

# Sedativa, hypnotika

Sedativa = látky „zklidňující“

Hypnotika = látky navozující stav více či méně podobný fyziologickému spánku

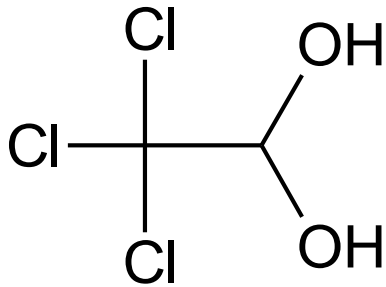
Spánek dle EEG a dalších metod:

non-REM (non-rapid eye movement) spánek – 70-75%

REM – zbytek; hluboký spánek potřebný k regeneraci organismu

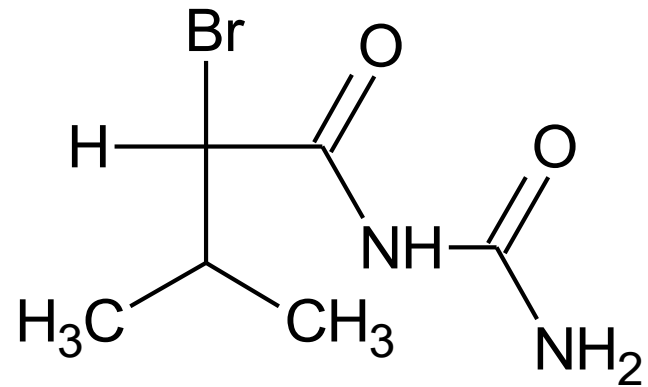
(Pre)historie

- ethanol
- bromidy (KBr, NaBr)



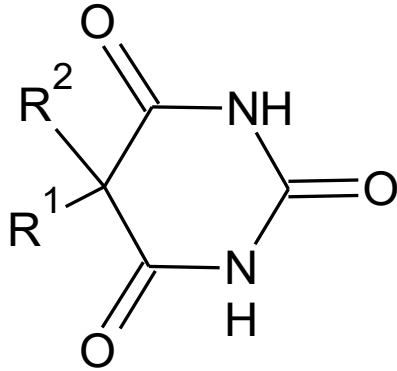
### chloralhydrát

- dosud používán jako „jemné“ hypnotikum u dětí (čípky)



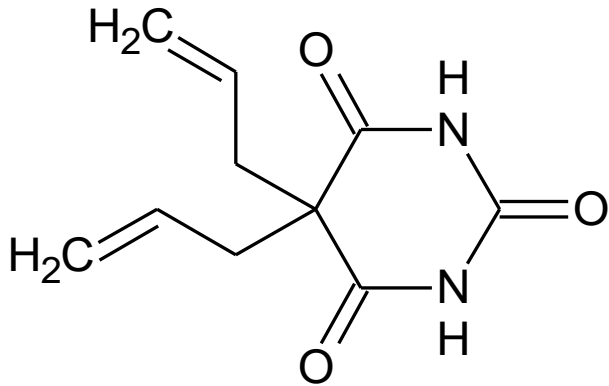
### bromisoval

## Historie Barbituráty



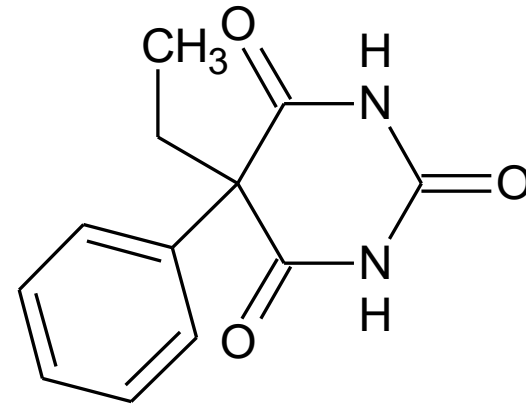
kys. barbiturová

$R^1, R^2 =$  alkyl, alkenyl, aryl barbituráty



symetrické

- pomalý nástup účinku
- mírný účinek (sedativa)
- dlouhé odeznívání
- použití v analg. směsích (irac., návyk)

