

Benzodiazepiny

Hana Horáková

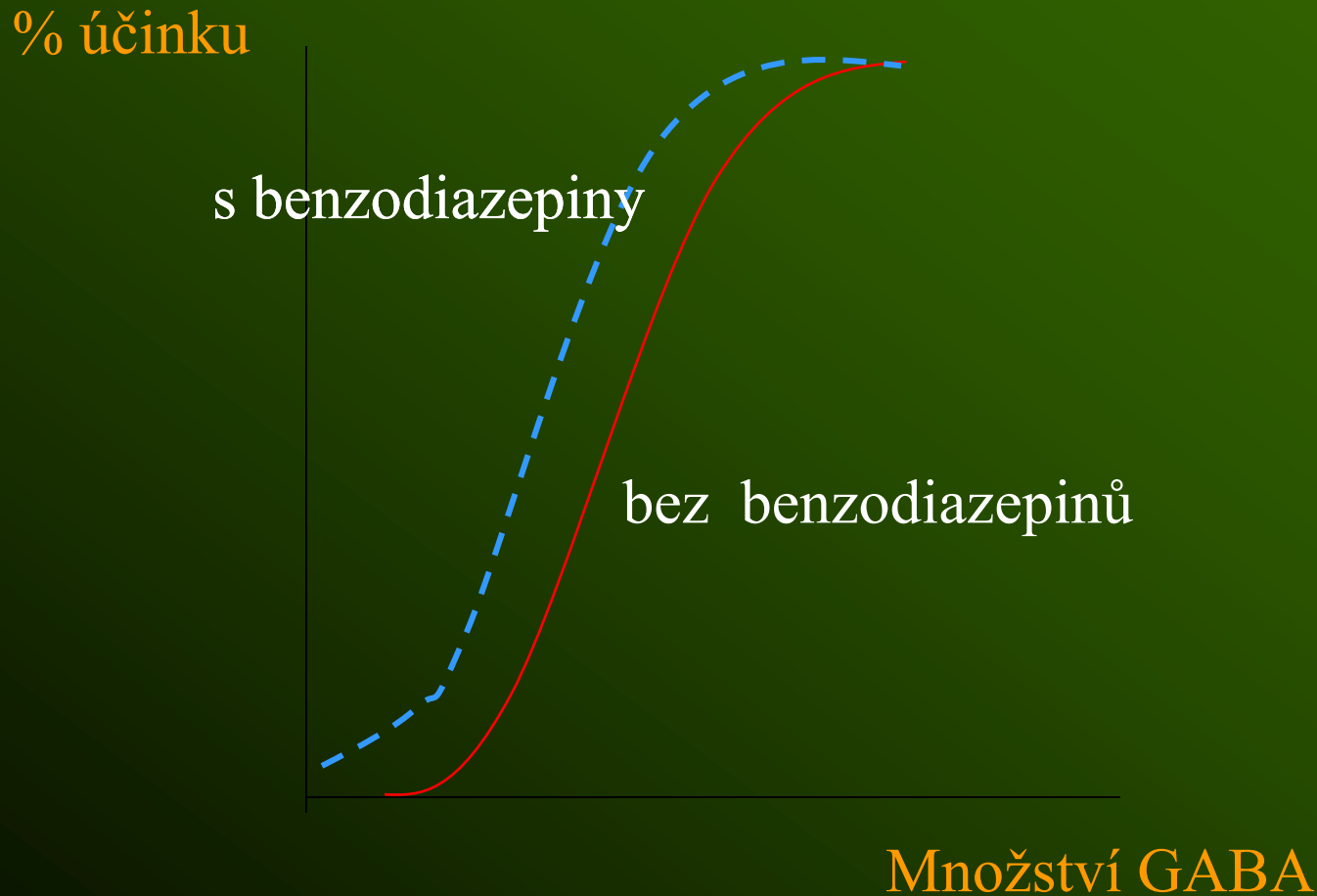
Historie

- Syntetizovány začátkem 50 let, výrazné sedativní, hypnotické účinky a velkou terapeutickou šíří
- **Chlordiazepoxid** 1960
- **Diazepam** 1963 použit k indukci anestezie
- **Flunitrazepam** (Rohypnol-Roche) 1973
10x větší hypnotická aktivita
- Oba ve vodě nerozpustné, dlouhý biolog. poločas-účinek není dobře říditelný-hledání nového derivátu s lepšími farmakokinetickými parametry
- 1976 syntetizován **midazolam** (Dormicum-Roche)-první ve vodě rozpustný benzodiazepin s krátkým biolog. poločasem, do klinické praxe zaveden 1984

Mechanismus účinku

- Vazba na **centrální** specifické benzodiazepinové receptory v GABAergním supramolekulárním komplexu, zesílení inhibičního účinku kyseliny gama aminomáselné- hlavního inhibičního neurotransmiteru v CNS
- Na vyvolání stejného inhibičního účinku je pak zapotřebí menšího množství tohoto neurotransmiteru, viz obr.

