



LÉČBA AKUTNÍ BOLESTI Z POHLEDU NÚ NSA ANEB JAK SE ROZHODNOUT

MUDr. Bohumil Skála, PhD
LF UK Hradec Králové, SVL ČLS JEP
MUDr. Petr Herle
IPVZ Praha, SVL ČLS JEP





BOLEST

- Homér:** bolest je způsobena šípy, které vystřelují bohové
- Aristoteles:** bolest je stav duše
- Platon:** bolest vzniká uvnitř těla
- Descartes:** bolest vzniká taháním za vzdušné trubice, které ústí do komorového systému mozku





BOLEST

je nepříjemná smyslová a emoční zkušenost spojená se skutečným nebo možným poškozením tkáně nebo zkušenost popisovaná pojmy, které se pro takové poškození užívají

**Mezinárodní asociace pro výzkum
bolesti**





- Deklarace EFIC (European Federation of IASP Chapters) o chronické bolesti (CHB) jako důležitém problému zdravotnictví a samostatném onemocnění ve vlastním slova smyslu:
- *„Bolest je důležitý zdravotnický problém v Evropě. Akutní bolest může být považována za symptom onemocnění či úrazu, chronická a opakující se bolest je specifickým zdravotnickým problémem, je samostatným onemocněním.“*





RECEPTORY

- C polymodální nociceptory
 - **pálivé senzace**
- A δ nociceptory
 - **ostrá bolest**
- C zánětlivé nociceptory
 - **pouze při zánětu**





MEDIÁTORY

- serotonin 5-HT
- enkephaline EK
- gamaaminobutyric acid GABA
- noradrenaline NA
- neurotensin NT
- excitatory aminoacids EA
- substance P SP
- calcitonin gene-related peptide CGRP
- vasoactive intestinal peptide VIP
- neuropeptide Y NPY
- neurokinin A NKA
- calcitonin receptor-like receptor 1 (CRLR1)





POZNATKY, KTERÉ STUDIUM MECHANISMŮ BOLESTI PŘINESLO

1. **Receptory**
Specializované pro detekci bolestivých podnětů
2. **Aferentní síť**
Informace z těchto receptorů je zpracována a přenášena neurony, které tvoří specializovanou síť aferentního systému
3. **Descendentní vliv**
Ascendentně probíhající informace o bolesti je modulována descendentní aktivitou, která vychází s vyšších center.
4. **Mediátory**
V přenosu informace mezi neurony a jejich descendentní modulaci se uplatňuje bohatá paleta chemických látek





CÍL LÉČBY BOLESTI

- Úleva od bolesti
- Léčba průvodních symptomů
 - Spánek
 - Nálada
- Funkční zlepšení





FARMAKOTERAPIE

- analgetika
- antidepressiva
- antikonvulziva





EFEKT PLACEBA

je zprostředkován endogenními opioidy jen tehdy, pokud byly dříve opakovaně aplikovány opiáty.

Mechanismus je nejasný

je-li aplikován bolestivý podnět na všechny čtyři končetiny a placebo mast na jednu ruku, je bolest vnímána méně pouze na této jedné ruce, tento efekt je tlumen naloxonem.





PLACEBO

složku anticipační (očekávání)

- očekávání aktivuje centrální opiodní mechanismy**

složka podmiňující

- placebo je podmíněný podnět a analgetikum (morfin) je nepodmíněný podnět.**





POMOCNÁ LÉČBA

1. Tricyklická antidepresiva

Inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Mají tedy hlavní efekt centrálně.

2. Neuroleptika

Samy o sobě analgetický efekt nemají, využívá se jejich sedativní efekt

3. Antiepileptika

Používaná pro neuropatickou bolest.

4. Anxiolytika

K léčbě anxiety a k relaxaci svalové.

