

# Analgetiká, koanalgetiká

(pohľad anestéziológa)

Jana Šimonová

Základom liečby akútnej bolesti aj chronickej bolesti je farmakoterapia.

Lieky používané v liečbe akútnej i chronickej bolesti môžeme rozdeliť na **analgetiká** a tzv. **adjuvantné** lieky.

**Analgetiká** možno podľa rozdielneho mechanizmu účinku rozdeliť na **neopioidné** (nesteroidné antiflogistiká, metamizol a paracetamol) a **opioidné** analgetiká.

## 1 Nesteroidné antiflogistiká (NSA)

Mechanizmus účinku týchto liekov spočíva v inhibícii enzýmov cyklooxygenázy (COX) a lipooxygenázy, čo sú enzýmy viazané na bunkovú membránu a katalyzujú tvorbu prostaglandínov, leukotriénov, lipoxánov a tromboxánov z kyseliny arachidónovej prakticky v bunkách akéhokoľvek tkaniva. Tieto produkty štiepenia kyseliny arachidónovej majú široké pôsobenie v procese vzniku, ale i vnímania bolesti. Facilitujú depolarizáciu ganglií zadných rohov miechy, aktivujú NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptory a podobne. Antinociceptívny efekt nesteroidných protizápalových liekov (NSA) však zahŕňa aj centrálnu zložku, založenú na ovplyvnení syntézy oxidu dusnatého (NO), ovplyvňujú aj NMDA a iné receptory. Zvýšená hladina prostanooidov moduluje tiež aktivitu mnohých receptorov a iónových kanálov dôležitých v procesoch vzniku, šírenia i vnímania bolestivých podnetov.

Cyklooxygenáza (COX) existuje v troch izoformách; COX-1 je konštitutívne produkovaná v trombocytoch a viacerých orgánoch a tvorí prostaglandíny (Pg) s viacerými fyziologickými (orgánoprotektívnymi) funkciami. Druhá izoforma – COX-2 je indukovateľným izoenzýmom, ktorého aktivita sa mnohonásobne zvyšuje vplyvom prozápalových mediátorov (interleukíny, TNF $\alpha$ ) – teda v takých podmienkach, akými sú zápal, mechanické poškodenie tkanív a podobné. Tvorí teda prostaglandíny zodpovedné za také klinické prejavy, akými sú horúčka a bolesť. V roku 2002 bola definitívne potvrdená existencia ďalšej izoformy COX – COX-3 (štiepny variant COX-1), ktorá je u človeka aktívna v mozgovom (a srdcovom) tkanive – kde sa okrem iného predpokladá jej úloha pri sprostredkovaní centrálneho účinku NSA – antipyretický efekt.

V mieche sú konštitutívne prítomné obidve izoformy COX (v telesných tkanivách dominuje COX-1). Inhibícia COX-2 je hlavnou cestou centrálneho analgetického účinku neopioidných analgetík. Na generovaní zápalovej bolesti, akou je i pooperačná a poúrazová bolesť sa uplatňuje aj COX-1.

Na základe selektivity analgetík k jednotlivým izoenzýmom COX boli NSA rozdelené do troch kategórií.

1. COX-1 selektívne: kyselina acetylsalicylová (v nízkej dávke)
2. Neselektívne inhibítory: ibuprofén, piroxikam, lornoxikam, indometacín, ketoprofén, flurbiprofén, naproxen
3. Preferenčné inhibítory COX-2: nimesulid, meloxicam, aceklofenak
4. COX-2 selektívne inhibítory: koxiby.

Zdalo by sa, že ideálne NSA by malo inhibovať selektívne COX-2, ktorej aktivita sa mnohonásobne zvýši v podmienkach akéhokoľvek poškodenia tkanív. Háčik je však v tom, že COX-2 je predsa len konštitutívne prítomná v niektorých dôležitých orgánoch a prostredníctvom syntézy Pg v nich tiež zabezpečuje ich dôležité fyziologické funkcie - napríklad v obličkách - adekvátny prietok krvi, v maternici - ovulácia a nidácia vajíčka, kosť - kostná rezorpcia, semenníky - spermatogenéza. Teda aj selektívne COX-2 inhibítory pôsobia napr. nefrotoxicke (rovnako ako neselektívne inhibítory) zhoršovaním renálneho prietoku. Ďalším rizikom používania selektívnych COX-2 inhibítorov sú kardiovaskulárne riziká vyplývajúce z prevahy protromboticky pôsobiacich postanooidov tvorených neblokovanou COX-1.

Ďalším (pre prax menej dôležitým) kritériom môže byť delenie podľa **chemického zloženia**:

1. Deriváty karboxylových kyselín – kys. salicylovej, acetooctovej, antranilovej, propiónovej.
2. Deriváty enolových kyselín – pyrazolóny a oxikamy.
3. Neutrálne NSA – alkalóny, sulfónamidy, benzénsulfonamidy, metylsulfóny.

Podľa **plazmatického eliminačného polčasu** môžeme deliť NSA na:

1. NSA s krátkym plazmatickým polčasom (do 4 hodín) – aspirín, diklofenak, ibuprofén, ketoprofén, flurbiprofén, tiaprofén.
2. NSA so stredne dlhým plazmatickým polčasom (4 - 12 hodín) – naproxén, nimesulid, indometacín, celekoxib, valdecoxib.
3. NSA s dlhým plazmatickým polčasom (viac ako 12 hodín) – fenylobutazón, nabumetón, piroxicam, meloxicam, rofekoxib, etorikoxib.

Dôvodom použitia NSA je predovšetkým ich **antiflogistický** účinok, s ktorým sú priamo spojené účinky **analgetické** a **antiedematózne**. Ďalej je to účinok **antipyretický**, **antibradykinínový**, **lyzozómy stabilizujúci**, **aktiváciu neutrofilov inhibujúci** a ďalšie priaznivé účinky. Tieto účinky sú od dávky závislé a s ich dosiahnutím pri aplikácii NSA nebýva problém. Problémom je pomerne rozsiahle spektrum nežiaducich účinkov – najmä u vybraných skupín pacientov.

