická (psychická)
 - emocionálna reakcia na bolesť



■ **príčiny:**

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

■ DELENIE:

■ z patofyziologického hľadiska

- **nociceptorová** → vzniká dráždením senzitivných zakončení na mechanické, tepelné a chemické podnety
 - **viscerálna** (útrobná) - bolesť žalúdočného vredu
 - **somatická** - hĺbková (bolesti kostí a kĺbov), povrchová (na koži)
- **deaferenčná** (neuropatická) → pri poškodení aferentných dráh = pri poruche funkcie NS
 - polyneuropatie, posttraumatické bolesti, neuralgie, fantómové bolesti

■ podľa dĺžky trvania

- akútne → signalizačná a varovná funkcia; ohraničená miestom tkanivového poškodenia
 - trvá niekoľko dní až týždňov
 - potrebná liečba základného ochorenia
- chronická → trvanie > 3 mes. → zmeny psychiky, poruchy spánku, strata chuti do jedla, ...

■ z etiologického hľadiska

- s organickou príčinou (reumatoidná artritída, nádory)
- psychogénna (hypochondriáza)

MY ELBOW HURTS, I
THINK I'M DYING



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



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



HERE, THIS SHOULD HELP



HEY WOW, WHAT IS IT?



CANCER



■ vznik:

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

- **VEDENIE** = *trojneurónová dráha bolesti*
 - primárny aferentný neurón - **bipolárny** → dostredivé vlákna (z periférie do spin. ganglia), telo v spinálnom gangliu, odstredivé vlákna (zo spin. ganglia do *substantia gelatinosa*)
 - **dostredivé vlákna:**
 - **A δ** - hrubšie, myelinizované (rýchle), citlivé na tlak a teplotu - bolesť je ostrá, pichavá
 - **C** - nemyelinizované (pomalé), citlivé na chem. podráždenie - pálenie a tupá bolesť
 - významnú úlohu má **subst. P**, aj glutamát a neurokinín A
 - ovplyvňujú ho **LA** a **NSAID**

- spinotalamický neurón

- **tractus spino-thalamicus** → vedenie rýchlej, algognostickej bolesti zo *subst. gelatinosa* cez predĺženú miechu do talamu
- **tractus spino-reticulo-thalamicus** → vedenie pomalej, algotymickej bolesti zo *subst. gelatinosa* aj do retikulárnej formácie, hypotalamu a limb. systému