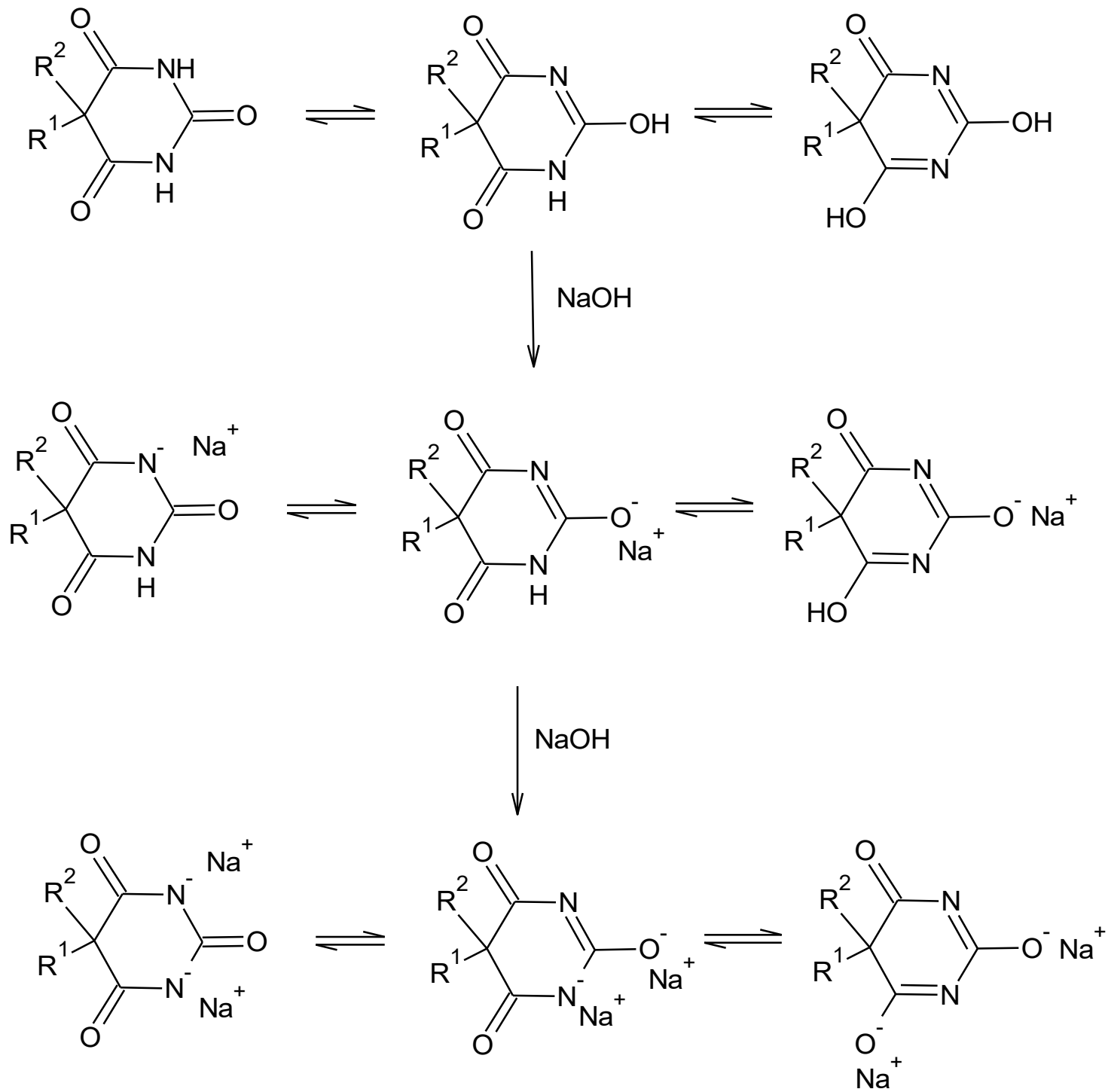


nesymetrické

- obvykle lipofilnější
- účinnější, rychlejší nástup (hypnotika)
- léčba hyperbilirubinémie a kernikteru u novorozenců (patrně irac.)