5. Kortikosteroidy





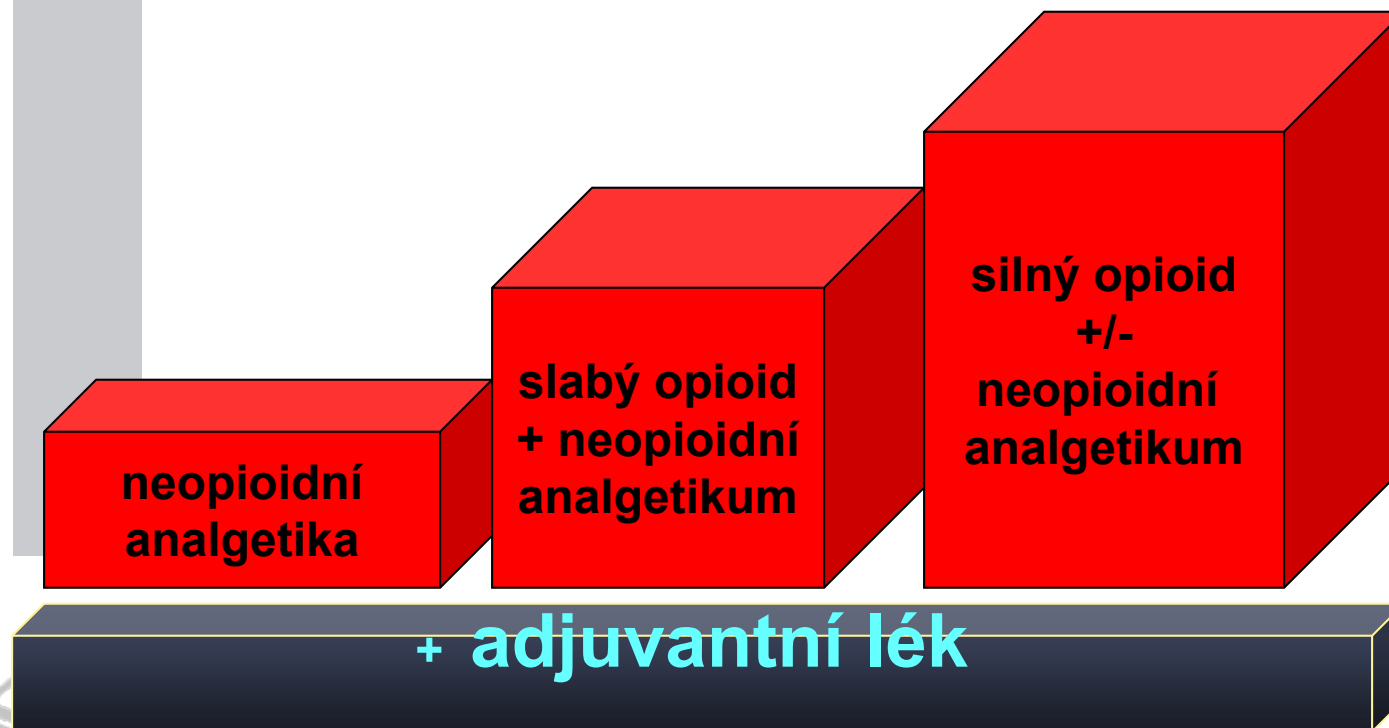
ANALGETICKÝ ŽEBŘÍČEK WHO

- 1. stupeň:** periferně působící analgetika
+/- adjuvantní terapie
- 2. stupeň:** slabý opioid
+/- neopioid
+/- adjuvantní terapie
- 3. stupeň:** silný opioid
+/- neopioid
+/- adjuvantní terapie





Obecné schéma farmakoterapie bolesti dle WHO :





IDEÁLNÍ ANALGETIKUM PRO PNP

- Efektivní a účinná analgezie
- Rychlý nástup účinku
- Dostatečná doba trvání analgezie
- Dobrá snášenlivost pacientem
- Jednoduché a spolehlivé použití
- Minimální vliv na kardiovaskulární a respirační systém
- Žádné či minimální alergizující účinky
- Absence návykových vlastností
- Minimální reakce s jinými farmaky
- Tlumení vegetativního nervového systému při zachované schopnosti reakce
- Výhodou je amnestický účinek
- Možnost antagonizace





- AIM
- <http://www.kardio-cz.cz/index.php?&desktop=clanky&action=view&id=213>
- pooperační bolest
- http://www.csarim.cz/RSystem/Soubory/2008/Bolest_CSARIM_130308.pdf
- dia neuropatie
- <http://www.diab.cz/modules/Standardy/diabneur.pdf>





- **revmatologie**
- http://www.vnitrnilekarstvi.cz/pdf/vl_08_01_15.pdf
- <http://www.revma.cz/crs/ra.htm>
- **Akutní bolesti v lumbosakrální oblasti**
- <http://www.czech-neuro.cz/index.php?act=detail&idTXT=16>
- **Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti**
- <http://www.czech-neuro.cz/index.php?act=menu&idcat=4>





- **dnavá artritida**
- <http://www.revma.cz/crs/lecbadny.htm>
- **Sy bolestivého ramene**
- <http://www.revma.cz/crs/bolramene.htm>
- **Akutní bolesti zad**
- www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r26z.rtf
- **Herpes zoster**
- www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r156.rtf





- **Bolesti břicha**

www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r078.rtf

- **Bolesti hlavy myoskeletálního původu**

www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r112.rtf

- **bolesti v krku**

www.cls.cz/dokumenty2/postupy/t299.rtf

- **Bolesti v kříži**

www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r085.rtf





- **Bolesti zad**
- www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r074.rtf
- **Fantomové bolesti**
- www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r036.rtf
- **Chronická bolest s výjimkou onkologické**
- www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r159.rtf
- **neuropatická boles**
- www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r046.rtf





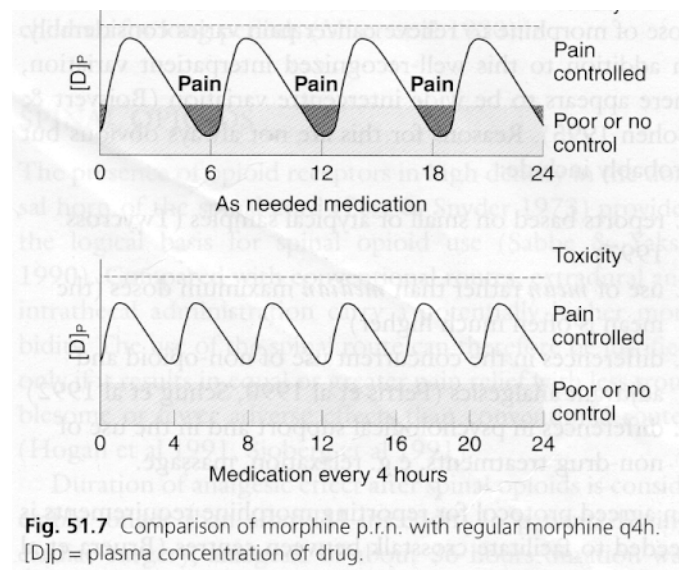
- **onkologická bolest**
- www.cls.cz/dokumenty2/postupy/t169.rtf
- www.cls.cz/dokumenty2/postupy/t037.rtf

