

Farmakologické aspekty látek tlumících bolest a jejich průkaz v biologickém materiálu

B. Sokolová

Co je to bolest

- Bolest je definována jako nepříjemná sensorická a emocionální zkušenost spojená s akutním nebo potenciálním poškozením tkání
- Bolest je vždy subjektivní
- Vnímání bolesti se liší podle věku, pohlaví, rasy a etnika

(definice dle IASP – Asociace pro studium bolesti a WHO)

Možnosti terapie bolesti

➤ Cílem je snížit nebo odstranit bolest pacienta s minimálními vedlejšími účinky

➤ Nefarmakologická léčba

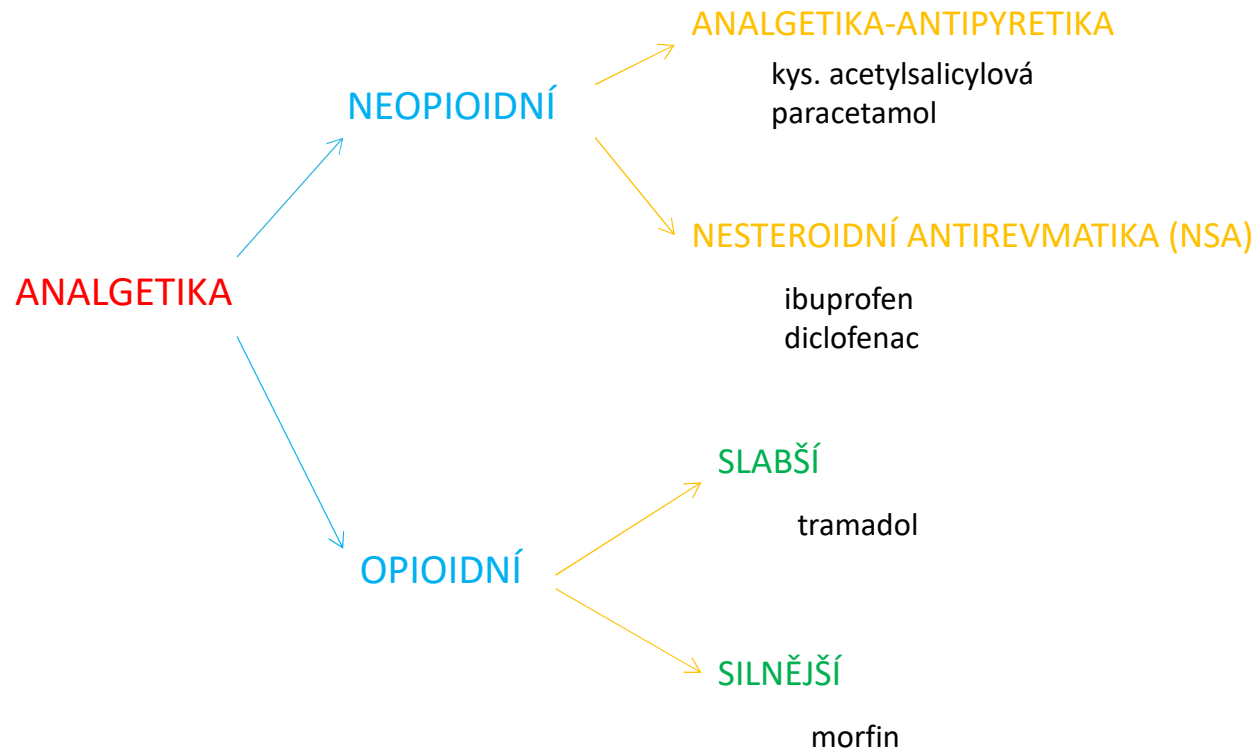
- Hlavní je psychologický přístup k pacientovi, často je kombinovaná s farmakologickou léčbou
- bolest – pooperační či chronická – je zhoršována strachem, úzkostí a bezmocí pacienta
- Pacienti nacvičují relaxační a zvládací techniky pro odpoutání od bolesti