### 1.1 Najčastejšie nežiaduce účinky NSA

**Gastrointestinálne:** erózie a vredové lézie horného GITu a ich komplikácie – najmä COX-1 a neselektívne inhibítory, hepatopatie. Medzi najzávažnejšie rizikové faktory patria: anamnéza vredového ochorenia, vek nad 65 rokov, vysoké dávky NSA, súčasné užívanie kortikosteroidov, antikoagulancií a antiagregancií, infekcia *Helicobacter pylori*, diabetes mellitus, alkoholizmus, nikotinizmus, prítomnosť srdcového zlyhania a iné. Z tohto pohľadu sú najbezpečnejšie koxiby, z neselektívnych inhibítorov patrí medzi najbezpečnejšie ibuprofén do dennej dávky 1200 mg. Toxicita sa zvyšuje v poradí: aspirín, diklofenak, naproxén, indometacín, piroxicam a ketoprofén. Opatreniami pre zníženie gastrotoxicity môžu byť včasné zaradenie inhibítorov protónovej pumpy resp. antacid do liečby, voľba vhodnej galenickej formy – enterosolventné, acidorezistentné, mikropeletové alebo retardované formy, z ktorých sa účinná látka vstrebáva až v tenkom čreve. Effervescentné formy okrem iného uvoľňovaním CO<sub>2</sub> zvyšujú prekrvenie sliznice žalúdka, čím sa urýchľuje nielen vstrebávanie, ale aj nástup účinku. Je však potrebné zdôrazniť, že stupeň poškodenia GIT závisí najmä od plazmatickej hladiny NSA v plazme, **ide teda o systémový efekt**, a gastrotoxicita sa môže prejaviť **aj po parente-rálnom a rektálnom podaní NSA**.

**Renálne:** zmenou intrarenálneho prietoku krvi dôjde k poklesu glomerulovej filtrácie, k retencii vody, k opuchom a hypertenzii. COX-1 tvorí Pg podporujúce vazodilatáciu vas afferens – zvyšujú teda intrarenálny prietok krvi, COX-2 tvorí Pg, ktoré majú predovšetkým natriumuretický účinok v hrubom ascendentnom ramienku Henleho kľučky. Teda neselektívne NSA i koxiby blokovaním tvorby týchto prostaglandínov narúšajú renálne funkcie u 1 - 5 % pacientov a akcelerujú hypertenziu (priemerne o 4 - 6 mmHg).

**Hematologické:** poruchy zrážanlivosti krvi a krvácavé komplikácie, najmä so súčasným užívaním liekov narúšajúcich hemostázu.

**PFúčne:** tendencia k bronchospazmom.

**Kardiovaskulárne (KV):** zvýšené riziko trombotických komplikácií – najmä pri vysoko selektívnych COX-2 inhibítoroch, lebo zablokovaním COX-2 sa nebude tvoriť vazodilatačne pôsobiaci a agregáciu trombocytov blokujúci prostacyklín I<sub>2</sub>. Keďže COX-1 nebude zablokovaná, bude sa tvoriť vazokonstrikčne a agregáciu trombocytov potencujúci tromboxán A<sub>2</sub>. Zvýšené KV riziko hrozí najmä pri dlhodobom užívaní koxibov. Najlepší bezpečnostný profil u pacientov s významným KV rizikom majú nimesulid a ibuprofén do dávky 1200 mg/deň. Na zníženie KV rizika spojeného s užívaním NSA je vhodné: 1) prerušovať užívanie NSA, 2) užívať NSA s krátkym polčasom, 3) užívať NSA v nízkych dávkach. Ak pacient súčasne užíva aspirín, najvhodnejším NSA sa zdá byť naproxén, ak sa užije najskôr 2 hod po podaní

aspirínu.

### 1.2 Zásady podávania NSA v perioperačnom období

Podávanie NSA je vhodné pri všetkých typoch bolesti (nociceptívna i neuropatická). Podávajú sa pri liečbe slabej, stredne silnej i silnej (akútnej i chronickej) bolesti, kedy ich vhodne kombinujeme so slabými i silnými opioidmi. V perioperačnom období je možné využiť viaceré liekové formy NSA. Výhodné budú predovšetkým formy s rýchlym nástupom účinku. Najčastejšie používame parenterálnu aplikáciu – intravenóznou (či menej vhodnú intramuskulárnu) aplikáciu. Dostupné sú ketoprofén, lornoxikam, ibuprofén 400 mg/100 ml, ale i diklofenak, ktorý je dostupný samostatne, alebo vo fixnej kombinácii s orfenadrínom – pre liečbu myofasciálnych bolesti pohybového aparátu. Použiť môžeme i perorálne formy – najmä aplikačné formy s rýchlym uvoľňovaním, vstrebávaním a nástupom účinku; napr. ibuprofén vo forme mäkkej želatínovej kapsuly, ktorá sa ľahko rozpadá v žalúdočnej šťave a okamžite uvoľní ibuprofén rozpustený v roztoku, ktorý sa rýchlo absorbuje a dostatočná plazmatická koncentrácia účinnej látky sa dosiahne asi o 30 minút. Ešte rýchlejší nástup účinku má ibuprofén vo forme lyzínátu – 15 minút, čo je oproti 60 minútam u bežnej tablety ibuprofenu v liečbe akútnej – napr. pooperačnej bolesti iste výhodné. Aj u iných liečiv sa dá vhodnou úpravou zrýchliť nástup účinku – napríklad naproxén sodný vo forme filmom obalenej tablety, dexketoprofén trometamol, diklofenak v podobe granulátu.

Nie je vhodné kombinovať resp. súčasne podávať dve rôzne, systémovo podávané molekuly NSA, nakoľko analgetický účinok sa potenciovat' nebude, len sa zvýši riziko nežiaducich účinkov.

## 2 Paracetamol

Paracetamol je anilínový derivát s analgetickými a antipyretickými účinkami.

Je slabým inhibítorom COX-2, predpokladaný účinok inhibície COX-3 sa nepotvrdil ako klinicky relevantný. Analgetický účinok paracetamolu je centrálny – spočíva v aktivácii descendných serotonínových dráh. Prostredníctvom svojich aktívnych metabolitov (p-aminofenolu) pravdepodobne ovplyvňuje aj kanabinoídne receptory. Antipyretický efekt sa vysvetľuje inhibíciou COX-2 v hipokampe. Za antipyretickú považujeme dávku 0,5g.

### 2.1 Zásady aplikácie paracetamolu v perioperačnom období

Paracetamol je považovaný za najbezpečnejšie analgetikum, ak sa dodržia maximálne denné dávky. Analgetická dávka paracetamolu je 1,0 g. Pri krátkodobom podávaní je maximálna denná dávka 4g, pri dlhodobom podávaní je to dávka do 2 g denne. Vyššie dávky sú spojené s rizikom hepatotoxicity. Paracetamol prestupuje cez placentu a vylučuje sa do materského mlieka. Je bezpečné ho podávať deťom i seniorom.