- **NPB u dětí**
- www.cls.cz/dokumenty2/postupy/t256.rtf





ZÁSADY DÁVKOVÁNÍ U CHRONICKÉ BOLESTI



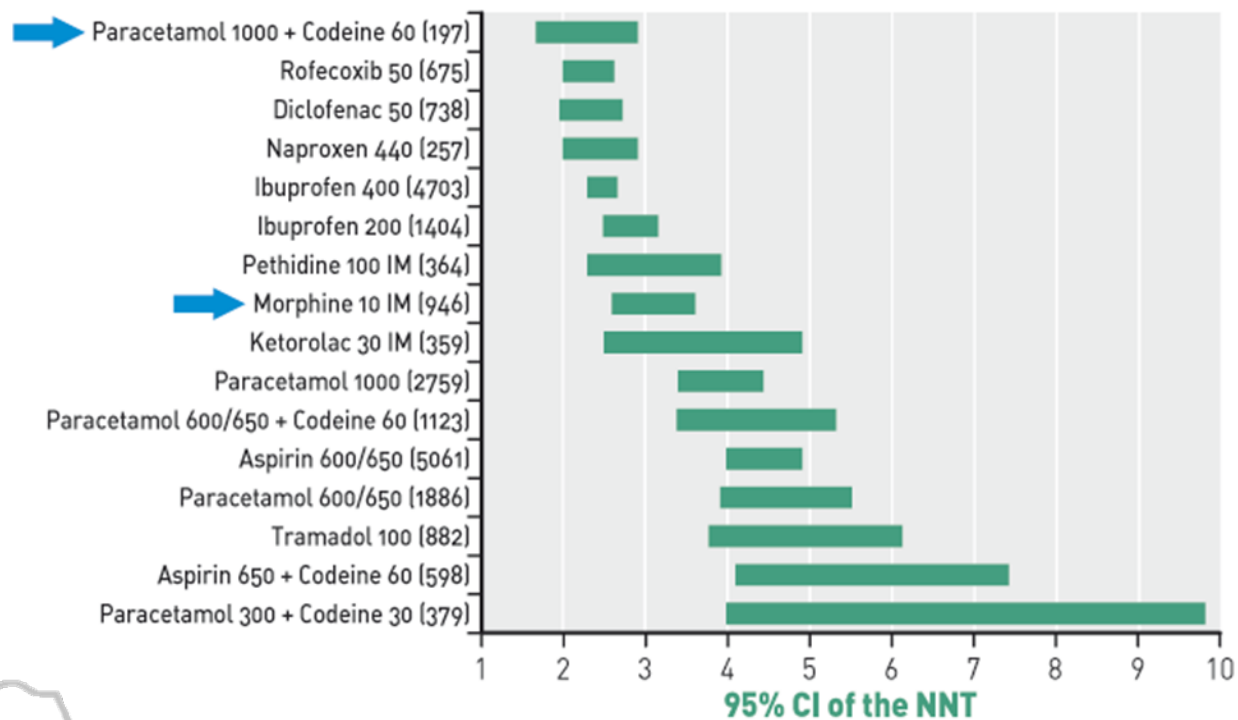
OXFORDSKÁ LIGA ANALGETIK



- Založena na metaanalýze kvalitních klinických studií
- Tvůrci: Nezávislá výzkumná skupina: více na www.ebandolier.com
- NNT = počet léčených pacientů, aby právě 1 z nich dosáhl více než 50 % úlevy
- (posuz. Např. VAS škálou)
- Čím nižší NNT, tím lepší a spolehlivější účinek



NNTs for some common analgesics in acute pain





- **Vzhledem k tomu, že NSA užívají spíše staří pacienti, je míra interakcí u jednotlivých NSA závažným rozhodovacím parametrem !**





NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:

- výskyt je přibližně 10 %
- rostou s věkem
- nejčastěji jsou **gastrointestinální**
- většina nežádoucích účinků vychází z mechanismu účinku – inhibicí syntézy PG





NSA A PG

- NSA zasahují na úrovni prostaglandin syntetázy, kterou částečně blokují. Sníží se tak tvorba endoperoxidů, následně i prostaglandinů. Toto vede k redukci projevů zánětu.
- Prostaglandin syntetázy (cyklooxygenázy) existují 2 formy:

COX 1:

- Tvořena v ledvinách, žaludeční sliznici a dalších. Má význam pro fyziologickou funkci těchto orgánů. Pokud je zablokována, poškodí se integrita orgánů

COX 2:

- Syntetizována především v místě zánětu. Indukce tvorby COX 2 je součástí obranného mechanismu těla proti zánětu.





NSA A PG

TEDY

COX1 – chceme blokovat minimálně či vůbec

COX2 – chceme blokovat mnohem více

- většina NSA inhibuje obě isoformy COX, ale v rozdílném poměru
- Ulcerogenicita (potenciál tvořit vřed v oblasti GIT) odpovídá poměru inhibice COX 1/COX 2





ROZDĚLENÍ NSA

- Obecně rozlišujeme 3 skupiny NSA:
- **NESELEKTIVNÍ** (*inhibují jak COX 1 tak i COX 2*):
diclofenac, ibuprofen, kyselina acetylsalicylová (KAS), ketoprofen, piroxikam
- **PREFERENČNÍ** (*inhibují více COX 2*):
nimesulid, meloxikam
- **SELEKTIVNÍ** (*inhibují zejména COX 2*):
celecoxib, valdecoxib, parecoxib





NSA A POMĚR BLOKOVÁNÍ ISOFOREM COX

NSA	Poměr COX2/COX 1
Nimesulid	0,06
Meloxicam	0,09
Diclofenac	0,7
Indometacin	60
Kyselina acetylsalicylová	166
Piroxikam	600
Celecoxib	0,003





JAKUŽITO ZE SELEKTIVITOU

Případ *rofecoxibu* :

- celosvětově stažený v 2004 pro zvýšený výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a dalších kardiovaskulárních komplikací
- ukazuje, že velmi vysoká inhibice COX 2 nemusí mít jen výhody





JAK JE TO ZE SELEKTIVITOU

Někteří začínají používat kromě pojmu selektivita i pojem SPECIFICITA.