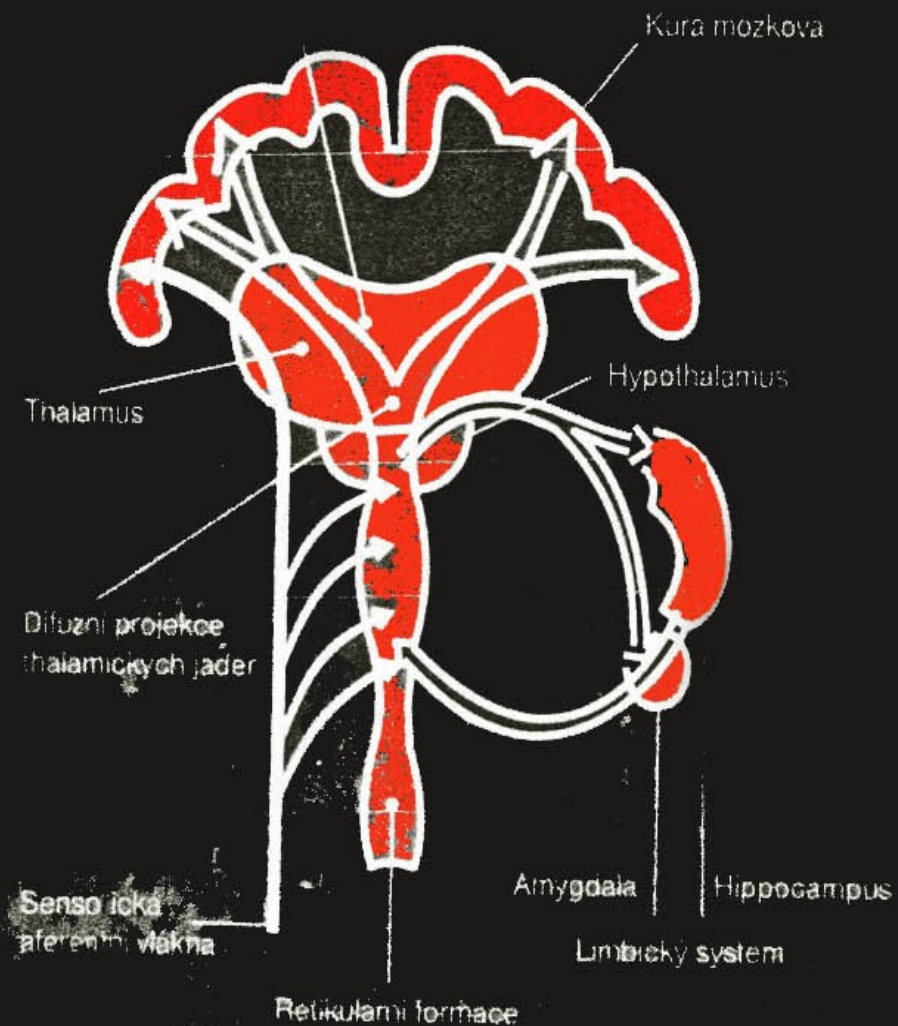
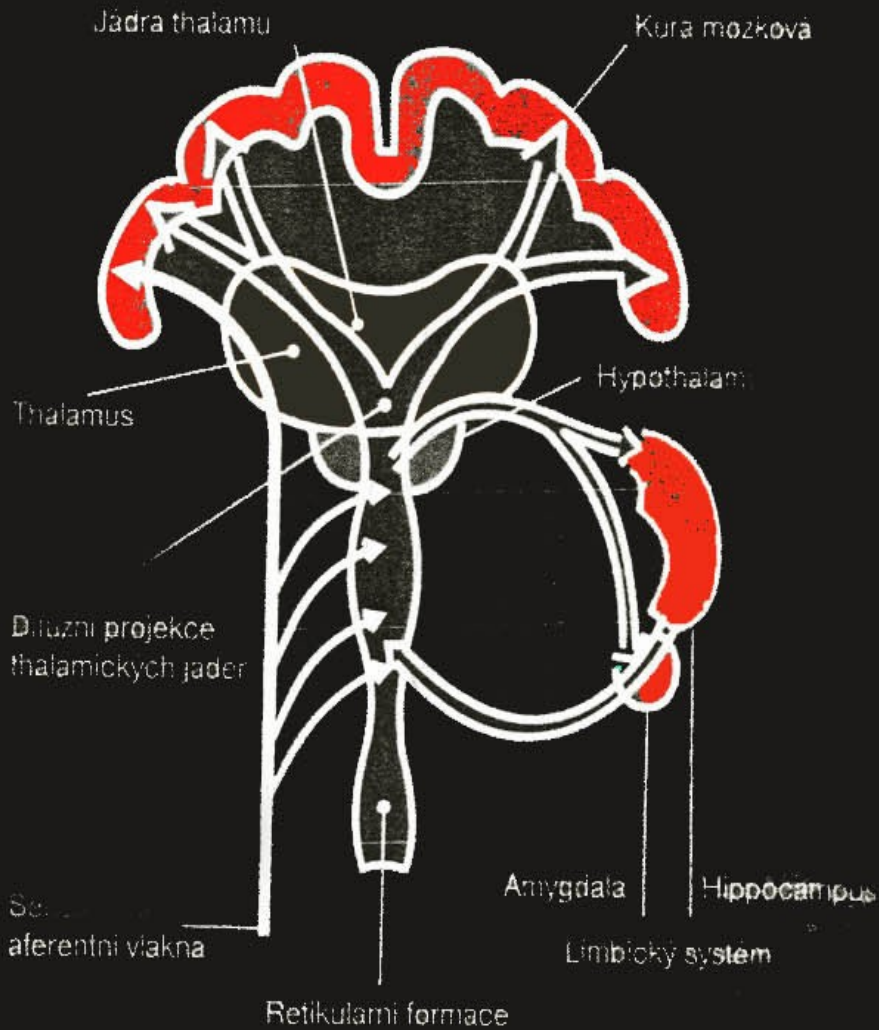
Vztah dávky a účinku kyseliny gama aminomáselné s Dormicem a bez něho.