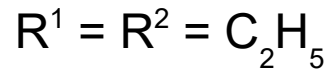
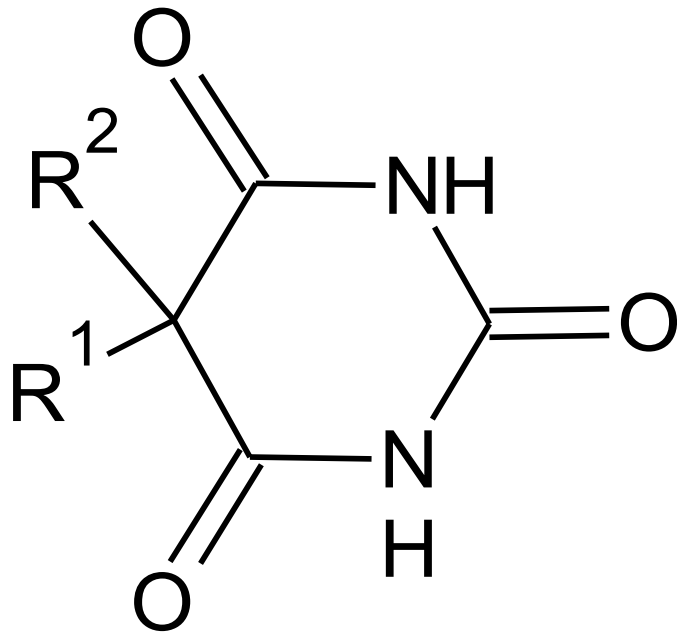
- masově používány přibližně 1912 – 1955
- dělení podle trvání účinku
- až 50 derivátů
- potlačují REM-spánek

# Chemické vlastnosti barbiturátů



- laktam-laktim tautomerie
- dvojsytné kyseliny
- značný rozdíl  $pK_a \Rightarrow$  možnost monosodných aj. solí dobře rozp. ve vodě

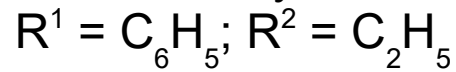
## Příklady barbiturátů



**barbital**



**alobarbital**



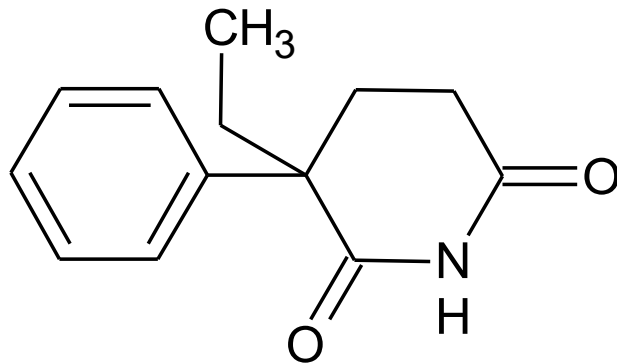
**fenobarbital**, syn. luminal

•též antiepileptikum, LČ febrilních křečí u kojenců, dosud u novorozenecké žloutenky (patrně irac.)

•aktivátory GABA<sub>A</sub> receptoru

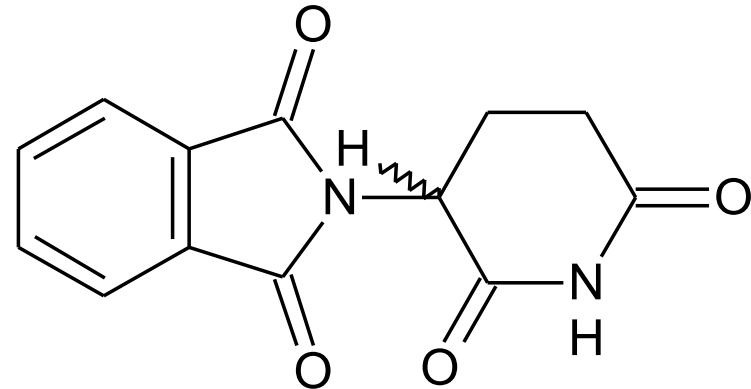
•rovněž ve směsích (Bellaspone<sup>®</sup>)