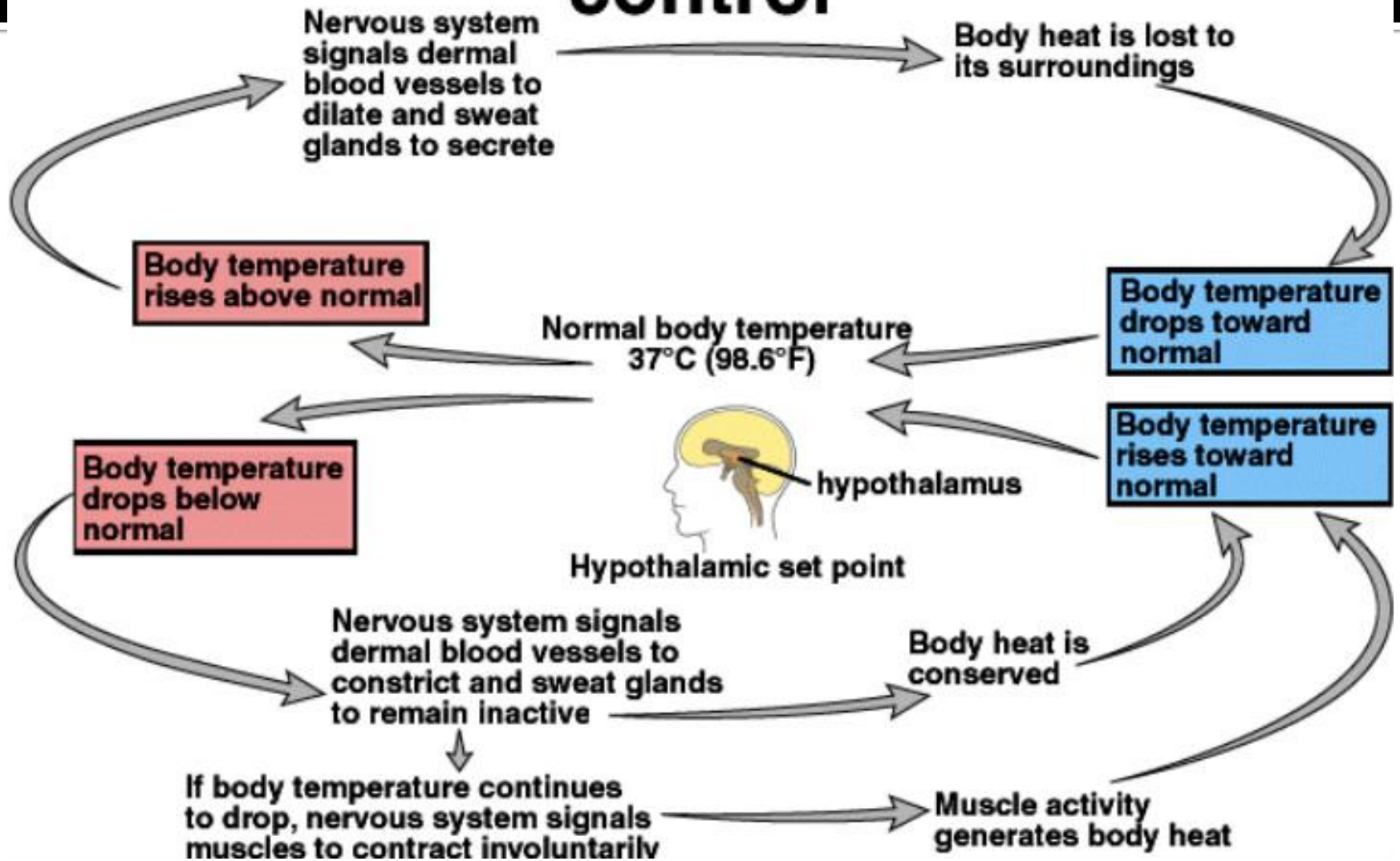
- thalamokortikálny neurón

- vedenie bolesti z talamu do mozgovej kôry
- ovplyvňujú ho CA a A-A

HORÚČKA

- obranná reakcia na org. na patolog. agens
- priemerná telesná teplota = $36,8\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,4\text{ }^{\circ}\text{C}$
 - $37\text{-}38\text{ }^{\circ}\text{C}$ subfebrilita
 - $38\text{-}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ horúčka
 - $> 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ hyperpyrexia
- regulácia teploty na základe rovnováhy medzi tvorbou a výdajom tepla
 - **tvorba** → tyreoid. horm., metabolizmus (pečeň, kostrové svaly), svalová aktivita
 - **výdaj** → vyžarovanie, vedenie (s predmetom), vyparovanie (potenie)
- **nerovnováha** → nadmerné potenie, hyperventilácia, vazodilatácia (sčervenanie kože)

Homeostasis and temperature control



■ **príčiny:**

- infekcie, zápaly, imunitné reakcie, poškodenie tkanív, neoplastické procesy, metabolické poruchy, lieky, dehydratácia, psychogénna

■ **pyrogény:**

- exogénne → lipopolysacharidy bakt. membrán, antigény, imunokomplexy, rakovinové b., deštruované b.
- endogénne (cytokíny) → IL-1_{α,β}, IL-2, IL-6, TNF-α (kachektín), TNF-β (lymfotoxín), IFN-α,β,γ, CSF
 - prechádzajú do zadného laloku hypotalamu → akt. PLA₂ → tvorba kys. arachidónovej → COX → PG (PGE₂) a PGI₂

■ **PRIEBEH:**

■ **prodromálne štádium**

- od nástupu exogénneho agensu po tvorbu endogénneho pyrogénu (max. 1,5 h.)