- **SELEKTIVITA**: Udává poměr inhibice COX 2/COX 1 in vitro; případně používá ex-vivo (tedy izolované) buněčné kultury ke stanovení selektivity – například krev a další.





- **SPECIFICITA**: Naproti tomu hodnotí plné terapeutické hladiny in vivo a k tomu, aby látka byla označena za COX 2 specifickou je požadován klinicky průkaz naprostého neovlivnění funkce destiček (zprostředkovaného COX 1) a žádné klinicky relevantní účinky zprostředkované COX 1 na GIT (tedy žádné poškození sliznice).





JAK JE TO ZE SELEKTIVITOU

- Tyto aktivity jsou v praxi vedeny snahou svést do jedné skupiny neselektivní a preferenční NSA
- Skutečností však zůstává, že klinické studie prokazují signifikantní snížení GIT nežádoucích účinků po preferenčních NSA (nimesulid, meloxicam) v porovnání se selektivními (coxiby)





PROBLÉMY KLASICKÝCH NSA

Piroxikam (k celkovému užití):

- vyšší GI rizika než ostatní NSA
- vyšší riziko kožních reakcí
- život ohrožující bulózní reakce
- lékaři léčící své pacienty přípravky s obsahem piroxikamu, by měli při nejbližší návštěvě nahradit tento přípravek jiným NSA
- lékaři s jinou odborností než REV nemají tyto přípravky předepisovat





PROBLÉMY KLASICKÝCH NSA

- Pozn: pikantní je, že piroxikam betadexum – Flamexin byl kdysi ohodnocen Nobelovou cenou a dnes je v podstatě zakazován.....





PROBLÉMY KLASICKÝCH NSA

- **Ketoprofen (k celkovému užití):**
- **zvýšené riziko závažných GI NÚ při vyšších dávkách jak 200mg/den**
- **Vyšší dávky nelze doporučit !**





PREFERENČNÍ NSA

- *Z těchto pohledů se ukazuje, že **preferenční NSA jsou pravděpodobně výhodnější než selektivní NSA a než klasická NSA***





NIMESULID

- **antiflogistikum, analgetikum, antipyretikum**
- **v Evropě velmi oblíbená molekula**
- **rychlý nástup účinku**
- **signifikantně zlepšuje GIT snášenlivost oproti ostatním NSA**
- **KV riziko srovnatelné s rizikem neselektivních NSA**
- **asi nejvíce prověřovaná a prověřená NSA molekula**





NIMESULID – HEPATOXICITA ??

VŠECHNA NSA JSOU HEPATOTOXICKÁ

INCIDENCE HOSPITALIZACÍ PRO HEPATOPATIE MEZI SOUČASNÝMI UŽIVATELI NSA¹

NSA	PŘÍPADY NA 100 000 PACIENTOROKŮ	RIZIKO
nimesulid	35,2	1,9 (1,1–3,3)
diclofenac	39,2	2,1 (1,2–3,8)
piroxikam	22,7	1,2 (0,5–3,1)
ketoprofen	25,2	1,4 (0,6–3,4)
ketorolac	66,8	3,7 (1,3–10)
naproxen	25,5	1,4 (0,3–5,7)
ibuprofen	44,6	2,4 (0,6–10)
celecoxib	15,1	0,8 (0,1–6,6)





○ ZÁVĚR:

- všechny EMEA rozhodnutí zatím vždy ve prospěch nimesulidu
- poměr benefit /risk je **výhodný**
- **diclofenac a ibuprofen (volně prodejný lék!) mají větší riziko hepatopatie než nimesulid**





MELOXIKAM

- **signifikantně zlepšuje GIT snášenlivost oproti ostatním NSA**
- **KV riziko srovnatelné s rizikem neselektivních NSA**
- **lékové interakce nejsou významné**
- **antiflogistický „specialista“**
- **není prokázané zvyšování účinnosti warfarinu při užívání meloxikamu**



- *Meloxicam má mnoho studií k warfarinu, v podstatě i nimesulid lze doporučit k warfarinu (existují prokazatelné studie !! Ale je jich méně než k meloxicamu)*





Řešení NSA gastropatie

ČÁSTEČNÉ:

- preferenční inhibitory COX-2 (nimesulid, meloxicam)
- NSA (nižší dávka) + tramadol

TÉMĚŘ ÚPLNÉ:

- koxiby
- NSA + IPP

ÚPLNÉ:

- paracetamol, opioidy, kombinace
- lokální aplikace NSA
- metamizol, propyfenazon, kombinace



PARACETAMOL (ACETAMINOFEN)

- Analgetická dávka = 1g (2 tbl Paralenu)

- Min. interval mezi dávkami = 4 hodiny

(část paracetamolu se biotransformuje na vysoce reaktivní metabolit, který se inaktivuje vazbou na glutathion. Při podání vysokých dávek paracetamolu se vazebná kapacita glutathionů vyčerpá a může tak dojít k závažnému poškození jater až k úmrtí)

antidotum = acetylcystein = Broncholysin, event.methionin

Cave ! Nekombinovat s alkoholem!

