

## Hypnotika

- *využití při terapii různých typů poruch spánku*
- 3 generace:
  1. generace: **barbituráty a nebarbiturátová hypnotika** (dnes obsoletní)
  2. generace: **benzodiazepiny** - např. midazolam, diazepam
  3. generace: **selektivní agonisté  $\omega_1$  BZD receptorů** - např. zolpidem

## Sedativa

- *využití při terapii neklidu, agresivity, pro celkové zklidnění např. úzkostných pacientů*
- **látky rostlinného původu** (např. extrakt z chmelu)
- **H<sub>1</sub>-antihistaminika 1. generace** (např. moxastin)

## Anxiolytika

- *využití při terapii různých typů úzkosti*
- **benzodiazepiny** (např. alprazolam)
- **serotonergní látky** (např. buspiron)
- **nízké dávky antidepressiv, nízké dávky antipsychotik**
- **H<sub>1</sub> antihistaminika 1. generace** (např. hydroxyzin)
- **$\beta$ -blokátory** (např. metipranolol)
- **deriváty propanu** (např. guaifenesin)

## Celková anestetika

- Celková anestezie je medikamentózně vyvolaný reverzibilní stav, ve kterém je pacient v bezvědomí, bez vnímání bolesti a bez vegetativních nebo muskulárních reakcí = slouží k provedení operativního zákroku
- **Stadia CA:**
  1. analgetické stadium = snížené vnímání bolesti při zachovaném vědomí
  2. stadium excitace = ztráta vědomí, motorický neklid, nepravidelné dýchání, aktivace *n. vagus*
  3. chirurgická anestezie = bezvědomí, analgezie, pravidelný dech, vymizení reflexů, myorelaxace
  4. stadium míšní paralýzy = útlum vazomotorického a dýchacího centra, relaxace svěračů, kóma = nežádoucí stav navozený předávkováním CA

### Celková anestetika

#### 1.) Inhalační anestetika – plyny nebo kapaliny

- **MÚ:** nespecifické ovlivnění iontových kanálů v cytoplazmatické membráně neuronů (reverzibilní porušení fluidity)
- **MAC** – minimální alveolární koncentrace = koncentrace, při které je vyvoláno toleranční stádium u 50 % pacientů

#### Kapalná inhalační anestetika

- a) diethylether (éter) – dnes používán výjimečně (výbušný, dlouhé excitační stádium), etherovou anestezii lze navodit i v polních podmínkách bez anesteziologického přístroje, historický význam + anestezie laboratorních zvířat
- b) halotan
  - halogenovaný uhlovodík, dnes na ústupu (hepatotoxicita, riziko maligní hypertermie)
- c) halogenované ethery
  - isofluran, desfluran, sevofluran

#### Plynná inhalační anestetika

##### oxid dusný N<sub>2</sub>O (rajský plyn)

- Slabé anestetikum, analgetický účinek (do kombinací s ost. CA)
- NÚ: arytmie, euforie, živé halucinace, poruchy krevního obrazu při dlouhodobé aplikaci

#### 2.) Injekční anestetika

- a) barbituráty – thiopental, metohexital
  - úvod do anestezie
- b) nebarbiturátová anestetika:

ketamin – MÚ: antagonist NMDA-receptoru v CNS

- pacienti pociťují odtržení skutečnosti a vlastních prožitků → disociativní anestezie
- zneužíván jako psychotropní látka

propofol, etomidát

Opioidní anestetika – fentanyly (fentanyl, alfentanil, sufentanil)

Benzodiazepiny – premedikace = úvod do CA (hypnosedativní působení), např. midazolam