➤ Farmakologická léčba bolesti

- Tvoří základ léčby akutní i chronické bolesti
- Podle intenzity se rozděluje do tří základních stupňů
- Žebříček analgetik – oxfordská liga analgetik (vychází z četných klinických testů analgetik)
 - ✓ Nesteroidní antirevmatika-antiflogistika (NSA)
 - ✓ Kombinace paracetamolu s opioidy, podané ve vysokých dávkách
 - ✓ Samotná kys. acetylsalicylová nebo paracetamol tlumili bolest s menší pravděpodobností

Farmakologická léčba bolesti

➤ Léky pro tlumení bolesti se nazývají analgetika



- ✓ Neopioidní – snižují tvorbu prostaglandinů, které zvyšují vnímání bolesti (tlumí COX)
- ✓ Opioidní – aktivují opioidní receptory CNS

ANALGETIKA - ANTIPYRETIKA

Kyselina acetylsalicylová

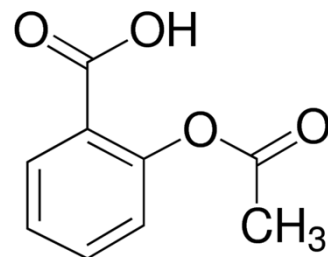
➤ Jedno z nejnámějších léčiv (Aspirin, Acylpyrin)

POUŽITÍ

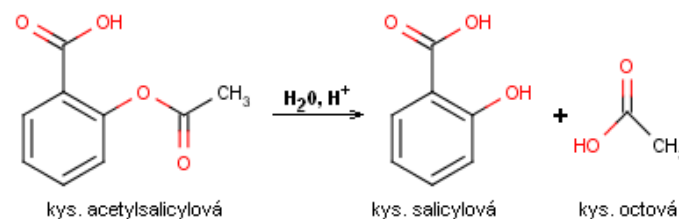
- snížení horečky a při nemocech z nachlazení
- v malé dávce k prevenci infarktu myokardu
- analgetické účinky až při vyšších dávkách

KONTRAINDIKACE

- vředové choroby
- alergie
- zvýšená krvácivost
- u dětí při virových onemocnění
- těhotenství



HYDROLÝZA



V kyselém prostředí a tedy i v žaludku probíhá hydrolýza. Vzhledem k tomu dochází při užívání většího množství léčiv obsahujících kyselinu acetylsalicylovou k překyselení žaludku. Proto se do některých léčivých přípravků přidávají pufrující látky které kyselost žaludečních šťáv upravují.

Paracetamol

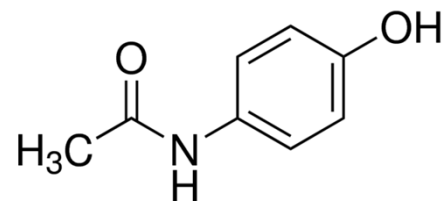
- Paralen, Panadol, Coldrex
- v terapeutických dávkách je nejbezpečnějším analgetikem
- asi u 50% dospělých v dávce 1 g sníží bolest

POUŽITÍ

- lze užívat v těhotenství
- snižuje horečku

KONTRAINDIKACE

- onemocnění jater
- alkoholismus



Paracetamol - intoxikace

- ✓ max. koncentrace v plazmě: za 1 – 2 hod (při intoxikaci po 4 hodinách)
- ✓ metabolismus:
 - 5% paracetamolu se v játrech metabolizuje na hepatotoxický metabolit N-acetyl-p-benzochinonimin, který se rychle detoxikuje konjugací s glutathionem.
- Dospělí:
 - toxická dávka: 6 – 7 g
 - smrtelná dávka: 15 – 20 g
- Děti (toxická dávka):
 - malí kojenci: méně než 1 g
 - starší kojenci: 1 – 1,5 g
 - batolata a děti do 10 – 12 roku: 2 – 8 g
- Těhotné ženy: u akutní otravy riziko potratu, předčasného porodu nebo úmrtí plodu

Hodnoty paracetamolu v plazmě (stanovují se nejdříve 4 hod po požití)