- Maximální denní dávka = 4g

- Postrádá antiinflogistický efekt, neovlivňuje krevní srážlivost, nepoškozuje žaludeční sliznici





ANALGETIKA V KAPKÁCH

látka	přepočet	max. denní dávka
metamizol	1 kapka = 20 mg	4 x 40 kapek
tramadol	1 kapka = 2,5 mg	4 x 60 kapek
morfin	Závisí na koncentraci magistraliter roztoku	

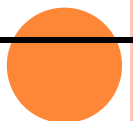




PŘÍKLAD ROTACE

(Z DŮVODŮ SEDACE A NAUZEY)

Dávka původního opioidu	MST Continus 400 mg / den p.o.
Ekvianalgetická dávka alternativního opioidu	Oxycontin 200 mg / den p.o.
Redukce dávky alternativního opioidu o 20 - 30 %	Oxycontin 160 mg / den p.o.
Stanovení dávky a dávkovacího intervalu alternativního opioidu	Oxycontin 80 mg po 12 hod., p.o.





JAK POSTUPOVAT PŘI ZMĚNĚ APLIKAČNÍ FORMY MORFINU?

p.o.	⇒	p.r.	1 : 1
p.o.	⇒	s.c.	2 - 3 : 1
p.o.	⇒	i.v.	3 : 1
s.c.	⇒	i.v.	1,5 : 1

- podáváme neredukovanou ekvianalgetickou dávku
- perorální lékové formy IR a SR jsou ekvianalgetické, ale mají jinou dobu nástupu a trvání účinku





PŘÍKLAD ZMĚNY APLIKAČNÍ FORMY MORFINU

Původní dávka morfinu s.c.	60 mg / 24 hod. kontinuálně
Ekvianalgetická dávka morfinu p.o.	180 mg / 24 hod.
Stanovení dávky a dávkovacího intervalu morfinu p.o. (prakticky)	MST Continus 90 mg po 12 hod.





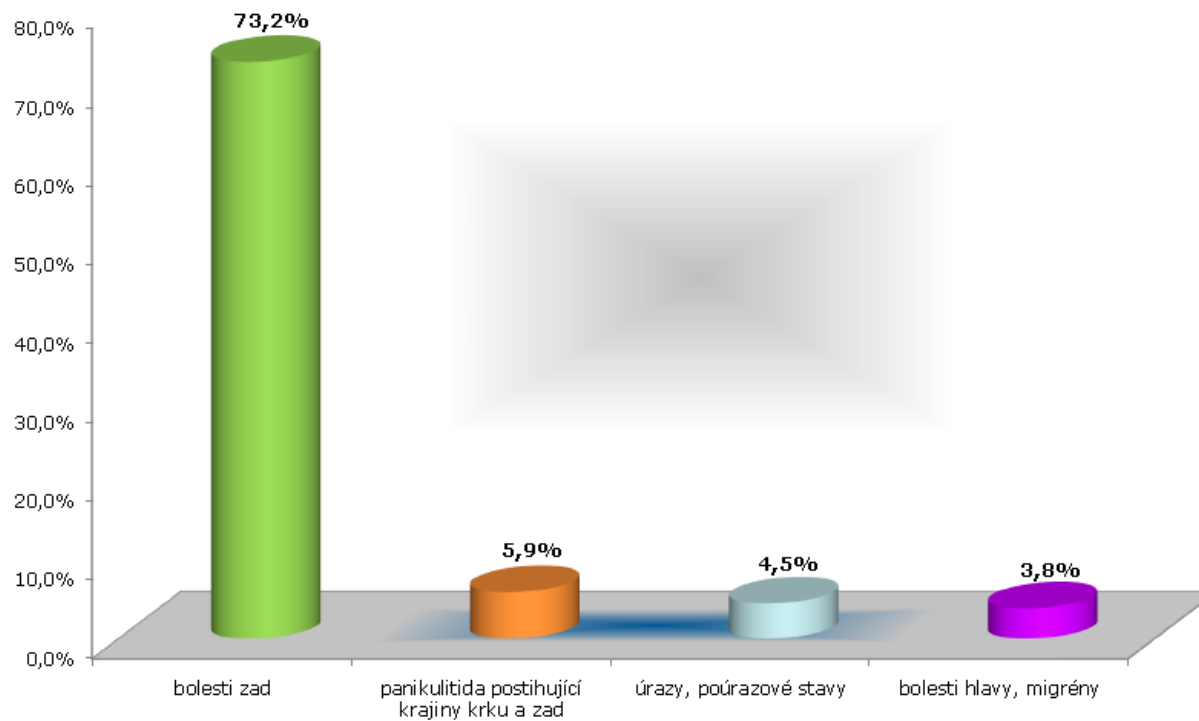
- **Mefenoxalon : Dimexol, Dorsiflex**
- **Tolperison : Mydocalm**
- **Tetrazepam : Myolastan**
- **Metamizol : Algifen, Novalgin**
- **Orfenadrin : Neodolpasse inf. Sol. Infusní roztok s diclofenacem, nehradí VZP, kategorie N, nutno žádat revizního lékaře o povolení úhrady**
- **Klonazepam : Rivotril**
- **Karbamazepin- Biston, Tegretol, Timonil – ret.formy**
- **Piritramid – Dipidolor inj.sol.**
- **IR forma – rychle se uvolňující forma – Sevredol**
- **SR forma – pomalu se uvolňující**





Ot. 4: Nejčastější diagnóza v mé ordinaci, která je provázena akutní nenádorovou bolestí. (nejčastěji uváděné diagnózy)