■ **štádium zvýšenej telesnej teploty**

- prestavenie termostatu

■ **štádium vyvrcholenia**

- zvýšená tvorba a uchovávanie tepla v dôsledku prestavenia termostatu na vyššiu hodnotu

■ **zostupné štádium**

- pokles teploty

- **zmeny vitálnych funkcií pri horúčke:**

- zvýšená frekvencia činnosti ♥
- zvýšená ventilácia
- zvýšený metabolizmus a oxid. fosforylácia
- znížená diuréza, zápcha
- znížená chuť do jedla
- dehydratácia
- hyperalgézia

- **LIEČBA:**

- nefarmakologická → horizont. poloha, eliminácia stresu a námahy, pridanie tekutín a energie
- farmakologická → analgetiká-antipyretiká

ANALGETIKÁ-ANODÝNA

- prirodzene sa vyskytujúce látky (endogénne opiáty)
 - C-terminálna časť (urč. afinitu k rec., spektrum úč. a stabilitu látky), N-terminálna časť (AMK)
 - tri hlavné skupiny:
 - enkefalíny - met- a leu-enkefalíny v CNS a dreni nadobličiek → neurotransmitery
 - endorfíny → neurohormóny
 - dynorfíny
- syntetické (opioidy)

■ OPIÁTOVÉ RECEPTORY

- μ (mí)
- κ (kappa)
- δ (delta)
 - spriahnuté s G-proteínom → pri ich aktivácii dochádza k inhibícii AC a poklesu konc. cAMP

Typ receptoru	δ	κ	μ	σ
Účinok	Analgetický účinok Depresia dýchania Sedácia, eufória Závislosť			Dysfória Halucinácia Stimulácia centier obehu a dýchania
	Inhibícia naloxonom			Naloxon neinhibuje

- v závislosti od **vzťahu** k receptorom:
 - agonisty
 - parciálne agonisty
 - agonisty/antagonisty
 - antagonisty
- **MÚ:**
 - po obsadení receptora pôsobia cez G-proteín → redukcia aktivity AC → zníženie permeability pre Ca^{2+} → zníženie uvoľňovania neurotransmitterov → zvýšenie permeability nerv. zakončenia pre K^+ → spomalenie depolarizácie a spomalenie prenosu vzruchu
 - v *substantia gelatinosa* → inhibícia uvoľňovania **substance P**, a tým vedenia bolestivého impulzu

AGONISTY

- **MORFÍN** (*Morphin Biotika 1%, Sevredol, MST Continus*)

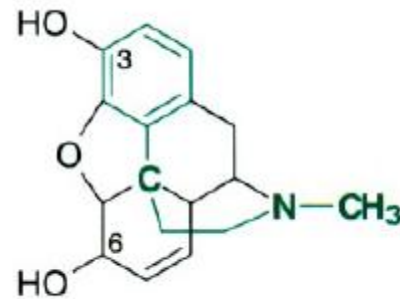
- **centrálne účinky**

- **analgézia** (μ_1, κ)

- dávkovo závislá
- tlmí obe zložky bolesti
- účinný pri akútnej aj chronickej bolesti, menej pri neuropatickej bolesti
- neodstraňuje príčinu bolesti, len príznaky

- **eufória** (μ_1)

- redukuje anxiózne stavy, emočné vzrušenie a strach
- sprostredkovaná cez μ -rec., môže byť vystriedaná dysfóriou (cez κ -rec.)



- **sedácia** (κ)
 - pri vyšších dávkach hypnotický úč.
- **útlm respirácie** (μ_2)
 - aj pri terapeutických dávkach
 - znížená citlivosť dych. centra na zvýšenú konc. CO_2
 - nie je spojená s depresiou KVS centra
 - terapeutické využitie u pacientov s pľúcnym edémom
- **útlm kašľa**
 - pri dávkach nižších ako analgetické, ale tlmiacich respiráciu
 - *kodeín*

- **nauzea a vracanie**

- priama stimulácia chemorecepčnej zóny
- u 40% na začiatku terapie

- **mióza**

- priame dráždenie *n. oculomotorius* (aktivácia μ_2 - a κ -rec.)
- aj u chronicky závislých pacientov