### **omplikace CA**

- Úvod do CA – hypotenze, arytmie, laryngospasmus, aspirace
- Průběh CA – poruchy krevního tlaku, arytmie, hypoxie, hypotermie, poruchy krevní srážlivosti
- Probouzení – hypotenze, zmatenost, tremor, opožděné probouzení, přetrvávající svalová relaxace, nauzea a emeze
  - **Maligní hypertermie:** vzácná nežádoucí reakce na podání periferních depolarizujících myorelaxancií (suxamethonium) nebo celkových anestetik (halotan)
  - Mechanismus: Defekt receptoru, který kontroluje uvolňování  $\text{Ca}^{2+}$  ze sarkoplazmatického retikula svalů → v myocyty se prudce zvyšuje volný  $\text{Ca}^{2+}$ , dochází ke kontrakcím, zvýšený aerobní a anaerobní mtb. → rychle se vyvíjí hypertermie, křeče, laktátová acidóza...
  - Terapie: podání dantrolenu (blokuje uvolňování  $\text{Ca}^{2+}$  ze sarkoplazm. retikula), chlazení pacienta

### **Lokální anestetika (LA)**

- vyvolávají místní znecitlivění a ztrátu vnímání bolesti (se zachováním svalových pohybů)
- **MÚ: blokáda  $\text{Na}^+$  kanálů** – zamezují vzniku a vedení akčního potenciálu
- Další farmakoterapeuticky využitelné účinky:
  - vazodilatační (blokáda vláken sympatiku)
  - antiarytmický (ovlivnění  $\text{Na}^+$  kanálů v myokardu)

Nežádoucí účinky:

- Vyplývající z MÚ: ovlivnění  $\text{Na}^+$  kanálů např. buněk CNS (trnutí jazyka, třes, křeče) a myokardu (poruchy srdečního rytmu)
- Nevyplývající z mechanismu účinku: alergie (i při lokální aplikaci)

### **Chemická struktura LA**

LA jsou amfifilní látky: lipofilní aromatická skupina + hydrofilní dusíkatý zbytek (ionizovatelný) propojeny esterovou nebo amidovou vazbou

Klasifikace a detail MÚ:

Estery – kokain, prokain, benzokain, tetrakain

- Průnik pouze do cytoplazmatické membrány (CM) → narušení funkce kanálu

Amidy – lidokain, trimekain, mepivakain, artikain, bupivakain, ropivakain, cinchokain

- Průnik přes CM do cytosolu → narušení funkce kanálu

Fyzikálně-chemické vlastnosti LA:

- **Přes membrány proniká nedisociovaná forma (LA)**
- **Vlastní účinek v buňce na  $\text{Na}^+$  kanál má disociovaná forma ( $\text{LAH}^+$ )**
- LA jsou slabé báze, jejich účinnost je závislá na pH tkáně = na poměru ionizované/neionizované formy

Fyziologická tkáň: pH = 7,35

LA.HCl      25% LA      absorbuje se      → v buňce: LA 10% +  $\text{H}^+$  → 90%  $\text{LAH}^+$  působí  
                 75%  $\text{LAH}^+$       neabsorbuje se

= Ve fyziologickém prostředí se absorbuje 25 % z podané dávky, v buňce se na aktivní formu přemění 90% z tohoto množství

Zánětlivá tkáň: pH = 6,4

LA.HCl      4% LA      absorbuje se      → v buňce: LA 10% +  $\text{H}^+$  → 90%  $\text{LAH}^+$  působí  
                 96%  $\text{LAH}^+$       neabsorbuje se

= V zánětlivé se absorbují pouze 4 % z podané dávky, v buňce se na aktivní formu přemění 90% z tohoto množství

## Farmakokinetika LA

- Absorpce: závisí na koncentraci v místě vpichu, dávce LA, fyz-chem vlastnostech LA a na prokrvení tkáně (uplatňuje se jen při podání na kůži a sliznice)
- Průnik do nervu závisí na jeho průměru a myelinizaci (do 5 min.)
- Amidy – silná vazba na plazm. bílkoviny, dlouhý biolog. poločas, metabolizace v játrech (CYP450), nealergizují
- Estery – slabá vazba na plazm. bílkoviny, hydrolyzovány rozštěpením esterové vazby plazmatickými esterázami v krvi (metabolity – alergeny!)