(% báze - celý vzorek)
Ntot = 1122



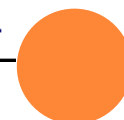
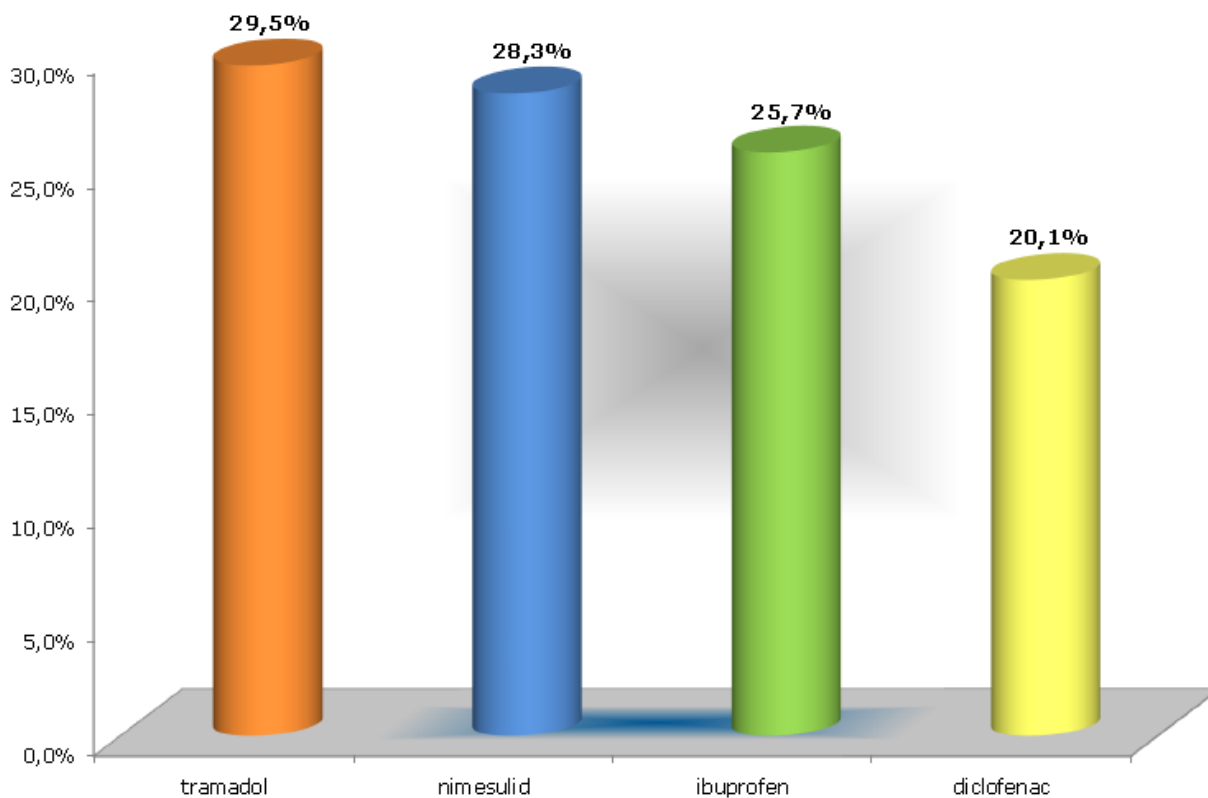
Společnost všeobecného lékařství - Doporučená postupy pro farmakoterapii bolesti

Cegedim CZ, Cegedim Strategic Data 2007



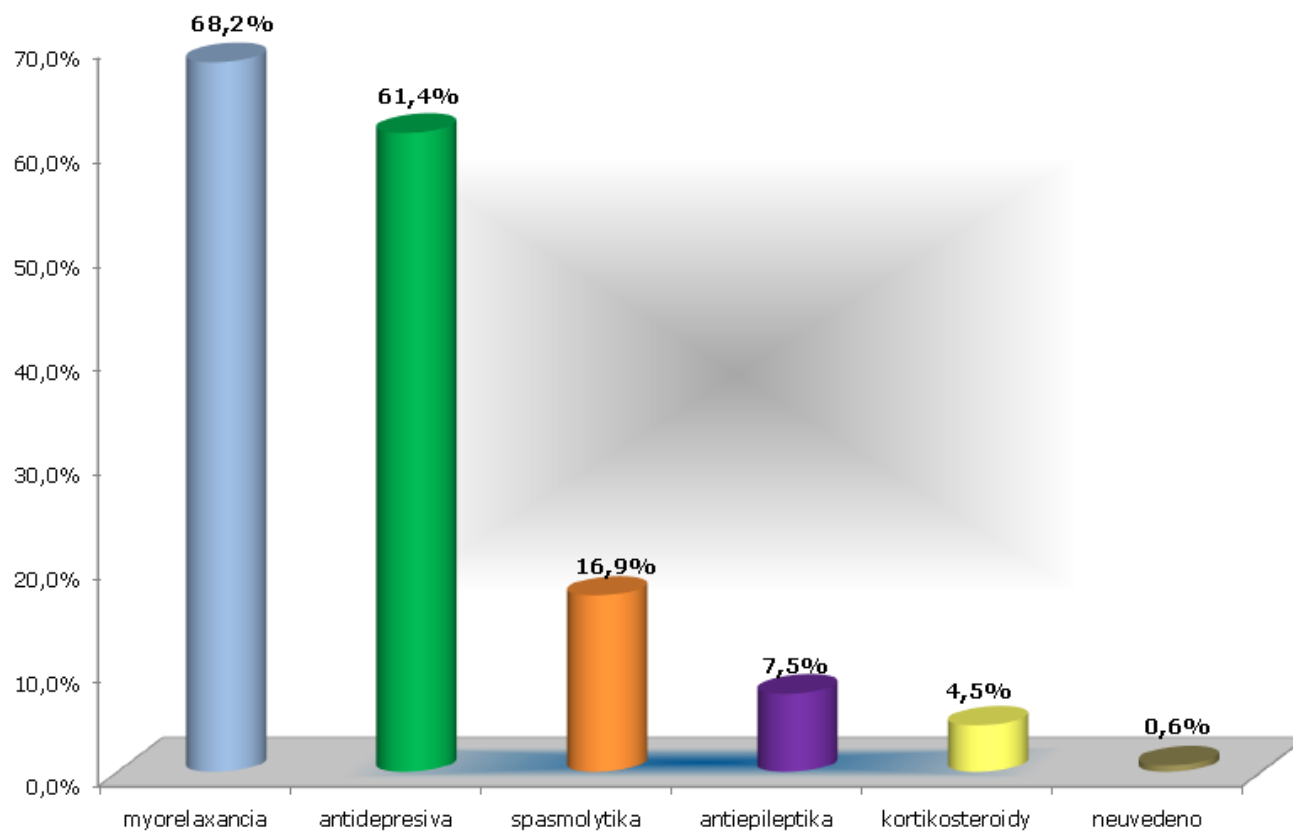
Ot. 16A: Moje zkušenost - preparát (genericky), který je neúčinnější v léčbě akutní bolesti. (nejčastěji uvedené)