- vyšší než 120 µg/ml za 4 hod a 30 µg/ml za 12 hodin po požití: poškození jater je možné
- vyšší než 200 µg/ml za 4 hod a 50 µg/ml za 12 hodin po požití: poškození jater vysoce pravděpodobné
- vyšší než 300 µg/ml za 4 hod: riziko akutní nekrózy jater, event. i poškození ledvin

Antidota

- Acetylcystein – předpokládá se přímá vazba na toxický metabolit
 - podat nejdříve 4 hod. po požití
 - nejúčinnější při podání do 8 hod
- Methionin a – mnohem méně účinný
 - léčba se nesmí zahájit déle než 10 hod po požití

PŘEDNOST MÁ ANTIDOTUM, ŽÁDNÁ ELIMINAČNÍ METODA NEODSTRANÍ INTRAHEPATÁLNĚ VÁZANÝ TOXICKÝ METABOLIT

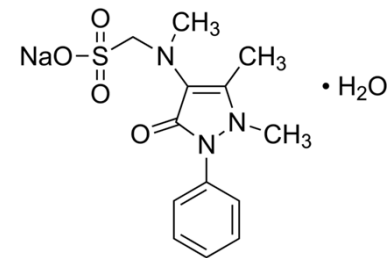
Propyfenazon

➤ Valetol, Saridon

✓ může způsobit vážné poruchy krve tvorby nebo šokové reakce, jeho použití nebývá doporučováno

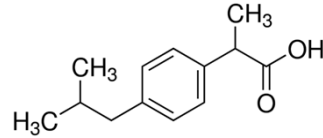
Metamizol

- působí silně analgeticky, a to i při kolikových bolestech
- má rovněž spazmolytický účinek
- na 1 případ na více než 100 tis. použití připadá velice vzácný a velice závažný nežádoucí účinek – útlum kostní dřeně
- není vhodný pro rutinní použití

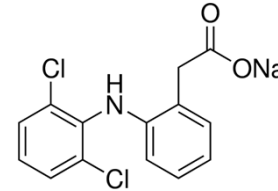


NESTEROIDNÍ ANTIFLOGISTIKA-ANTIREVMATIKA (NSA)

Ibuprofen (Ibalgin, Nurofen, Brufen)



Diklofenak (Dolmina, Olfen, Veral, Voltaren)



- velmi účinná analgetika – podle nedávných výzkumů tlumí bolest se stejnou pravděpodobností jako morfin
- u přípravku obsahující vyšší dávky je pravděpodobnost analgetického působení ještě vyšší (předpis)

HLAVNÍ RIZIKA

- ✓ krvácení do trávicího traktu – žaludku
- ✓ v kombinaci s kortikoidy, antikoagulancií, jinými NSA

Nová generace NSA – coxiby

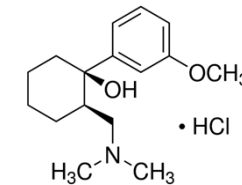
- ✓ při léčbě revmatických chorob
- ✓ větší šetrnost vůči žaludku a trávicímu traktu
- ✓ častější tromboembolické příhody

OPIOIDNÍ ANALGETIKA

- patří mezi nejbezpečnější analgetika (po terapeutických dávkách a neinjekčním podání neohrožuje život pacienta)
- způsobují zácpu, útlum dechového centra, často celkový útlum, nauzeu, kožní projevy
- ✓ podráždění chemorecepční zóny pro zvracení (patrné jen při malé dávce, při vyšší překryto tlumivým efektem)
- ✓ kontrakce hladkého svalstva žaludku, střeva vede ke snížení peristaltiky a zácpě.
- dostupná pouze na recept (běžný recept x recept s modrým pruhem)

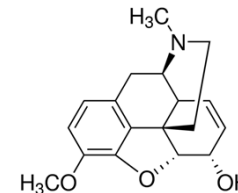
Tramadol (Tramal, Tralgit, Protradon)

- analgetický účinek tramadolu se podstatně zvýší současným podáním paracetamolu
- nepůsobí zácpu