## Vazokonstriční přísady (adrenalin, noradrenalin, nafazolin)

- Kompenzace vazodilatačního působení = zpomalují rychlost absorpce LA z místa aplikace do systémové cirkulace → prodlužují dobu účinku + zvýšení účinku
- Sníží hladinu LA v krvi o 30-50% → snížení NÚ, toxicity
- NÚ: riziko místní ischemické nekrózy

## Zástupci esterových LA

- kokain – první známé LA (použití od 1884); dnes minimálně v oftalmologii, ORL – povrchová anestezie
- prokain – pomalý nástup účinku, infiltrační a svodná anestezii (nevstřebává se kůží)
- tetrakain – rychlý nástup účinku, toxicita → pouze pro povrchovou anestezii ústní dutiny a hltanu (kombinace s chlorhexidinem – antiseptikum)
- benzokain

## Zástupci amidových LA

- trimekain – univerzální, pro všechny typy lokální anestezie, používán i jako antiarytmikum
- lidokain – univerzální lokální anestetikum, používán i jako antiarytmikum
- mepivakain - stomatologie, má vlastní vazokonstriční účinek
- bupivakain, levobupivakain – epidurální anestezie v porodnictví, riziko kardiotoxicity
- prilokain – jen povrchová anestezie
- chinchokain – lokální anestezie u hemoroidů (masti, gely)

## Způsoby aplikace LA

### Povrchová anestezie

- nervová zakončení ve sliznici
- roztoky, gely, masti, spreje, čípky
- sliznice, rohovka, jícen, dýchací cesty, močové cesty

### Infiltrační anestezie

- infiltrace partií, v nichž bude výkon proveden
- subkutánní, intradermální, intramuskulární
- blokace sensorických zakončení a drobných nervů
- nízké koncentrace LA i vazokonstriční přísady

### Svodná anestezie

- bloky velkých senzitivních nervů a pletení
- epidurální → blokáda kořenů míšních nervů

### Subarachnoideální anestezie

- intrathekální (uvnitř mozkových plen), míšní, spinální, lumbální anestezie
- aplikace do páteřního kanálu, vždy bez vazokonstriční přísady

## Anodyna – opioidní analgetika

### *MÚ: působení na opioidních receptorech v CNS i periférii*

Opioidní receptory:

- $\mu$  [mí] – supraspinální a spinální analgezie, sedace, útlum dechu, ↓ motility GIT a řasinek, mióza, euforie
- $\kappa$  [kappa] – spinální a periferní analgezie, sedace, mióza, ↓ motility GIT a řasinek, spíše dysforie (+ nižší účinnost než  $\mu$ )
- $\delta$  [delta] – spinální analgezie, útlum dechu, ↓ motility GIT
- ( $\sigma$  [sigma] – halucinace; není opioidní receptor, ale některé opioidy ho stimulují)

Silní čistí agonisté: **morfin, pethidin, fentanyl, sufentanil, methadon, oxykodon...**

Středně silní a slabí agonisté: **kodein, dihydrokodein, dextropropoxyfen**

Parciální agonisté: **buprenorfin**

Agonisté-antagonisté: **butorfanol, pentazocin**

Atypické opioidy: **tramadol, tilidin**  
Antagonisté: **naloxon, naltrexon**

## Nesteroidní protizánětlivé látky (NSAIDs) a analgetika-antipyretika

MÚ: *inhibice cyklooxygenázy (COX)*

- kyselina acetylsalicylová
- Deriváty kyseliny octové – **diklofenak, indomethacin**
- Deriváty kyseliny propionové – **ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproxen**
- **propyfenazon**
- Oxikamy – **piroxikam, meloxicam**
- **nimesulid**
- Koxiby – **celecoxib**
- Analgetika-antipyretika: **paracetamol, metamizol**

## Antirevmatika

MÚ: *různé dle jednotlivých skupin*

DMARDs (chorobu modifikující látky): **sulfasalazin, chlorochin, soli zlata, penicilamin**

Imunosupresiva: **methotrexát**

NSAIDs

Biologická léčba: **etanercept, infliximab**

## Antiuratika

MÚ: *různé dle jednotlivých skupin*

Léčiva hyperurikémie: **allopurinol**

Léčiva dnaveho záchvatu: **kolchicin, glukokortikoidy** intraartikulárně

NSAIDs: např. **indomethacin** (urikosurický účinek)

## Glukokortikoidy

**Hormony kůry nadledvin** - tvoří se z cholesterolu (steroidní struktura)

- Mineralokortikoidy
- Glukokortikoidy
- Pohlavní hormony – v malé míře

**Sekrece – viz fyziologie, biochemie**

Regulace: Hypotalamus-hypofýza-nadledviny, negativní zpětné vazby

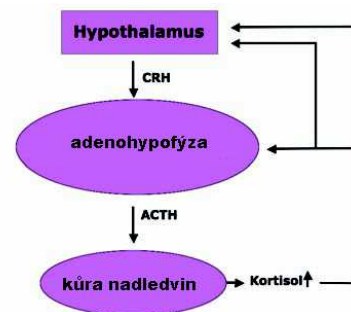
Pulzní sekrece (max. mezi 6. až 9. hod), při stresu ↑ až 10x

**Mechanismus účinku**

- **Specifický:** vazba na jaderný receptor po vstupu do buněk, ovlivnění syntézy proteinů po vazbě na DNA
- **Nespecifický:** ovlivnění membrán, citlivost jiných receptorových systémů (NA, GABA)

**HLAVNÍ ÚČINKY GLUKOKORTIKOIDŮ**

- **Metabolický – glukokortikoidní:** ↑ glykémie, katabolismus proteinů
- **Protizánětlivý:** ↓ všechny typy **zánětlivých reakcí**, inhibice tvorby cytokinů, mediátorů zánětu, uvolňování arachidonové kyseliny
- **Imunosupresivní:** inhibice rozpoznání antigenu, inh. T-lym aktivity, fagocytózy, antiproliferační účinek
- **Další účinky – dle orgánových systémů:**
  - **Krev:** ↓ počet bílých krvinek, ↑ erytrocyty, trombocyty a hemoglobin
  - **Ledviny a KVS:** permissivní účinek pro zachování normální funkce, zvýšení senzitivity ke katecholaminům a angiotenzinu II
  - **CNS:** regulace nálady, vysoké dávky – psychotické poruchy
  - **GIT:** zvyšují gastrickou sekreci HCl a pepsinu (nezpůsobují vředy, jen zhoršení)
  - **Kostní metabolismus:** vyvolávají negativní Ca bilanci, sklon k osteoporóze
  - **Vývoj plodu:** zraní plic, tvorba surfaktantu, podává se při hrozícím předčasném porodu



## Nežádoucí účinky

Jednorázové podání i velké dávky je téměř úplně bezpečné, čím déle se podávají, tím vyšší riziko iatrogenního Cushingova syndromu:

- imunosuprese, zpomalené hojení ran, aktivace žaludečních a duodenálních vředů
- úbytek svalové hmoty a svalová slabost, hyperglykémie, diabetes, osteoporóza
- strie, atrofie kůže, retence sodíku a hypokalémie
- po dlouhodobém podání – atrofie nadledvin, nedostatečnost sekrece endogenního kortisolu

## Indikace

- **Nízké dávky:** nedostatečnost nadledvin, Addisonova choroba
- **Vyšší („farmakologické dávky“):** protizánětlivá, imunosupresivní terapie (např. po transplantacích), asthma bronchiale, alergická onemocnění, hypersenzitivní reakce, lokálně v dermatologii, autoimunitní onemocnění (nespecifické střevní záněty, psoriáza, revmatoidní artritida)
- Onkologie: akutní lymfoblastická leukémie, tumor mozku
- **Intenzivní terapie vysokými dávkami:**  $\geq 500$  mg i.v. za 24 hodin, mozkový edém, poranění míchy, tyreotoxická krize, hypoglykemické koma, status asthmaticus, anafylaktický šok; max. 1 týden

## Zástupci:

	Relativní účinek	
	protizánětlivý	mineralokortikoidní
kortizol - referenční	1	1
kortizon	0,8	0,8
prednison	4	0,8
prednisolon	4	0 / 0,8
triamcinolon	5-10	0
betametazon	25	0
dexametazon	25	0

## Kontraindikace:

- hypertenze, srdeční nedostatečnost
- chronická nedostatečnost ledvin
- žaludeční a duodenální vřed
- diabetes, glaukom
- bakteriální infekce bez antibiotické léčby