(% báze - celý vzorek)
Ntot = 1122



Ot. 17: Ze skupiny adjuvantních koanalgetik používám nejčastěji:
(nejčastěji uvedené)

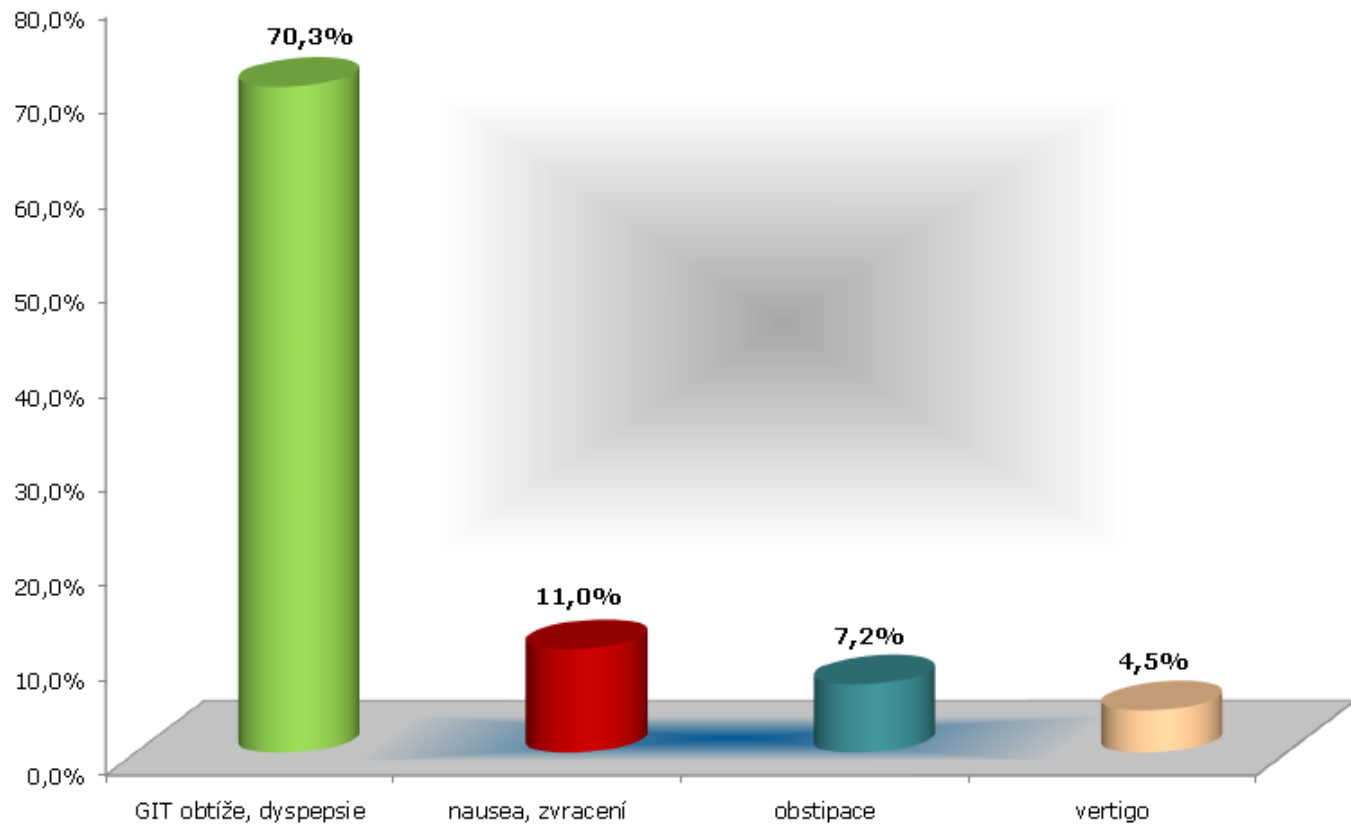
(% báze – celý vzorek)
Ntot = 1122





Ot. 18: Nejčastější nežádoucí účinek u mých pacientů léčených pro bolest.
(nejčastěji uvedené)