- **svalová rigidita**

- pri vysokých dávkach

■ periférne účinky

■ GIT (μ_2)

- zvýšený tonus hladkého svalstva čreva (aj hrubého), znížená sekrécia žal. štiav, znížená peristaltika → zvýšená reabsorpcia vody → zahustenie črevného obsahu → **obstipácia**

■ žľčové cesty

- spazmus sfinktera a detrusora žlčníka → zvýšenie tlaku žlče → poškodenie až ruptúra steny žlčníka

■ urogenitálny trakt

- zvýšený tonus uretera, detrusora a sfinktera moč. mechúra; zvýšená sekrécia ADH → **retencia moču**
- znížená peristaltika vajcovodov, utlmený pohyb riasinkového epitelu → **sterilita** pri chron. podávaní

■ ostatné účinky

- vysoké dávky → hypotenzia a bradykardia
- zvýšené uvoľňovanie histamínu z mastocytov → lokálne alergické reakcie, bronchokonstrikcia
- útlm riasinkového epitelu v bronchoch → hromadenie hlienu v dých. cestách → bronchopneumónia

- akútna aplikácia **i.v.** alebo **i.m.**; pri chronických bolestiach vo forme retard. tabliet
- metabolizmus → konjugácia s kys. glukurónovou → **morfín-6-glukuronid** > morfín a morfín-3-glukuronid (bez analget. úč.)
- vylučovanie močom

■ **LI:**

- aminofylín → predĺženie eliminácie teofylínu → toxicita
- TCA → predĺženie eliminácie morfínu
- propranolol → zníženie citlivosti dýchacieho centra na CO_2 → útlm dýchania

■ **NÚ:**

- nauzea
- vracanie
- ospalosť
- útlm dýchania
- svrbenie
- bronchokonstrikcia
- obstipácia
- retencia moču

■ OTRAVA

■ akútna

- **vysoké dávky** → celkové upokojenie, spánok; neskôr hlboké bezvedomie, kóma; kŕče (hl. u detí)
- spomalené dýchanie
- cyanóza, studená a vlhká koža, pokles telesnej teploty
- pokles TK, hypokaliémia a hypokalciémia
- mióza, retencia moču, obstipácia
- ťažká intox. → riziko poškodenia ♥, rabdomyolýza a zlyh. obličiek
- smrť zastavením dýchania
- **TERAPIA:**
 - udržanie dýchania, umelá ventilácia
 - antagonisty (naloxon, naltrexon) **i.v.**

- **chronická**

- tolerancia



Vysoká	Stredná	Minimálna
analgézia	bradykardia	mióza
eufória, dysfória		obstipácia
znížená psychická výkonnosť		kŕče
sedácia		účinky antagonistov
útlm dýchania		
antidiuréza		
nauzea a vomitus		
antitusický účinok		

- závislosť (μ_1)

- eufória
- psychická závislosť
- neskôr aj somatická závislosť → abstinenčné príznaky (str. 71)

■ I:

- rozsiahle bolestivé poranenia (protišokový úč.)
- intenzívne bolesti neznámeho pôvodu
- premedikácia pred operačnými zákrokmi
- chronické och. (term. štádia nádorových och.)
- akútne zlyhanie ĽK spojené s pľúcnym edémom
- v min. → ako obstipans *ópiová tinktúra* s obsahom 1% morfínu
 - v súčas. → der. petidínu **difenoxylát** (a jeho der. **loperamid**)

■ **KI:**

- depresia dýchania
 - obštrukčné ochorenia dýchacích ciest
 - kóma
 - precitlivosť na morfín
 - zvýšený intrakraniálny tlak
 - úrazy hlavy
 - konvulzívne ochorenia
- } tlmí respiráciu
- } sám zvyšuje intrakraniálny tlak