Je indikovaný pre liečbu slabej a stredne silnej bolesti takmer všetkých patofyziologických typov – nociceptívnej (somatickej i viscerálnej), neuropatickej. Nakoľko nemá antiflogistický efekt, nie je vhodný pre liečbu bolesti zápalového pôvodu. Najrýchlejší nástup účinku je po parenterálnom podaní, najpomalšie sa vstrebáva po rektálnej aplikácii formou supozitórií.

Paracetamol je aj súčasťou rôznych kombinovaných preparátov. Je súčasťou fixnej kombinácie tramadol/paracetamol 37,5 mg/325 mg resp. 75 mg/625 mg. Taktiež je súčasťou fixnej kombinácie paracetamol/kodeín 500 mg/30 mg, resp. 325 mg/28 mg ako aj iných (viac-zložkových) kombinácií – s kofeínom, guajfenezínom, fempiverínom a pitofenónom. Spolu s týmito zložkami je efektívny i v liečbe viscerálnych bolesti, bolesti hlavy a podobne.

## 3 Metamizol

Je to pyrazolonový derivát, ktorý má analgetické, antipyretické a spazmolytické účinky. Je to prekurzor, ktorý sa v GIT spontánne rozpadá na 2 farmakologicky aktívne a 2 farmakologicky neaktívne metabolity, ktoré môžu ľahko prechádzať cez hematoencefalickú bariéru, kde dosahujú dostatočnú koncentráciu na uplatnenie analgetických účinkov, ktoré spočívajú v niekoľkých mechanizmoch:

- inhibícia COX – metamizol veľmi slabou neselektívne inhibuje COX-1 i COX-2, ale je to účinok v podmienkach zápalu klinicky nevýznamný, inhibuje pravdepodobne predovšetkým izoformu COX-3 v CNS, čím znižuje hladinu PgE<sub>2</sub> a tým i senzitivitu a excitabilitu nociceptorov na účinky mediátorov bolesti
- aktivácia endokanabinoidového systému – aktívne metabolity metamizolu sú agonistami kanabinoidných receptorov typu 1, ktoré sú súčasťou descendného antinociceptívneho systému
- aktiváciou endogénneho opioidného systému.

Antipyretický účinok metamizolu je odlišný od NSA. Je nezávislý od inhibície syntézy PgE<sub>2</sub> v hypotalame. Metamizol blokuje Pg-dependentné ako i Pg-nezávislé dráhy generovania horúčky indukované lipopolysacharidmi.

Spazmolytický účinok je spojený s inhibíciou uvoľňovania intracelulárneho vápnika v hladkej svalovine v dôsledku zníženej syntézy inozitolfosfátu.

### 3.1 Zásady podávania metamizolu v perioperačnom období

Metamizol je indikovaný v liečbe nociceptívnych viscerálnych bolestí brucha a hrudníka, ktoré sú spojené so spazmom dutých orgánov alebo ich distenziou. Dobro ovplyvní aj neuropatické – kontinuálne páľivé bolesti nádorovej i nenádorovej etiológie. Tiež je vhodný v liečbe nemigrenózných bolestí hlavy. Vhodne sa kombinuje s paracetamolom, NSA či opioidmi.

Dostupné sú viaceré liekové formy metamizolu – ampulky, kvapky i tabletky. Dávkovanie metamizolu je obvykle 1 - 2 500 mg tablety 3 - 4x denne (maximálna denná dávka je 4 000 mg). U detí sa môže podávať od 3 mesiacov (resp. od 5 kg hmotnosti) v dávke 8 - 16 mg/kg. Podávanie v gravidite je rizikové, v prvých 2 trimestroch len v nevyhnutnom prípade, v treťom trimestri je jeho použitie nevhodné pre riziko predčasného uzatvorenia ductus arteriosus). Po pôrode je jeho užívanie u dojčiacich matiek nevhodné – matka nesmie dojčiť minimálne 48 hodín po jeho požití.

Metamizol je tiež súčasťou analgeticko-spazmolytických kombinovaných prípravkov – metamizol/pitofenon/fenpiverín a tiež je kombinovaný s kodeínom a drotaverínom.

Metamizol patrí medzi bezpečné analgetiká. Najrizikovejším sa zdá byť jeho alergizujúci potenciál a riziko hypotenzie po rýchlom intravenóznom podaní. Naopak obavy zo vzniku agranulocytózy sa podľa výsledkov tzv. "Bostonskej štúdie" zdajú nadhodnotené – toto riziko je porovnateľné s inými analgetikami (0,6 - 1,2 prípadov na 1 milión užívateľov za týždeň).

## 4 Slabé opioidné analgetiká

Sú určené pre liečbu stredne silnej bolesti – buď samotné, alebo často v kombinácii s neopio- idnými analgetikami alebo adjuvanciami. Hlavnou spoločnou „farmakologickou“ charakteristikou slabých opioidov, ktorá ich odlišuje od silných opioidov je existencia maximálnej dennej dávky, ktorá je daná ich stropovým efektom. Po prekročení tejto dávky sa už teda nebude zvyšovať ich analgetický efekt, len sa prejavia nežiaduce účinky, resp. hoci sa analgetický efekt zlepší, intenzita nežiaducich účinkov sa zvýši na netolerovateľnú mieru. Medzi slabé opioidy patria: tramadol, kodeín a dihydrokodeín.

### Tramadol

Tramadol je slabé opioidné analgetikum s minimálne duálnym mechanizmom účinku na CNS, ale i ovplyvnením mnohých receptorových systémov. Pôsobí nasledovne:

- 40 % aktivity - ako parciálny agonista  $\mu$ -receptorov
- 60 % aktivity - ako nepriamy  $\alpha_2$ -agonista a inhibítor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu (čo ho robí vhodným i pre liečbu neuropatickej bolesti).

Pôsobí tiež ako antagonist NMDA receptorov, antagonist 5-HT<sub>2C</sub> receptorov, antagonist nikotínových a muskarínových M1 a M2 receptorov. Hoci je blokáda spätného vychytávania serotonínu oveľa slabšia ako u klasických antidepresív (teda tramadol nemá klinicky významný antidepresívny/anxiolytický efekt), nie je vhodné kombinovať ho s inhibítormi monoaminoxidázy, pre riziko vzniku serotonínerného syndrómu.

Ide o syntetický opioid štrukturálne podobný kodeínu. Jeho sila sa stanovila na 1/10 až 1/6 morfinu. Má výbornú biologickú dostupnosť 70 - 100 %, preto je vhodný pre perorálne podávanie. Metabolizuje sa v pečeni prostredníctvom cytochrómu P450 na analgeticky aktívny metabolit desmetyltramadol. Prechádza hematoencefalickou bariérou a placentou, ale do materského mlieka prechádza len minimálne. Napriek tomu gravidné a dojčiacie ženy by nemali tramadol užívať.

V pooperačnej analgézií využívame širokú paletu aplikačných foriem, najmä parenterálnu aplikáciu tramadolu, pričom analgetický efekt je po i.m. aj i.v. podaní približne rovnaký, rozdiel je v nástupe účinku – po i.m. aplikácii 45 minút, po i.v. podaní okolo 20 minút. Pri prechode na perorálnu formu je pomer dávkovania 1 : 3 – teda perorálna dávka je trojnásobná oproti parenterálnej. Ďalšou výhodnou aplikáciou sú kvapky, kde 1 kvapka obsahuje 2,5 mg tramadolu. Pri veľkoobjemových kvapkách s pumpičkou 1 stlačenie (1vstrek) obsahuje 4 kvapky, teda 10 mg tramadolu. Nástup účinku perorálnej formy je do 30 minút a analgetický efekt pretrváva 3 - 6 hodín. U dialyzovaných pacientov je dôležité zdôrazniť, že iba 7 % tramadolu sa oddialyzuje, preto nie je potrebné meniť dávku – maximálna odporúčaná denná dávka je u dialyzovaných pacientov 200 mg.

Tramadol má antitusický účinok, ale na rozdiel od morfinu netlmí dýchanie. Výrazne nemení ani gastrointestinálnu motilitu a účinok na kardiovaskulárny systém je slabý.

Tramadol je súčasťou kombinovaných preparátov spolu s paracetamolom.

Dávkovanie tramadolu: Jednotlivá dávka je približne 50 - 100 mg v 4 - 6 hodinových intervaloch. Podľa intenzity bolesti trvá účinok tejto dávky 4 - 8 hodín. Ak sa v priebehu 30 - 60 minút neprejaví dostatočný analgetický účinok, podáme ďalšiu jednotlivú dávku 50 mg tramadolu. Ďalšie dávky sa potom opakujú v intervale 4 - 6 hodín do maximálnej dennej dávky 400 mg. Na pracoviskách intenzívnej medicíny sa môže použiť kontinuálna i.v. aplikácia 200 - 400 mg tramadolu/deň. U detí sa tramadol dávkuje 1 - 2 mg/kg, resp. denná dávka 4 - 8 mg/kg sa rozdelí do 3 - 4 dávok.

### **Dihydrokodeín**

Je to semisyntetický analóg kodeínu - teda opioidné analgetikum aj s dobrým antitusickým a miernym anxiolytickým účinkom, s prednostnou afinitou k  $\mu$ -opioidným receptorom, menej k  $\delta$ -receptorom a najnižšou afinitou ku  $\kappa$ -receptorom. Je analgeticky potentnejší ako kodeín, ale slabší ako morfín. Podobne ako kodeín sa v pečeni metabolizuje na morfín. Priamo pôsobí na periférne opioidné receptory v GIT – môže teda spôsobovať nechutenstvo a zápchu. Na Slovensku sú dostupné len tablety s predĺženým uvoľňovaním, takže je vhodný len na liečbu chronickej bolesti.

### **Kodeín**

Pre jeho dominantný antitusický efekt sa v liečbe bolesti využíva len vo forme kombinovaných analgetických tabliet – napríklad s paracetamolom, NSA, kofeínom alebo aspirínom. Najbežnejšou je fixná kombinácia 500 mg paracetamolu + 30 mg kodeínu – najmä pre bolesť stredne silnej intenzity. Maximálna denná dávka kodeínu je 240 mg.

## **5 Silné opioidné analgetiká**

Sú to lieky pôsobiace na opioidné receptory (predovšetkým v CNS) väzbou na presynapticky uložené opioidné receptory:

- kappa – s následným uzatvorením presynaptických  $\text{Ca}^{2+}$  kanálov – čím sa zníži uvoľnenie tzv. excitačných neurotransmiterov (glutamát, substancia P a ďalšie)
- $\mu$ , delta – inhibíciu  $\text{Na}^+$  kanálov a následne i zvýšenou vodivosťou  $\text{K}^+$  kanálov a hyperpolarizáciou postsynaptických neurónov.

Aj keď každý opioid účinkuje na všetkých receptoroch súčasne (dokonca na niektorých agonisticky a na iných antagonisticky), jednotlivé opioidy sa líšia svojou afinitou a vnútornou aktivitou k jednotlivým opioidným receptorom (na niektorom receptore je možný aj subklinický účinok), čo sa prejaví rozdielnym analgetickým účinkom ako i rôznou intenzitou nežiaducich účinkov. Pre analgetický účinok sú dôležité najmä receptory  $\mu$  ( $\mu_1$ ), kappa

a delta (čiastočne i sigma – moduláciou spinálnej senzitivácie a hypersenzitivity).

Pre pochopenie mechanizmov analgetických, ale i vedľajších účinkov opioidov je dôležité vedieť, kde sú opioidné receptory uložené. Okrem lokalizácie opioidných receptorov v CNS (napr. periakveduktálna šed', formatio reticularis, nc. Raphé a pod.) sú opioidné receptory lokalizované aj v substantia gelatinosa Rolandi zadných rohov miechy (70 % predstavujú  $\mu$ -receptory, 6 %  $\kappa$ -receptory a 24 %  $\delta$ -receptory). Okrem toho sú opioidné receptory lokalizované aj v gastrointestinálnom a urogenitálnom trakte a podobne. Bola tiež dokázaná existencia opioidných receptorov na bunkách imunitného systému, čím sa vysvetľuje ich imunomodulačný efekt s ovplyvnením (väčšinou negatívnym) nešpecifickej i špecifickej imunity opioidmi. Aj bunky niektorých nádorov (karcinóm pľúc, kolorektálny karcinóm a iné) exprimujú na svojom povrchu opioidné receptory, čím opioidy môžu ovplyvniť také procesy ako apoptóza nádorových buniek, neoangiogenéza, vstupovanie nádorových buniek do bunkového cyklu i schopnosť ich metastázovania.

Z klinického hľadiska je dôležité pochopiť **rozdielely v interakcii rôznych analgetík** s rozdielnymi typmi receptorov, najmä pri kombinácii analgetík resp. pri pokračovaní pooperačnej analgézie v bezprostrednom pooperačnom období pri doznievajúcich účinkoch opioidov podávaných počas anestézie.

- čistý agonista – sprostredkúva maximálnu biologickú odpoveď, sila analgetického účinku sa zvyšuje s dávkou, nemá stropový efekt a limitujúcim faktorom sú obvykle netolerovateľné nežiaduce účinky
- antagonist – po väzbe na receptor má veľmi nízku, alebo žiadnu analgetickú odpoveď, vzhľadom na silnú afinitu k receptoru bráni agonistom naviazať sa na receptor a uplatniť analgetický efekt
- parciálny agonista – v porovnaní s čistými agonistami má nižšiu vnútornú aktivitu, čiže aj nižšiu analgetickú činnosť, má stropový efekt – teda zvyšovanie dávky nad určitú hranicu neprinesie zvýšenie analgetického efektu, len zvýraznenie nežiaducich účinkov
- zmiešaný agonista-antagonista – má divergentnú aktivitu na rôznych podtypoch receptorov – napríklad antagonizmus na  $\mu$ -receptore a súčasne agonizmus na  $\kappa$ -receptore (napríklad nalbufín), alebo parciálny agonista na  $\mu$ -receptore a antagonist na  $\kappa$ -receptore (napríklad buprenorfín).

Tieto silné analgetiká sú vhodné pre liečbu akútnej i chronickej bolesti silnej intenzity – rozdielne však budú aplikačné formy. Kým v liečbe chronickej bolesti budú výhodné formy s riadeným (postupným) uvoľňovaním, v liečbe akútnej bolesti budú vhodné aplikačné formy s rýchlym nástupom účinku – týmto sa budeme preferenčne venovať.

Opioidy výhodne kombinujeme s neopioidnými analgetikami – NSA, paracetamolom a metamizolom pre synergické pôsobenie týchto kombinácií, čo nám umožní znížiť dávku opioidu (a tým i riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s aplikáciou opioidov). V posledných rokoch je však koncept tejto tzv. multimodálnej analgézie napriek všeobecne proklamovanej užitočnosti kombinácie neopioidných analgetík so slabými i silnými opioidmi spochybňovaný – existenciou len malého počtu randomizovaných štúdií, ktoré by prínos tejto kombinácie dokázali a ich používanie je dané skôr na základe slabých odporúčaní či bona fide. Toto dokonca pripúšťajú aj samotní tvorcovia konceptu multimodálnej analgézie – Dahl a kolektív z roku 2014.

## 5.1 Perorálne opioidy

### Morfín

Je to základný predstaviteľ opioidných analgetík. Účinkuje predovšetkým ako  $\mu$ -opioidný agonista a tak má účinok analgetický, ale spôsobuje i sedáciu, eufóriu, depresiu dýchania a fyzickú závislosť. Je súčasne slabším agonistom receptorov  $\kappa$  a  $\delta$ , vyvolávajúc tak spinálnu analgéziu, miózu a psychomimetické účinky.

Po perorálnom podaní sa metabolizuje v pečeni (glukuronidáciou) za vzniku aktívnych metabolitov, najmä na morfín-3-glukuronid a v menšej miere na morfín-6-glukuronid. Morfín-

3-glukuronid sa žlčou vylučuje do čriev, kde sa čiastočne hydrolyzuje a uvoľnený morfin sa opäť vstrebáva do krvného obehu. Po perorálnej a parenterálnej aplikácii sa asi 80% podaného morfinu dostáva do moču. U pacientov s poškodením funkcie obličiek je účinok lieku predĺžený. Ochorenia pečene nemenia významne farmakokinetiku morfinu. Prechádza placentou, ale do materského mlieka sa dostane menej ako 1 % podanej dávky.

Morfin používame v liečbe akútnej i chronickej bolesti. Keďže ide predovšetkým o  $\mu$ -agonistu, morfin nemá stropový efekt - nemá teda definovanú maximálnu dennú dávku a dávkovanie sa riadi predovšetkým intenzitou bolesti a intenzitou nežiaducich účinkov.

Máme k dispozícii pomerne širokú paletu aplikačných foriem. Sú to 10 mg tablety s rýchlym uvoľňovaním, ktorých analgetický efekt trvá obvykle 4 - 6 hodín. Používa sa najčastejšie v úvode liečby morfinom na vytitrovanie potrebnej dennej dávky, ktorú potom pacientovi podávame vo forme tabliet s postupným uvoľňovaním. Tie sú dostupné ako 10, 30, 60 a 100 mg tablety s postupným uvoľňovaním, z ktorých sa morfin postupne uvoľňuje v priebehu 12 hodín, preto sa užívajú 2x denne. V liečbe akútnej bolesti používame najčastejšie 1% roztok – 1 ml (10 mg) alebo 2 ml (20 mg), ktorý môžeme aplikovať i.m., ale vhodnejšie s.c., alebo pomaly i.v. Ďalšou aplikačnou cestou je epidurálna, či subarachnoidálna aplikácia, kde je však možné podať len tzv. „preservative free“ prípravky morfinu, vzhľadom k neurotoxicite aditív v preparátoch určených pre parenterálnu aplikáciu. Táto aplikácia sa najčastejšie využíva v perioperačnom období (tu však nesmieme zabúdať na riziká vyplývajúce z hydrofilných vlastností morfinu). Pri intratekálnom podaní sa používajú dávky 100 - 300  $\mu$ g. Poskytujú dlhodobú analgéziu a to aj pri operáciách, ktoré sú svojim segmentálnym nervovým zásobením vyššie než lumbálna aplikácia. Príčinou je pravdepodobne práve rostrálne šírenie spôsobené cirkuláciou likvoru. Hlavným rizikom je útlm dýchania, ktorý môže nastať i opozdene – niekoľko hodín po aplikácii. Preto by títo pacienti mali byť na monitorovanom lôžku. Pri epidurálnej aplikácii sa za bezpečné považujú dávky 2,5 - 3,75 mg, niektoré pracoviská využívajú i kontinuálnu aplikáciu 0,1 - 0,4 mg/kg/hod. Ďalšou, pomerne častou komplikáciou je pruritus, ktorý sa so stúpajúcim vekom vyskytuje menej často. Ďalej sú to nevoľnosť, vracanie, obstipácia či retencia moču. V liečbe chronickej bolesti je možná kontinuálna subarachnoidálna aplikácia morfinu pomocou implantovanej liekovej pumpy, ktorá sa v pravidelných intervaloch naplňa.

### **Tapentadol**

Je to pomerne nová molekula (štrukturálne podobná tramadolu) silného opioidného analgetika s duálnym mechanizmom účinku:

- parciálny agonista  $\mu$ -opioidného receptora
- NRI (norepinephrine reuptake inhibitor) – inhibitor spätného vychytávania noradrenalínu, pôsobí primárne na úrovni miechy, kde stimuluje inhibičný efekt descendentného inhibičného systému, pričom pomer jeho aktivity je 4 : 6 v prospech NRI.

Vďaka synergickému pôsobeniu oboch mechanizmov je vhodný v liečbe nociceptívnej i neuropatickej bolesti.

K dispozícii máme 50 mg tablety s rýchlym uvoľňovaním, ktoré podávame 2 - 3x denne a tablety s postupným uvoľňovaním 50 - 100 - 150 - 200 - 250 mg, ktoré sa užívajú 2x denne.

### **Oxykodón**

Je to derivát thebainu, čistý  $\mu$ -agonista i  $\kappa$ -agonista. Je asi 2x potentnejší ako morfin.

Metabolizuje sa v pečeni izoenzýmom CYP3A4 (asi 92%) na noroxykodón a CYP 2D6 (približne 5 %) na oxymorfón. Oba hlavné metabolity sú farmakologicky aktívne, pričom noroxykodón je 3 - 4x slabší opioidný agonista, kým oxymorfón je asi 100x analgeticky silnejší než parentný oxykodón. Na Slovensku sú dostupné tabletové formy s riadeným uvoľňovaním – buď ako monopreparát oxydonon, alebo v kombinácii s antagonistom naloxónom v pomere oxykodón:naloxón = 2 : 1. Je využívaný najmä pre liečbu chronickej bolesti. Na Slovensku sú dostupné len formy s riadeným uvoľňovaním – takže je využívaný najmä v liečbe chronickej bolesti.

### **Hydromorfón**

Je to polosyntetický hydrogenovaný ketón morfinu, čistý agonista  $\mu$ -receptorov, v menšom rozsahu aktivuje i receptory  $\kappa$ . Je asi 5 - 7x potentnejší ako morfín. Vzhľadom na nízku väzbu na plazmatické bielkoviny, nezávislosť jeho eliminácie od cytochrómu P450 má minimum liekových interakcií (je teda vhodný pre liečbu pacientov užívajúcich mnoho liekov). Navyše, má i analgeticky neaktívne metabolity, takže jeho farmakokinetika je dobre predvídateľná. Na Slovensku sú dostupné len formy s riadeným uvoľňovaním – takže je predominantne využívaný v liečbe chronickej bolesti.

### **Fentanyl**

Je to syntetické opioidné, výrazne lipofilné analgetikum s rýchlym nástupom účinku a krátkym trvaním účinku, silný agonista  $\mu$ -receptorov, so slabou afinitou k ostatným receptorom. Jeho väzbu na  $\mu$ -receptory dopaminergných neurónov ventrálnej tegmentálnej oblasti a nucleus accumbens sa vysvetľuje vznik eufórie a silnej addikcie pri dlhšom podávaní. Je približne 50 – 100x potentnejší ako morfín. V anestéziológii je požívaný v intravenóznej forme ako súčasť analgetickej zložky celkovej anestézie, alebo ako súčasť kontinuálnej analgosedácie v intenzívnej medicíne (v súčasnosti je na Slovensku deregistrovaný). V liečbe chronickej bolesti sú využívané systémy, ktoré bránia rýchlemu zvýšeniu plazmatickej hladiny fentanylu, vzhľadom na jeho potenciál závislosti. Vzhľadom na jeho výraznú lipofiliu sa využíva vo forme transdermálnych náplastí s intervalom ich výmeny 72 (60) hodín s rôznou rýchlosťou uvoľňovania fentanylu – 12,5 - 25 - 50 - 75 - 100  $\mu\text{g/hod}$ . Náplaste majú systémový účinok po vstrebaní sa fentanylu do krvného obehu cez kožu. Na liečbu prelomovej bolesti u onkologických pacientov sú dostupné rýchlo účinkujúce (5 - 15 minút) aplikačné formy – sublinguálne alebo bukálné tablety, intranazálny spray, bukálny film a podobne.

### **Buprenorfín**

Je to derivát thebainu, výrazne lipofilný, s unikátnou receptorovou charakteristikou. Pôsobí ako parciálny agonista  $\mu$ -receptorov a antagonist na  $\kappa$ -receptoch. Pôsobí pravdepodobne i ako parciálny agonista na nociceptínových (ORL1) receptoroch. Súčasne pôsobí i ako antagonist na  $\delta$ -receptoch. I keď je 20-40x potentnejší ako morfín, má nízky potenciál spôsobovať obštipáciu a depresiu dýchania. Jeho antagonistický efekt na  $\kappa$ -receptore je výhodný pre menej významnú sedáciu a psychomimetické účinky v porovnaní s morfínom. V súčasnosti sú na Slovensku dostupné transdermálne formy buprenorfinu s rýchlosťou uvoľňovania 35 - 52,5 - 70  $\mu\text{g/hod}$ , preto je využívaný najmä v liečbe chronickej bolesti.

### **Metadon**

Je to silný agonista  $\mu$ -receptorov s čiastočným účinkom i na  $\kappa$ -receptory a  $\sigma$ -receptory. Má tiež antitusické účinky, môže spôsobovať závislosť a depresiu dýchania. Je lipofilný, dobre sa absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Na Slovensku je dostupný vo forme perorálneho roztoku. Nie je určený na liečbu bolesti, ale ako substitučná udržiavacia liečba závislých od heroínu a iných opioidov.

## **5.2 Parenterálne opioidy**

### **Alfentanil**

Je to silný, syntetický  $\mu$ -opioidný agonista s rýchlym (takmer okamžitým) nástupom účinku a krátkym trvaním. Na dosiahnutie podobného analgetického účinku oproti fentanylu je potrebná asi jedna štvrtina jeho dávky. Je určený na parenterálne (i.v.) podanie pri ambulantných výkonoch, pri analgosedáciách a podobne.

### **Remifentanil**

Je to selektívny  $\mu$ -opioidný agonista s veľmi rýchlym nástupom účinku (60 - 90 sekúnd) a krátkym trvaním účinku. Má približne 2x väčší analgetický efekt ako fentanyl. Keďže jeho molekula obsahuje esterovú väzbu, rýchlo sa hydrolyticky štiepi nešpecifickými esterázami v plazme a v tkanivách na prakticky neaktívne metabolity. Určený je na i.v. aplikáciu (väčšinou kontrolovaným podávaním perfúzorom) pri úvode a udržiavaní pri celkovej, najčastejšie intravenóznej anestézii, alebo ako analgetická súčasť analgosedácie pacientov

vzhľadom na jeho synergický účinok s rôznymi hypnotikami, rovnako tiež k pôrodnickej analgézií. Pri bežných klinických dávkach sa biologický polčas remifentanilu pohybuje v rozmedzí 3 - 10 minút. Vzhľadom na prítomnosť neurotoxického glycínu v suchej substancii nemôže byť aplikovaný epidurálne ani intratekálne.

#### **Poznámky k použitiu remifentanilu v pôrodnickej analgézií**

Remifentanil v pôrodnictve síce nemôže v bežnej klinickej praxi úplne nahradiť epidurálnu analgéziu, uplatní sa však v prípadoch, kedy pre kontraindikácie, alebo odmietnutie matkou nie je možné neuraxiálnu blokádu vykonať. Výhodou je jeho jednoduché podanie i.v., predvídateľná farmakokinetika a minimálne vedľajšie účinky na plod a novorodenca. Je však nevyhnutné dôkladne sledovať rodičku pre možný vznik respiračnej depresie a monitorovať saturáciu hemoglobínu kyslíkom. Hlavnou výhodou remifentanilu (vzhľadom na krátky polčas) je možnosť podávať ho až do konca II. doby pôrodnej. Je možné ho podávať vo forme pacientom riadenej analgézie (bolus 20 - 40 µg, bezpečnostný interval 2 - 3 minúty), alebo kontinuálnou infúziou (rýchlosť 0,1 µg/kg/min).

#### **Sufentanil**

Je to syntetický µ-opioidný agonista 5 - 10x silnejší ako fentanyl a 500x silnejší ako morfín. Používa sa parenterálne ako analgetická zložka celkovej anestézie, alebo pri kontinuálnej analgosedácii pacientov. Rovnako sa v kombinácii s lokálnymi anestetikami využíva pri epidurálnej analgézií – či už peroperačne, alebo v pôrodnickej epidurálnej analgézií. Je možná i jeho subarachnoidálna aplikácia. Vzhľadom na jeho lipofiliu je jeho účinok v porovnaní s morfínom kratší a vo väčšej miere dochádza k vstrebaniu do krvného obehu.

#### **Petidín**

Je to syntetický opioid, ktorý pôsobí na µ-opioidné receptory v mozgovej kôre, talame, vo formatio reticularis, v limbickom systéme, v hypotalame, v periaquaeductálnej šedi a v substantia gelatinosa. Má síce podstatne slabšiu afinitu i ku κ receptorom, ale s výraznou odpoveďou. Preto vyvoláva eufóriu, tlmí dýchacie centrum, spôsobuje nauzeu a vracanie, zvyšuje uvoľňovanie ADH, inhibuje sekréciu ACTH a gonadotropných hormónov, môže zvýšiť i hladinu cukru. Môže vyvolávať spazmus hladkého svalstva GIT. Po opakovanom podávaní hrozí riziko vzniku psychickej i fyzickej závislosti. Pri zníženej funkcii obličiek hrozí riziko zvýšenia plazmatickej hladiny. Je určený na parenterálnu aplikáciu – v minulosti predovšetkým i.m., teraz i s.c., alebo pomaly i.v. Maximálna denná dávka je 500 mg pre i.m. a s.c. podanie, pre i.v. podanie je to 300 mg.

#### **Piritramid**

Je to syntetický opioid – čistý µ-agonista pôsobiaci v mozgu i v mieche. Analgetický účinok v porovnaní s morfínom je slabší. Menej časté sú však i nežiaduce účinky – nauzea, vracanie i hypotenzia. Používa sa najmä pre pooperačnú analgéziu dospelých i detí. Intravenózne sa podáva veľmi pomaly – 10 mg/minútu v jednotlivej dávke 7,5 - 22,5 mg. Možné je i i.m. a s.c. podanie v dávke 15 - 30 mg.

#### **Nalbufín**

Je to syntetický opioid – κ-agonista a súčasne µ-antagonista (asi jedna štvrtina účinku naloxonu) – dokáže teda vyblokovat' účinok µ-opioidných agonistov, preto nie je vhodná súčasná aplikácia s µ-agonistami. Nalbufín má tzv. stropový efekt – obvykle pri dennej dávke 30 mg. Riziko útlmu dýchacieho centra a výraznejšej sedácie je nízke. Je o niečo slabší ako morfín, udáva sa, že dávka 15 mg nalbufínu i.m. zodpovedá 10 mg morfínu i.m. Nástup účinku je 2 - 3 minúty po i.v. podaní a do 15 minút pri s.c. a i.m. podaní. Maximálny analgetický účinok je dosiahnutý do 30 minút a trvá 3 - 6 hodín. Minimálne ovplyvňuje hladkú svalovinu gastrointestinálneho a močového traktu. Rovnako nauzea sa objavuje len asi u 5% pacientov. Je určený najmä pre liečbu pooperačnej bolesti stredne silnej až silnej intenzity. Jednorazová dávka nesmie presiahnuť 20 mg (30 mg, resp. 0,45 mg/kg), podáva sa i.v., i.m. alebo s.c.

Taktiež je možné použiť ho v pôrodnickej analgézií, kde má pre selektívnejšiu väzbu na κ-receptory lepšiu analgetickú účinnosť. Pri použití počas pôrodu je potrebné vedieť, že prechádza placentou a môže sa kumulovať v plode (na rozdiel od remifentanilu).

## 6 Adjuvantné lieky

Tvoria skupinu liekov, ktoré sú primárne určené pre liečbu iného ochorenia, nie pre liečbu bolesti. Používajú sa najmä v liečbe chronickej bolesti, ale čoraz častejšie sa niektoré z nich objavujú v liečebných algoritmoch pooperačnej analgézie. Používajú sa buď samostatne – ako lieky prvej voľby (najmä pri liečbe neuropatickej bolesti), alebo sa kombinujú s analgetikami.

Adjuvantné lieky delíme na 2 základné skupiny: 1. tzv. **koanalgetiká** – široká skupina liekov (prevažne psychofarmák), ktoré modulujú vnímanie bolesti a 2. **pomocné liečivá**, modulujúce nežiaduce účinky analgetík – antiemetiká, gastroprotektíva, laxatíva – táto druhá skupina liekov nebude predmetom tohto textu.

### 6.1 Koanalgetiká

Sú to lieky modulujúce vnímanie bolesti na všetkých úrovniach dráhy bolesti. Niektoré z nich majú:

- vlastný analgetický účinok (antidepresíva, lokálne anestetiká, ketamín, kortikoidy)
- potenciujú analgetický účinok analgetík (myorelaxanciá, antikonvulzíva)
- upravujú psychický stav a náladu pacienta (antidepresíva, anxiolytiká).

#### Antidepresíva

Účinkujú ako inhibítory spätného vychytávania rôznych dôležitých neurotransmitterov (serotonín, dopamín, noradrenalín) a tým zvyšujú ich dostupnosť v synaptických štrbinách – pôsobia predovšetkým proti úzkosti a depresii. Svoje využitie majú predovšetkým v liečbe bolesti chronickej, kde najčastejšie využívame:

1. TCA - tricyklické antidepresíva – najmä amitriptylín
2. SSRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu – sertralín, citalopram, escitalopram, fluoxetín
3. SNRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu – duloxetín, mirtazapín, venlafaxín.

Analgetický účinok antidepresív nastúpi za kratší čas a pri dávkach nižších ako sa využívajú v psychiatrickej praxi.

#### Anxiolytiká

V indikácii algických stavov sú indikované pri bolestiach pohybového aparátu (myorelaxačný účinok), pri liečbe pooperačnej a poúrazovej bolesti, pri liečbe neuralgií, za účelom anxiolýzy pri významnej úzkosti, prípadne psychickej tenzii pacienta. Pre tento účel využívame benzodiazepínové preparáty ako i nebenzodiazepínové preparáty (antagonizujú prei postsynaptické 5-HT<sub>1A</sub> receptory) – napríklad Guajacuran (súčasť kombinovaných analgetických preparátov), hydroxyzín a podobne.

#### Myorelaxanciá

Je to rôznorodá skupina liekov znižujúcich (normalizujúcich) zvýšené napätie i aktivitu priečne pruhovaných svalov. Sú indikované krátkodobo - v liečbe akútnych funkčných porúch pohybového aparátu. Delíme ich na:

1. Centrálne myorelaxanciá – pôsobením na GABA-A a GABA-B receptory znižujú aktivitu motoneurónov v mozgu i zadných rohoch miechy s následným postsynaptickým útlmom miechových reflexov. Bežne využívané sú benzodiazepíny, ale i nebenzodiazepínové preparáty – tolperizón (Mydocalm), mefenoxalón (Dorsiflex), baklofén, tizanidín (Sirdalud), guaifenezín (Guajacuran). V liečbe pooperačnej bolesti pohybového aparátu je vhodný kombinovaný prípravok diklofenaku s orfenadrínom – pôsobí iba na patologicky zvýšený tonus svalov. Denne sa podáva 1, maximálne 2 infúzie.
2. Periférne myorelaxanciá – pôsobiace na nervosvalovej platničke sa v liečbe bolesti používajú obmedzene. Botulotoxín - dočasne inhibuje uvoľňovanie acetylcholínu – využíva sa v liečbe bolesti napríklad pri cervikálnej dystónii, tortikolis a podobne.

#### Antikonvulzíva

Tvoria rôznorodú skupinu liekov, pôsobiacich na napäťovo závislé Na<sup>+</sup> a Ca<sup>2+</sup> kanály a ovplyvňujú i GABA receptory, čím potláčajú ektopickú aktivitu v oblasti poškodených neurónov a modulujú prenos bolestivého vzruchu v CNS na úrovni už spomínaných iónových

kanálov a GABA inhibičného systému. Používajú sa najmä v liečbe chronickej neuropatickej bolesti – predovšetkým karbamazepín, pregabalín a gabapentín. Posledný z nich sa objavuje ako súčasť multimodálnej analgézie v niektorých protokoloch PROSPECT.

### **Ketamín**

Je to nekompetitívny antagonist NMDA receptorov, ovplyvňuje ale aj nikotínové, muskarínové, opioidné, receptory kyseliny  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropiónovej (AMPA), kainátové a receptory kyseliny gama-aminomaslovej (GABA). Inhibuje tiež spätné vychytávanie serotonínu a dopamínu, tlmí funkciu napät'ovo riadených  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  kanálov –teda jeho zásah do procesu vnímania bolesti je komplexný. Používame ho dominantne na liečbu neuropatickej bolesti vo forme tzv. antineuropatických infúzií spolu s mezokáinom a mag-néziom.

### **Klonidín**

Je to  $\alpha_2$ -agonista, ktorý môžeme využiť spolu s opioidmi a lokálnymi anestetikami ako adjuvancium k epidurálnej analgézi, alebo niektoré pracoviská ho podávajú v intravenóznei infúzi (150  $\mu\text{g}$ ) 1x denne za účelom stabilizácie excitovaného nervového systému.

### **Kortikoidy**

V liečbe bolesti ich využívame ako steroidové antiflogistiká – na liečbu sterilného zápalu a jeho prejavov – bolesť, opuch, začervenanie. Pôsobia v kaskáde štiepenia kyseliny arachidónovej ako inhibítory COX-2, bez významného vplyvu na COX-1. V anestéziológii využívame tiež ich antiemetický efekt. V liečbe bolesti chrbta je vhodná i aplikácia kortikoidu epidurálne – pri útlaku alebo zápale nervového koreňa, alebo ako súčasť periradikulárnych obstrekov a podobne.

V liečbe bolestivých stavov je preukázaný efekt i ďalších liekových skupín – napríklad vitamíny B, vysokodávkovaný vitamín C, tiež vitamín D, magnézium, kanabinoidy, flupirtín, lokálne aplikovaný kapsaicín, ale tiež esmolol a iné. Rovnako využitie regionálnych anestetických techník s aplikáciou lokálnych anestetík v liečbe akútnej i chronickej bolesti má nezastupiteľné miesto. V kolorektálnej chirurgii bola preukázaná účinnosť systémovo aplikovaného lidokaínu.

Možností je teda mnoho, ako najťažšie sa javí uviesť všetky tieto naše poznatky o možnostiach liečby (najmä akútnej pooperačnej a poúrazovej) bolesti do praxe. Multi-disciplinárny prístup v liečbe bolesti chronickej a budovanie Acute Pain Servisov v liečbe akútnej bolesti u hospitalizovaných pacientov sú jediným správnym riešením.

### **Literatúra**

1. Dahl JB. et al. Scandinavian Postoperative Pain Alliance (ScaPAlli): Postoperative analgesic effect of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combination: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1182-1189.
2. Hakl M. a kol. Léčba bolesti. Současné přístupy k léčbě bolesti a bolestivých syndromů. Vydavatel'stvo Mladá fronta a.s. 2019. ISBN 978-80-224-5272-6.
3. Kozák J., Lejško J., Vrba I. Opioidy. Vydavatel'stvo Mladá fronta a.s.2018, ISBN: 978-80-204-4550-6.
4. Kulichová M. a kol. Algeziológia. Vydavatel'stvo EDIS 2005, OSBN 80-8070-445.
5. Martuliak I. Farmakoterapia bolesti pre lekárov a farmaceutov. Vydavatel'stvo Martimed 2014. d s.r.o.2019, ISBN:978-80-971753-1-3.
6. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:160-70.
7. Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:310-7.