(% báze - celý vzorek)
Ntot = 1122

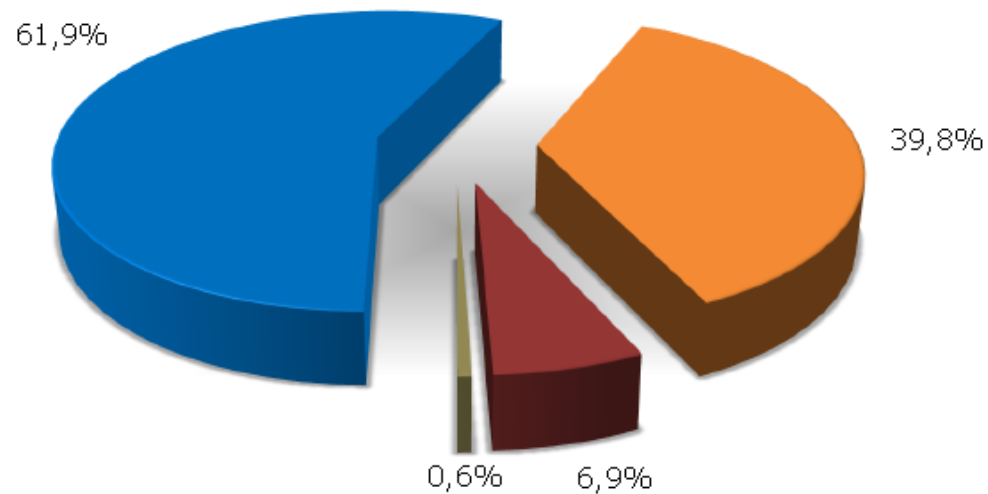




Ot. 19: O užívání volně prodejných analgetik mimo doporučenou léčbu:

(% báze – celý vzorek)

Ntot = 1122



■ aktivně se ptám pacienta

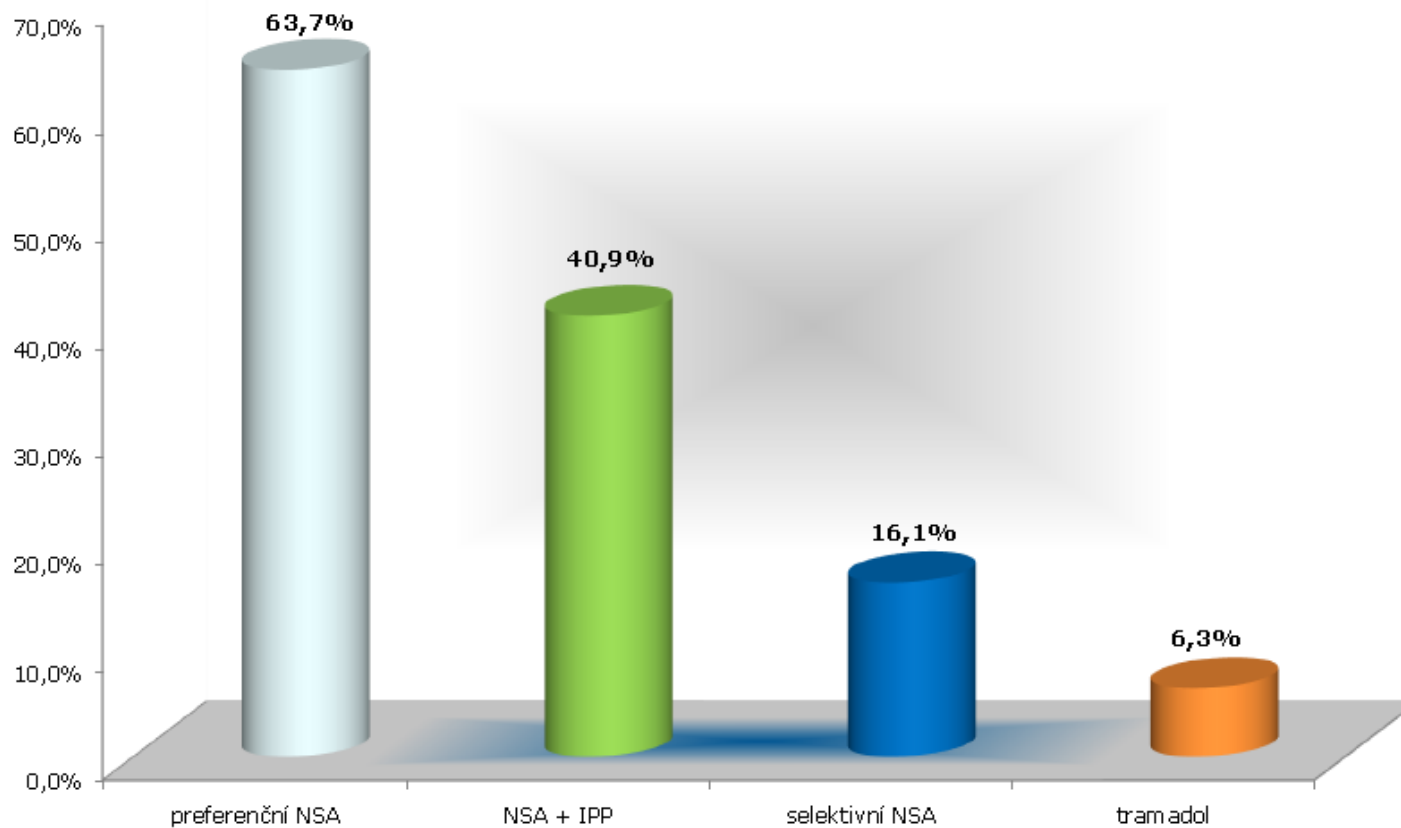
■ jsem informován pacientem

■ nejsem informován

■ neuvedeno

Ot. 20: U pacientů s rizikem gastropatie volím pro léčbu bolesti:

(% báze – celý vzorek)
Ntot = 1122





DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST