

# Hypnosedativa

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

# Hypnosedativa

## HYPNOTIKA

- látky, které navozují stav podobný fyziologickému spánku, působí tlumivě na CNS
- používají se na odstranění nespavosti – insomnie, resp. k navození spánku

## SEDATIVA

- látky navozující sedaci – zklidnění, častěji podávána i během dne, působí také tlumivě na CNS
- používají se k navození sedace - zklidnění, např. u úzkostných poruch s hyperaktivitou, u agresivních pacientů
- hranice mezi hypnotiky a sedativy je neostrá  
=> **hypnosedativa**

# Indikace hypnotik

**U nespavosti v případě že:**

- není možná kauzální léčba
- ještě nezabrala kauzální léčba
- jedná se o závažnou poruchu spánku (v případech, kdy je nespavost vysilující nebo vede k těžkému rozrušení pacienta/pracovní neschopnosti)
- délka léčby by měla být co **nejkratší** - od několika dnů do 2 týdnů (max. 4 týdny nepřetržitě)

# Hypnotika 1. generace

## **klomethiazol**

**Indikace: u akutních abstinenčních stavů při odvykací léčbě alkoholiků a při delirium tremens; při poruchách spánku ve stáří, k léčbě neklidu, agitovanosti a stavů zmatenosti u starých lidí**

## **barbituráty**

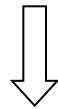
- zcela obsolentní, nízká terapeutická šíře
- není antidotum
- závislost, v současnosti používané jenom v anesteziologii

## Hypnotika 2. generace

### Benzodiazepiny

- selektivně obsazují benzodiazepinové vazební místo na komplexu **GABA<sub>A</sub> receptoru** (spřažen s Cl<sup>-</sup> kanálem)

- zvyšují afinitu vazeb. místa pro GABA (**pozitivní alosterická modulace**)
- zvýšení frekvence otevírání Cl<sup>-</sup> kanálu
- hyperpolarizace membrány neuronu



**inhibice přenosu vzruchu**

- anxiolýza, sedace, spánek, ztráta vědomí, smrt

# Účinky BZD

## 1) hypnosedativní

midazolam

## 2) anxiolytické

alprazolam, *bromazepam*, *oxazepam*

## 3) antikonvulzivní

diazepam, klonazepam

## 4) myorelaxační

klonazepam

## 5) amnestické (anterográdní amnézie)

většina BZD, historicky typické pro flunitrazepam

# Farmakokinetika

- **ABSORPCE:**
  - p.o. výhodné, téměř kompletní resorpce z GIT
  - i.m.– rychlost absorpce často nepředvídatelná
  - možno také i.v., p. rect. (febrilní křeče u dětí)
- **DISTRIBUCE:** intenzivní vazba na plazmatické bílkoviny
- **BIOTRANSFORMACE:** v játrech probíhá dealkylace, hydroxylace, následně konjugace s kys.glukuronovou
- **EXKRECE:** vylučování převážně močí ve formě metabolitů

# NÚ benzodiazepinů

- **únava**, denní ospalost, zmatenost, závratě
- **paradoxní reakce** (u dětí, geriatrických pacientů)
- riziko vzniku **závislosti** (psychická i fyzická)
- narušení kognitivních funkcí (poruchy paměti, zpomalení psychomotor. tempa)
- **útlum DC**
- **svalová slabost**
- “rebound“ fenomén, nevysazujeme ze dne na den (tremor, tinnitus, ospalost, narušení spánku prodloužením REM fáze)
- GIT obtíže
- teratogenní v 1. trimestru, „**floppy baby**“ nebo abstinenční syndrom ve 3. trimestru



## KI benzodiazepinů

- gravidita a laktace
- myastenia gravis a jiná onemocnění charakteristické svalovou slabostí
- otrava alkoholem a hypnotiky, jejich souběžné podávání
- závažná plicní ventilační insuficience, spánková apnoe
- závislost na alkoholu, drogách, lécivech
- pacienti užívající BZD nesmí darovat krev, nesmí řídit auto

# Benzodiazepiny

## Febrilní křeče

- věkově vázaný fenomén – který se projevuje jako generalizované křeče v průběhu horečnatého onemocnění, obvykle na jeho začátku – při vzestupu teploty nad 38 stupňů a více
- manifestuje se mezi 3. měsícem a 5. rokem, u 2-8 % dětské populace, u 1/5 dětí se opakují
- geneticky podmíněný idiopatický syndrom
- pozdější riziko epilepsie 2-4%
- lék první volby
  - **diazepam** – rektální mikroklysma + vždy **antipyretika**

# Benzodiazepiny

## Hypnosedativní BZD

- **midazolam, diazepam, cinolazepam, klobazam, medazepam**
- závislost, narušení struktury spánku (zkrácení REM fáze), únava

# Antagonista BZD

## flumazenil

- při terapii předávkování a otrav BZD, zrušení centrálně sedativních účinků BZD v anesteziologii
- nástup účinku 1-2 minuty
- $t_{1/2}$  je přibližně 1 hodina = - podat v opakovaně nebo pokračovat po úvodní dávce kontinuální infuzí
- může vyvolat **superakutní syndrom z odnětí** u osob závislých na benzodiazepinech

# Hypnotika 3. generace

## „Z“ látky

- **selektivní** agonisté benzodiazepinového vazebního místa obsahujícího podjednotku  $\alpha_1$
  - selektivní hypnotický účinek (bez myorelaxačního a anxiolytického)
  - nebenzodiazepinová struktura
  - **může vznikat závislost**, nevyvolávají ranní ospalost, jsou šetrnější, u citlivějších a geriatrických pacientů – zmatenost, halucinace, bludy, somnambulismus
- 
- **zopiklon**
  - **zolpidem**
  - **zaleplon**

# Antidepresiva

**Trazodon**

**Agomelatin**

Mirtazapin – viz téma Antidepresiva

# Rostlinná hypnosedativa

- *Melissa officinalis* - meduňka
- *Valeriana officinalis* - kozlík
- *Humulus lupulus* - chmel
- *Passiflora incarnata* - mučenka
- *Hypericum perforatum* - třezalka

# Nová hypnosedativa

## Melatoninová hypnotika

**melatonin** (tbl. s prodlouženým uvolňováním)

- neseedativní, ovlivňují cirkadiánní rytmus
- ramelteon (není reg.), tasimelteon
- u pacientů ve věku 55 let a více, 1 až 2 hodiny před ulehnutím na lůžko
- měla by odstranit nevýhody BZD a „Z“ látek
  - zkracují spánkovou latenci, tasimelteon prodlužuje dobu spánku a redukuje noční probuzení
  - nepřítomnost denní sedace, tolerance, rebound insomnie a příznaků z vysazení
  - nehrozí rozvoj závislosti, nedochází k poruchám paměti, motoriky ani k útlumu respirace



# Rostlinná hypnosedativa

- *Melissa officinalis* - meduňka
- *Valeriana officinalis* - kozlík
- *Humulus lupulus* - chmel
- *Passiflora incarnata* - mučenka
- *Hypericum perforatum* - třezalka

## Další hypnosedativa

**antipsychotika** : quetiapin

chlorprothixen

levomepromazin

**H<sub>1</sub> - antihistaminika** (I. generace):

promethazin, moxastin, hydroxyzin, bisulepin