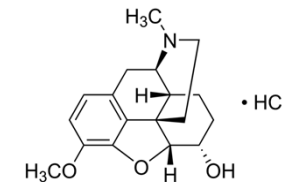
Kodein

- analgetický slabý – užívá se ve spojení s paracetamolem



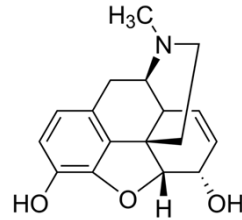
Dihydrokodein

- s prodlouženým účinkem se užívá při léčbě chronických bolestí



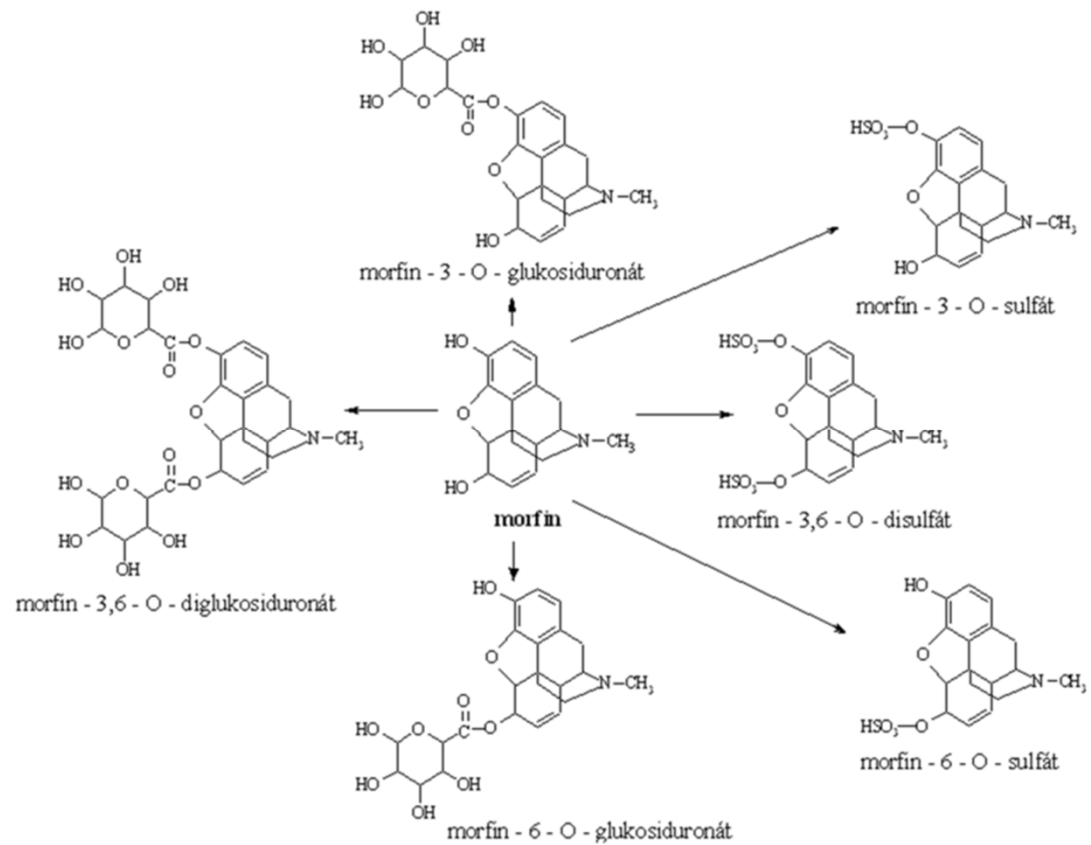
Morfin

- klasický standard v léčbě silné bolesti
- i.v., p.o.
- rychlé uvolňování x řízené uvolňování



- relativně polární látka
- absorpce - p.o. – silně variabilní (biol.dost. 20-40 %), i.m., s.c. – vrchol hladiny po 30-60 min
- distribuce – rel. rovnoměrná ve všech tkáních, špatně proniká přes HEB, přestupuje přes placentární bariéru.
- metabolismus – N – demethylace, glukuronidace
(pol.6- i 3-)
- vylučování – cca 90 % vyloučeno močí do 24 hod, 10 % žlučí

tlumivý účinek: pocit blaženého klidu, apatie, odtržení od vnějšího světa, ztráta úzkosti a strachu
tlumivý účinek obvykle vede k euforii, občas však k dysforii (pacient pociťuje stav blaženosti jako újmu na svém duševním stavu)



Akutní otrava: odhad LD morfin (člověk) cca 100 mg p.o., 30 mg s.c.

smrt nastává zástavou dechu, komplikace u přežívajících – plicní edém, šok, pneumonie
dg.: kóma, deprese dechu

Terapie akutní otravy: antagonisté morfinu, zejm. Nalorfin, udržení dechu

Chronická intoxikace:

NÚ při terapii opiáty – úporná zácpa, retence moči
vznik tolerance a návyku (velmi rychlý), abstinenci sy již po 3 dávkách morfinu

Odnětí morfinu: obvykle bez ohrožení pacientova života, avšak vyvolá prudké abstinenci příznaky

Postupné snižování dávek nebo nahrazení méně návykovým preparátem (**METHADON**)

Methadon ve srovnání s morfinem:

na CNS působí cca 2x silněji

Účinek téměř totožný

Tolerance se vyvíjí pomalu

Abstinenci příznaky výrazně mírnější

ADJUVANTNÍ ANALGETIKA

- ke zvýšení účinku základních analgetik je někdy potřeba je kombinovat s dalšími léky

➤ Neuropatické bolesti

- protikřečová léčiva: karbamazepin, gabapentin, pregabalin
- antidepresiva: amitriptylin, vanlafaxin, duloxetin

➤ Nádorová bolest

- kortikoidní hormony (dexametazon) – zmírňují edémzvyšující bolest při metastázách v CNS
- bisfosfonáty (clodronat) – tlumí odbourávání kostí, při metastázách v kostech
- psychofarmaka – neuroleptika, anxiolytika

➤ Spasmy kosterních svalů

- myorelaxancia (tolperison, tetrazepam)

➤ Spasmy hladkých svalů

- spasmolytika (butylskopolamin)

➤ Migrény

- triptany (sumatriptan) – průlom v léčbě migrén

➤ Kofein, guaifenesin

Vyšetřovací metody

Odběr BM

- moč (50 ml)
- žaludeční obsah (min. 50 ml)
- krev (min. 8 ml)

Imunochemické metody:

- terapeutické monitorování hladin léčiv – TDM : dovolují rychlý klinický zásah
- diferenciální diagnostika akutních intoxikací
 - ✓ paracetamol – hepatotoxicita s dlouhou latencí, poškození lze odhadnout v prvních 12 hod po dávce
 - ✓ digoxin – kardiotoxicita
 - ✓ theofylin – astmatické onemocnění
 - ✓ carbamazepin, fenobarbital aj.– náhodné či úmyslné požití
- *diferenciální diagnostika pro skupinový záchyt léčiv a drog při akutních intoxikacích a toxikománii*
 - ❖ tricyklická antidepresiva
 - ❖ barbituráty
 - ❖ benzodiazepiny
 - ❖ kanabinoidy
 - ❖ budivé aminy
 - ❖ opiáty
 - ❖ kokain

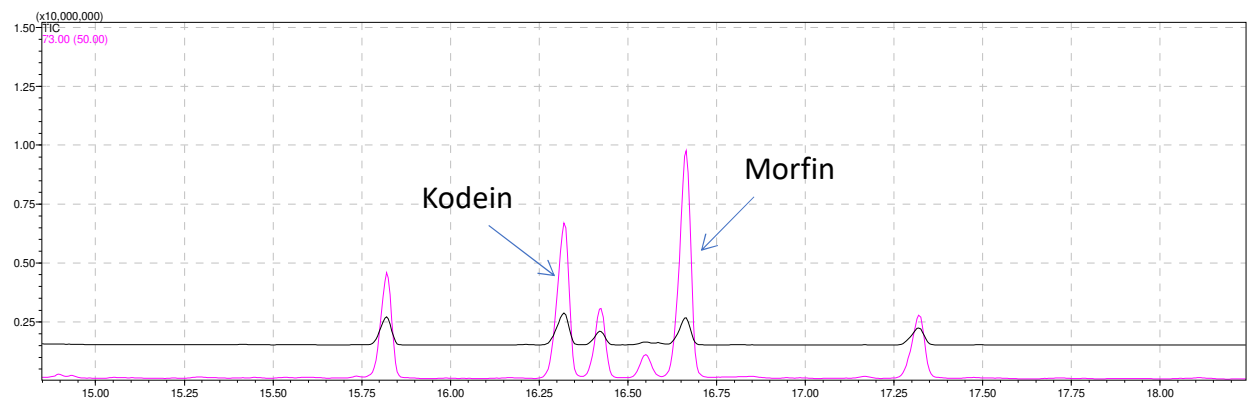
Výhody imunochemického vyšetření

- Rychlosti
- Snadné technické obsluhy
- Materiálová nenáročnost
- Záchyt i velmi nízkých koncentrací – citlivost
- Skupinový záchyt určité skupiny NL

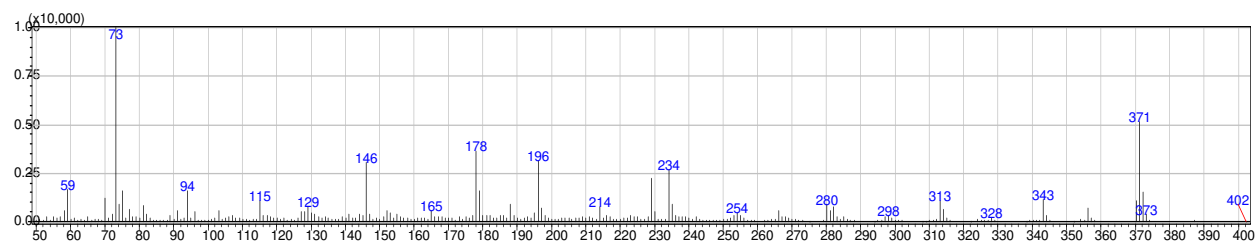


Chromatografie (plynová, kapalinová)

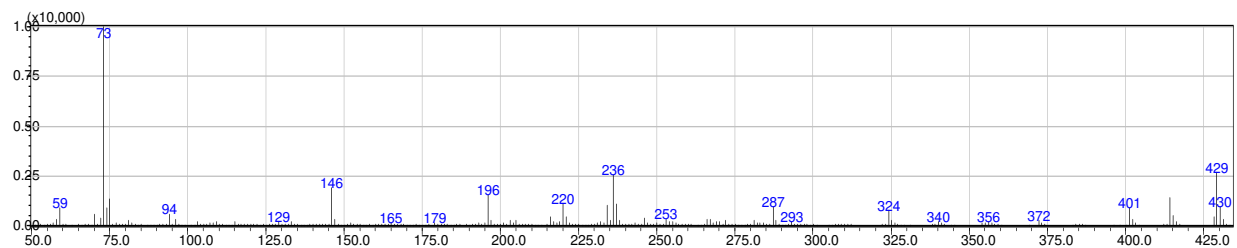
- separační metoda, při které se oddělují (separují) složky obsažené ve vzorku
- vzorek se vnáší mezi dvě vzájemně nemísitelné fáze
 - stacionární fáze je nepohyblivá (ukotvená na stěnách kolony)
 - mobilní fáze je pohyblivá (plyn, kapalina)
- pohybem mobilní fáze přes stacionární fázi je vzorek unášen. Složky vzorku jsou na základě svých chemických vlastností zachytávány na stacionární fázi, a proto se při pohybu zdržují. Čím silněji jsou složky vzorku ke stacionární fázi poutány, tím později se eluují z kolony.



GC-MS, chromatograf izolace opioidů z moče pacienta



MS spectrum kodeinu



MS spectrum morfinu