- Vazba na **periferní** BD receptory v různých tkáních a orgánech. Význam ne zcela jasný. (srdce - ovlivnění délky akčních potenciálů)
- Vazba na **adrenergní** receptory v CNS a cévách - vasodilatace (i koronární), příznivý úč. na srdce, možno použít u pac. s ICHS.

Účinek BD na CNS je vysoce specifický. Specifické BD receptory se nacházejí v nejvyšší hustotě v kůře mozkové a limbickém systému. Mozkový kmen a prodl. mícha jsou ovlivněny účinkem BD na rozdíl od barbiturátů výrazně méně. Proto je jejich terapeutická šíře velká. (obr.)

Hlavní místa farmakol. účinků **BD** (receptorově specifický účinek) a **barbiturátů** v CNS (nespecifický holoencefalický)



Farmakologické účinky BD na CNS

- Anxiolytický
- anterogradně amnestický
- centrálně svalově relaxační
- antikonvulzivní
- sedativní
- hypnotický

- **Anxiolytický a anterogradně amnestický** již po velmi nízkých dávkách při obsazení 20-30% BD receptorů v CNS.
- **Antikonvulzivních účinků** využíváme při léčbě epilepsie
- k navození **hypnotických účinků** je třeba nejvyššího dávkování - individuálně velmi rozdílné (k indukci anestezie se používají BD většinou v kombinaci s barbituráty, opioidy, propofolem)

Vliv BD na oběhový systém

- mírný pokles TK
- snižují periferní vaskulární rezistenci => redukce venozního návratu, snížení plicích tlaků srdce (preload a afterload) => snížení spotřeby O₂ myokardem (nitroglycerin like effect)

Vliv BD na srdce

- dilatace koronárních arterií
- snížení plasmatické hladiny katecholaminů
- antiarytmický účinek
- antiarytmický a antifibrilační účinek je výhodný při akutním IM
- žádný negativní inotropní účinek.

Vliv BD na dýchací systém

- Deprese dýchání (v závisl. na dávce) - není tak výrazná jako po barbiturátech
- sedační dávky u zdravých osob jsou bezpečné
- u pac. s CHOCHBP může být dechově depresorický účinek hlubší a delší
- Opatrnost u **starých osob !!!**

Interakce s ostatními farmaky

- **Barbituráty** zvyšují vazbu BD na BD receptor - zvyšují jejich afinitu k receptoru (výrazný synergický účinek) V praxi výhodná kombinace s výrazně redukovánými dávkami thiopentalu.
- **Opioidy** - potenciace hypnotického účinku i analgetického. Účinek na respiraci je aditivní nebo supraaditivní, ačkoliv obě farmaka působí na rozdílné receptory v CNS.

- **Ketamin**

- zvyšuje hypnotický účinek BD

- BD částečně antagonizuje

- kardiostimulační účinek ketaminu

- **flumazenil (Anexate)** - specifický

- antagonista BD - antidotum - antagonizuje

- všechny farmakologické účinky bez účinku

- na CNS

Přednosti Dormica před ostatním BD

- nejčastěji používaný
- rychlý nástup účinku, titrace dávky dle účinku, poměrně krátký klinický úč. bez delšího přespávání
- rozpustný ve vodě, krátký biologický poločas
- kompatibilita s ostatními ve vodě rozpustými farmaky (možnost smíchat v jedné stříkačce s např. ketaminem)
- intantní injekční forma - nemusí být použito rozpouštědlo
- výborná místní snášenlivost i při im. aplikaci

Použití v anestezii

- sedace při vědomí
- analgosedace
- premedikace
- indukce anestezie, ev . kombinace s jinými farmaky
- k navození anxiolýzy, sedace a amnezie u pacientů v intenzivní péči

Sedace při vědomí

- Základní životní funkce ovlivněny jen nevýznamně, ochranné reflexy HCD přítomny
- využíváme **anxiolytický a amnestický** účinek - dle míry obsazení receptorů
- podáváme **titračním způsobem** - velké individuální rozdíly v účinku na CNS (věk, pohlaví, hmotnost, medikace, nevyspání...)
- **dospělí** - bolus 1- 2,5 mg i.v., pak po 1 - 2 mg do žádoucího stupně sedace
- **děti** - variabilní účinek, výskyt paradoxních reakcí, vhodné kombinovat s ketaminem.

U dětí dáváme přednost nebolestivým alternativním způsobům aplikace dormica

způsob aplikace	dávkování v mg/kg	nástup účinku v min	vrchol účinku v min
nasální	0,2-0,3	5	10-15
orální	0,5	10	20-30
rektální	0,5-1	10	15-20
intramuskulární	0,15	5	15-20
intravenózní	0,1-0,2	ihned	2-4

Analgoosedace

- Kombinace analgetika s BD
- účinky dormica s opioidy se výrazně potencují, výrazný synergismus v navození hypnotického účinku, supraaditivní účinek na dýchání
- nejčastěji kombinace dormicum + alfetanyl (rapifen) nebo fentanyl
- na koronárních jednotkách při AIM dormicum + sufenta forte možno kombinovat s Nubainem

- Nejprve podání analgetika fentanylu, nebo alfentanilu 5-10 ug/kg i.v. nebo sufentanilu v dávce 10 ug i.v.
- vyčkat 1-2 min. do rozvinutí plného analgetického účinku opioidů a titračním způsobem přidáváme dormicum až do dosažení žádoucího stupně sedace
- sledujeme stav vědomí, dýchání, oběhu.
- opatrnost u **starých** lidí - výrazně redukce dávek

Použití v celkové anestezii

- premedikace
- navození anxiolýzy před indukcí anestezie
- k indukci anestezie
- hypnotická komponenta TIVA

- Premedikace

- **intramuskulární** aplikace pomalu na ústupu ve prospěch perorální premedikace , stále se však aplikuje 0,1 mg/kg 20-30 min. před zač. výkonu
- **tabletová** - 7,5 mg p.o. asi 45-60 min. před zač. výkonu

výborný anxiolytický a částečně amnestický účinek,

- K indukci anestezie
 - individuální odezva pacienta na BD
veliká
 - 0,1- 0,5 mg/kg i.v., vhodné použití
dormica v kombinaci s opioidy,
barbituráty, propofolem nebo ketaminem

Závěr

- **BD** - nejčastěji používaná psychotropní farmaka
- přispěly k obohacení farmak v anesteziologii a resuscitaci