

Farmakoterapie obezity. Celková a lokální anestetika

Terapie obezity

- Vždy komplexní, vždy začíná u režimových opatření a změny životosprávy
- Farmakoterapie je pouze léčbou pomocnou:
 - *Anobezika, antiobezitika* – léčiva využívaná v terapii obezity
 - *Anorektika* – léčiva potlačující chuť k jídlu centrálním mechanismem
- 1.) **tzv. Elsinorské prášky** (obsolentní)
 - kofein a efedrin – psychostimulancia, efedrin – nepřímé sympatomimetikum
 - stimulace termogeneze, mtb. tuků
- 2.) **orlistat**
 - MÚ: ireverzibilní blokáda pankreatické lipázy, ↓ střevní absorpce tuků
- 3.) **fentermin**
 - MÚ: nepřímé sympatomimetikum
- 4.) **sibutramin**
 - MÚ: inhibice reuptake neurotransmiterů (NA, 5-HT, DA) v hypothalamu
- 5.) **off-label antidepressiva**
 - bupropion – MÚ: inhibitor reuptake NA a DA; anorektický účinek je vedlejším účinkem
 - fluoxetin, sertralin – MÚ: SSRI; u některých pacientů snižují příjem potravy
- 6.) **rimonabant**
 - MÚ: antagonist CB₁-receptorů
 - 2008 stažen z trhu pro výskyt závažných psychických poruch

Zvýšení hmotnosti jako nežádoucí účinek léčiv:

- Psychofarmaka: atypická antipsychotika (olanzapin, klozapin), některá antidepressiva (imipramin, amitriptylin, mirtazapin)
- Hormony: glukokortikoidy (dlouhodobě podávané), pohlavní hormony

Celková anestetika, celková anestezie

- 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 stadium u 50 % pacientů

Kapalná inhalační anestetika

- a) diethylether (éter) – dnes používán výjimečně (výbušný, dlouhé excitační stadium), 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 N₂O (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

Komplikace 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 Ca²⁺ ze sarkoplazmatického retikula svalů → v myocytu se prudce zvyšuje volný Ca²⁺, dochází ke kontrakcím, zvýšený aerobní a anaerobní mtb. → rychle se vyvíjí hypertermie, křeče, laktátová acidóza...
 - Terapie: podání dantrolenu (blokuje uvolňování Ca²⁺ ze sarkoplazm. retikula), chlazení pacienta

Lokální anestetika (LA)

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

Nežádoucí účinky:

- Vyplývající z MÚ: ovlivnění 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 Na⁺ kanál má disociovaná forma (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% + H⁺ → 90% LAH⁺ působí
 75% 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% + H⁺ → 90% LAH⁺ působí
 96% 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!)

Vazokonstrikční 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 vazokonstrikční 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 vazokonstrikční 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 vazokonstrikční přísady