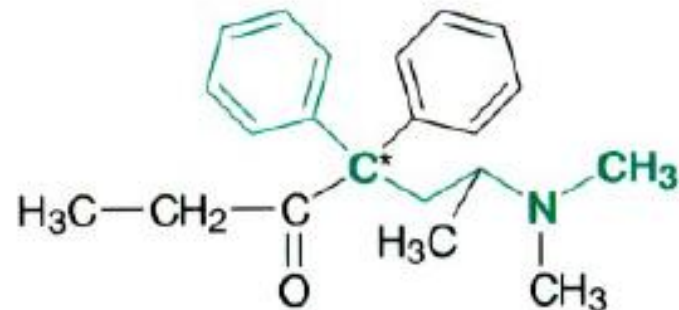
- podávať **najviac** 14 dní

■ **PETIDÍN** (*Dolsin*)

- rýchlejší účinok, ale slabší a kratší ako u morfínu
- aj slabý **antimuskarínový** úč. → sucho v ústach, poruchy videnia
- slabšie centrálna aj periférna úč.
- metabolit **norpetidín** → halucinogénna a konvulzívna úč.
- **I:** kolikovitá bolesť hladkosval. org. (obličky, žlčník)
- **LI:**
 - IMAO → excitácia, kŕče, depresia dych. centra
 - ritonavir → zvýšenie centr. stimulácie, kŕče

■ (LEVO)METADON

- okrem agonistického úč. na μ -rec., aj blokáda NMDA-rec.
- dlhší biolog. polčas (24-36 h.), slabšie sedatívne úč. → menej výrazné abst. príznaky
- terapia závislosti na morfíne a heroíne



- **FENTANYL** (*Breakyl, Effentora, Instanyl, Lunaldin*)
 - výrazná afinita k μ -rec., 80-100x úč. ako morfín
 - po i.v. aplikácii okamžitý nástup účinku
 - aj vo forme náplastí s pomalým (72 h.) uvoľň. liečiva (*Matrifen*)
 - premedikácia pred anestéziou, neuroleptanalgézia
 - **LI:**
 - HIV-inh. proteáz → zvýšenie plazm. konc. fentanylu → depresia dýchania
 - **iné** → sufentanil, alfentanil, remifentanil

- **KODEÍN** (*Alnagon Neo, Korylan, Pleumolysin, Spasmopan*)
 - z 10% sa metab. na morfín
 - 1/6 až 1/10 analgetického úč. morfínu
 - výrazný antitusický úč.
 - **NÚ**: obstipácia



- **DEXTROPROPOXYFÉN**

- demetylovaný metabolit → kardiotox. účinky
- kombinácia s **A-AP** → zosilnenie úč. (aj u kodeínu)

AGONISTY-ANTAGONISTY

■ BUTORFANOL

- 3-5x vyšší analgetický úč. ako u morfínu
- I:
 - stredné až silné bolesti
 - po úrazoch, operáciách
 - po pôrode
 - pri nádoroch a ren. kolikách
 - premedikácia pred CA
- vyvoláva výraznú dysfóriu

■ **BUPRENORFÍN** (*Transtec*)

- **parc.** agonista μ -rec. a antag. κ -rec.
- úč. výrazný po parenterálnej aplikácii, dobrá resorpcia aj po sublinguálnom podaní (0,3 mg = 10 mg morfínu)
- u závislých → **abst. syndróm**

■ **NALBUFÍN**

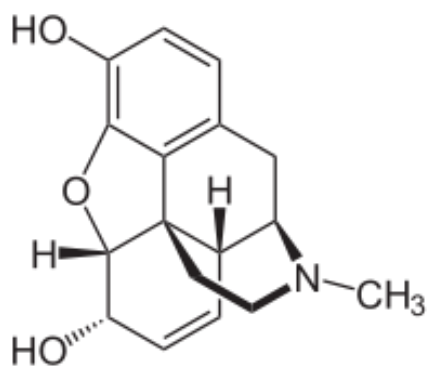
- antag. μ -rec. a agonista κ -rec.
- na odstránenie dych. depresie po silných opioidoch
- **NIE** namiesto naloxonu pri akútnej intox.

■ PENTAZOCÍN (*Fortral*)

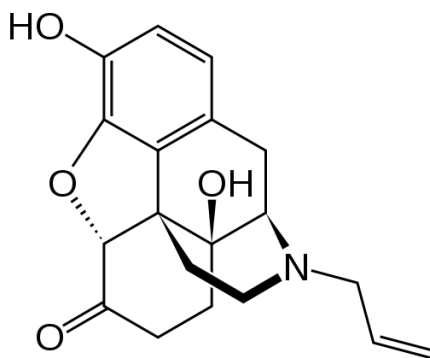
- agonista na κ -rec. a slabý antag. na μ -rec.
- vyššie dávky → slabá depresia dýchania, dysfória, halucinácie, nočné mory
- vplyv na KVS centrum
- I:
 - stredne ťažké a ťažké bolesti v chirurgii, gynekológii, onkológii

ANTAGONISTY

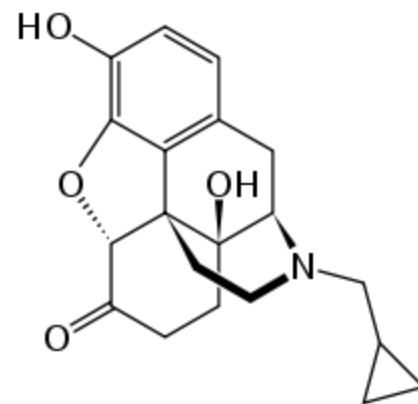
- odvodené od morfínu → nahradenie metylovej skupiny dlhším reťazcom
- afinita k rec., ale **žiadna** vnútorná aktivita → antagonizovanie úč. morfínu a iných analgetík
- terapia akútnych otráv



Morfín

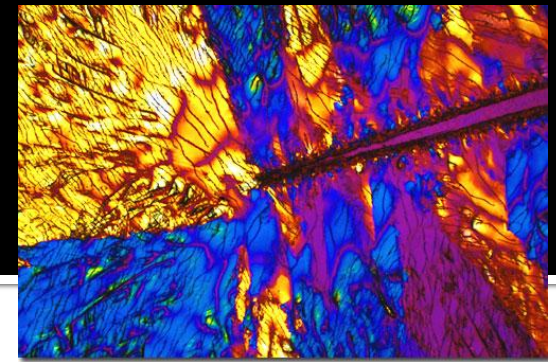


Naloxon



Naltrexon

- **NALOXON** (*Targin*)
 - antagonizuje úč. opioidov, vrátane útlmu dýchania, sedácie a hypotenzie → terapia dych. depresie
 - na ukočenie úč. fentanylu pri neuroleptanalgézií
 - aplikácia **i.v.**
 - u závislých → abst. príznaky
- **NALTREXON** (*Adepend*)
 - dobre vstrebávanie po **p.o.** podaní, úč. až 48 h.
- **NALMEFÉN** (*Selincro*)
 - derivát naltrexonu pre **i.v.** použitie



- **TRAMADOL** (*Adamon, Doreta, Mabron, Protradon, Tralgit, Tramabene, Tramal, Tramapran, Tramcet, Zaldiar, Zaracet*)
 - afinita k μ -rec.
 - inhibícia spätného vychytávania NA a 5-HT
 - **I:**
 - akútna al. chronická stredne silná až silná bolesť (aj neuropatická)
 - bolestivé diagnostické a terapeutické zákroky
 - pooperačná bolesť
 - bolesť pri malígnych ochoreniach

- metabolit **O-desmetyltramadol** → 200x vyššia afinita k μ -rec.
- **LI:**
 - TCA → potencovanie konvulz. úč. tramadolu
 - zvýšenie úč. warfarínu
- **NÚ:**
 - slabý depresívny úč. na KVS a dych. centrum
 - nauzea, vracanie
- **KI:**
 - akútna otrava alkoholom, hypnotikami, opioidmi, psychofarmakami a inými látkami tlmiacimi CNS

■ **TAPENTADOL** (*Palexia*)

- agonista μ -rec.
- inhibícia spätného vychytávania NA
- **I:**
 - terapia nociceptívnej a neuropatickej chronickej bolesti
 - bolesti pri osteoartróze
 - možné použitie u pacientov s bolestivou diabetickou periférnou neuropatiou

ANALGETIKÁ-ANTIPYRETIKÁ

- látky, ktoré znižujú vnímanie bolesti a znižujú zvýšenú telesnú teplotu
 - len mierne a stredne silné bolesti, **NIE** viscerálne a silné bolesti
- **MÚ:**
 - inhibícia syntézy PG → zníženie ich účinku → analgetický efekt
 - zníženie patologicky zvýšenej telesnej teploty → antipyretický úč.

SALICYLANY

- **KYS. ACETYLSALICYLOVÁ** (*Acylcoffin, Acylpyrin, Anopyrin, Aggrenox, Preventax*)
 - 1828 - z kôry vrby (*Salix alba*) izolovaný **salicín**
 - 1897 - náhrada OH-sk. kys. salicylovej acetylovou sk. → ASA
 - 1899 - registrovaná ako **aspirín**

- **analgetický úč.** → inh. PG na periférii, aj inhibícia v subkortikálnych oblastiach (talamus, hypotalamus)
- **antipyretický úč.** → inh. PG v hypotalame, vazodilatácia
- ireverzibilná a neselektívna inh. COX
- **antiagregačný úč.** → znížené riziko výskytu kolorekt. karcinómov

- p.o. aplikácia
- metabolizmus:
 - hydrolýza v tkanivách a krvi na kys. salicylovú → konjugácia v pečeni s glycínom → kys. salicylurová, a s kys. glukurónovou
- vylučovanie močom

■ **LI:**

- zvyšuje plazm. koncentráciu:
 - p.o. antikoagulancií = zvýšené krvácanie
 - p.o. antidiabetík = hypoglykémia
 - fenytoínu a kys. valproovej = zvýšená toxicita
- znižuje urikozurický úč. probenecidu
- inh. tubulárnu sekréciu metotrexátu → myelosupresia
- antacidá → znižujú vstrebávanie ASA

- **NÚ:**

- **GIT**

- dyspepsia, nauzea, vracanie
 - ulcerácie na sliznici žalúdka
 - riziko vzniku krvácania a perforácie steny žalúdka

- **krv**

- zníženie agregácie trombocytov → zvýšená krvácavosť

- **hypersenzitivita**

- kožné prejavy, bronchokonstrikcia, angioneurotický edém

- **Reyov syndróm**

- aplikácia ASA počas vírusových infekcií u detí → hepatitída, edém mozgu

- **metabolické procesy**
 - rozpájanie oxidatívnej fosforylácie pri vysokých dávkach → nadprodukcia tepla
- **respirácia**
 - depresia dýchania, dekompenzovaná respiračná a metabolická acidóza
- **ťažké prípady intoxikácie**
 - hypertermia, acidóza, hyperglykémia, hyperkaliémia, strata tekutín; hyperventilácia → redukcia $p\text{CO}_2$ a resp. alkalóza
 - vyššie dávky → metabolická acidóza, kóma a zlyhanie dýchania

- **CHOLÍNSALICYLÁT** (*Mundisal*)
 - menšie NÚ
- **ALOXIPRÍN** (*Superpyrin*)
 - kombinácia ASA a Al_2O_3
 - dlhšie pôsobenie a menšie NÚ
- **DIFLUNIZAL**
 - difluorfenylový derivát ASA
 - **nemetabolizuje** sa na kys. salicylovú
 - analgetické a antiflogistické úč., slabé antipyretické úč.
 - **NÚ:** dyspepsia, nauzea, vracanie, zriedkavo krvácanie v GIT

DER. ANILÍNU

■ PARACETAMOL/ACETAMINOFÉN

(Medipyrin, Migralgin, Panadol, Paralen, Paracut, Tramapran, Tramcet, Zaldiar, Zaracet)

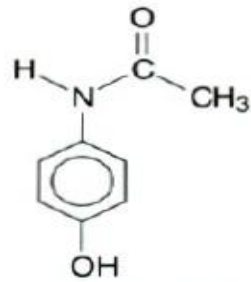
- inh. COX-2 len v CNS → analgetický a antipyretický úč.
- nepôsobí na periférii → nemá antiflogistický ani antiagregačný úč.
- min. úč. na KVS a dýchací systém
- **metabolizmus** → konjugácia s kys. glukurónovou a kys. sírovou, konjugácia s glutatiómom

- **LI:**

- fenytoín a karbamazepín → zvýšené riziko hepatotox.

- **NÚ:**

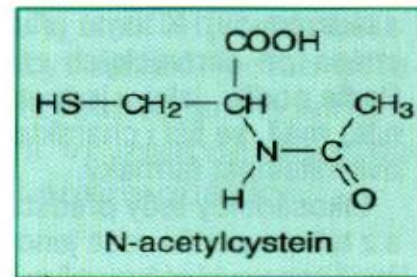
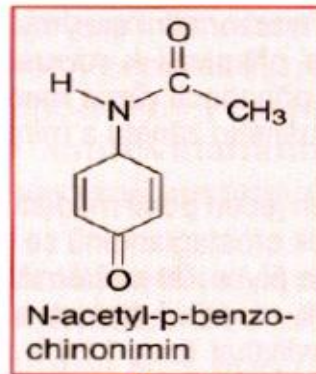
- alergické reakcie (kožné prejavy)
- riziko nefrotox. úč. (der. nefrotox. *fenacetínu*)
- **hepatotoxicita** (pri predávkovaní)
 - nasýtenie konjug. mechanizmov a metabolizácia oxidačnými reakciami → vysoko reakt. metabolit **N-acetyl-p-benzochinónimín** (NAPQI) → deplécia glutatiónu a kumulácia NAPQI → nekróza pečene
 - antidótum (do 10 h.) = **N-acetylcysteín** → zvyšuje zásoby glutatiónu, priama detoxikácia NAPQI



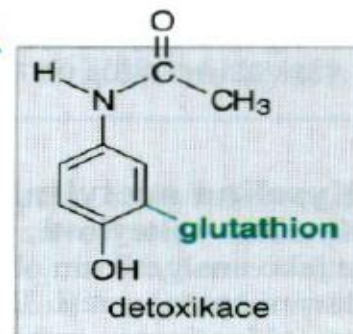
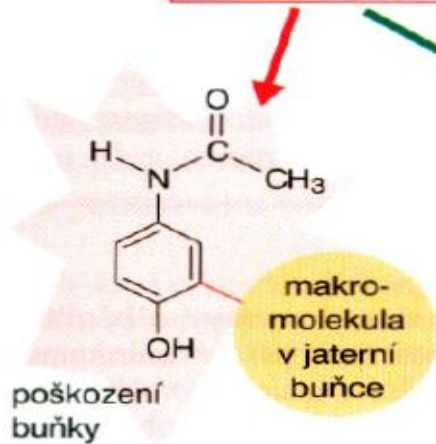
paracetamol

konjugace s kyselínou sírovou, glukuronovou

cytochrom P-450



+ glutathion



DER. PYRAZOLÓNU

- → fenazón, propyfenazón, aminofenazón a jeho vo vode rozpustná forma - **METAMIZOL** (*Algifen, Analgin, Novalgin, Quarelin*)
 - aj pri kolikovitých viscerálnych bolestiach (vdďaka spazmolytickému úč.)
 - **NÚ:** alergické reakcie → pokles TK, obehový šok, poškodenie kostnej drene
 - len krátkodobé použitie !!!

- **FLUPIRTÍN** (*Katadolon*)
 - prototyp skupiny látok **SNEPCO** (Selective Neuronal Potassium Channel Opener)
 - aktivácia s G-proteínom spojených dovnútra smerujúcich K⁺ kanálov nerv. bunky → výstup K⁺ → MSE, utlmenie aktivácie NMDA rec. (ochrana neurónu pred vstupom Ca²⁺)
 - **tri hlavné úč.:**
 - analgetický
 - myorelaxačný
 - ovplyvnenie prechodu procesu do chronickej fázy