## Deriváty piperidin-2,6-dionu (glutarimidu)



### glutethimid

- odvozen od fenobarbitalu
- obsolentní sedativum a hypnotikum



### thalidomid

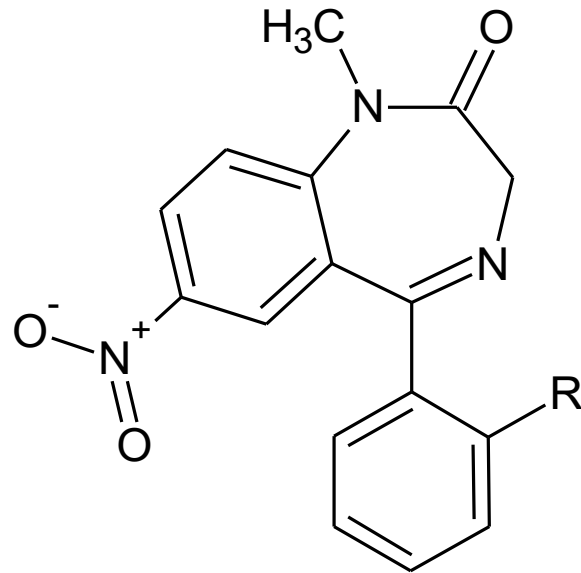
Contergan<sup>®</sup>

- původně hypnotikum
- v 70. letech stažen kvůli teratogenitě S-enantiomeru, enantiomery však v organismu rychle racemizují; impuls k zavedení INN názvosloví
- po r. 2000 znovu používán: imunosupresivum, antineoplastikum: inhibitor angiogeneze; „lead compound“ nové skupiny antineoplastik



# Benzodiazepiny

## 1,4-benzodiazepiny



R = H            **nitrazepam** – spíše sedativum

R = F            **flunitrazepam** - hypnotikum

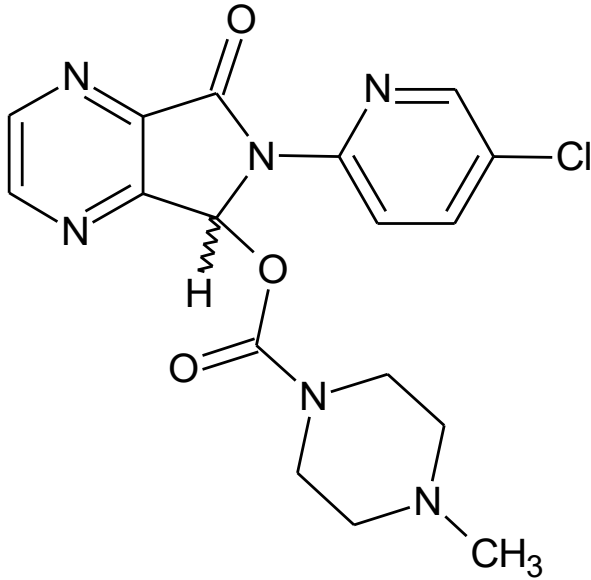
(Rohypnol<sup>®</sup>)

•malý efekt na REM spánek

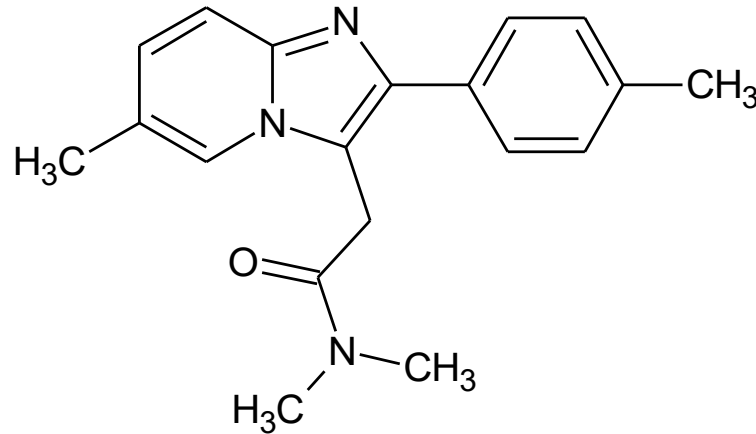
N.Ú.: amnézie, útlum dýchání a cirkulace

•tolerance

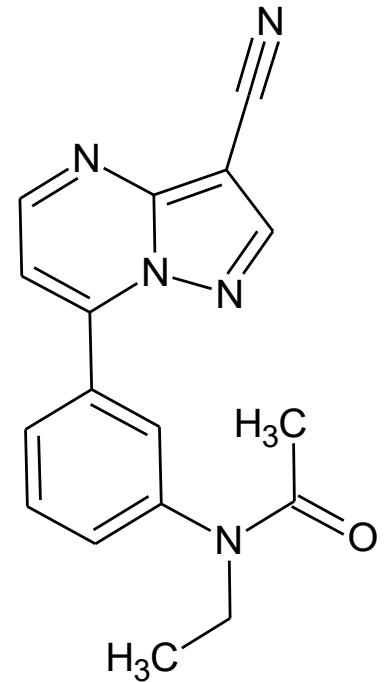
„Z-látky“



(±)-(5R,S): **zopiklon**  
Zopitin<sup>®</sup>  
(+)-(5S): **eszopiklon**



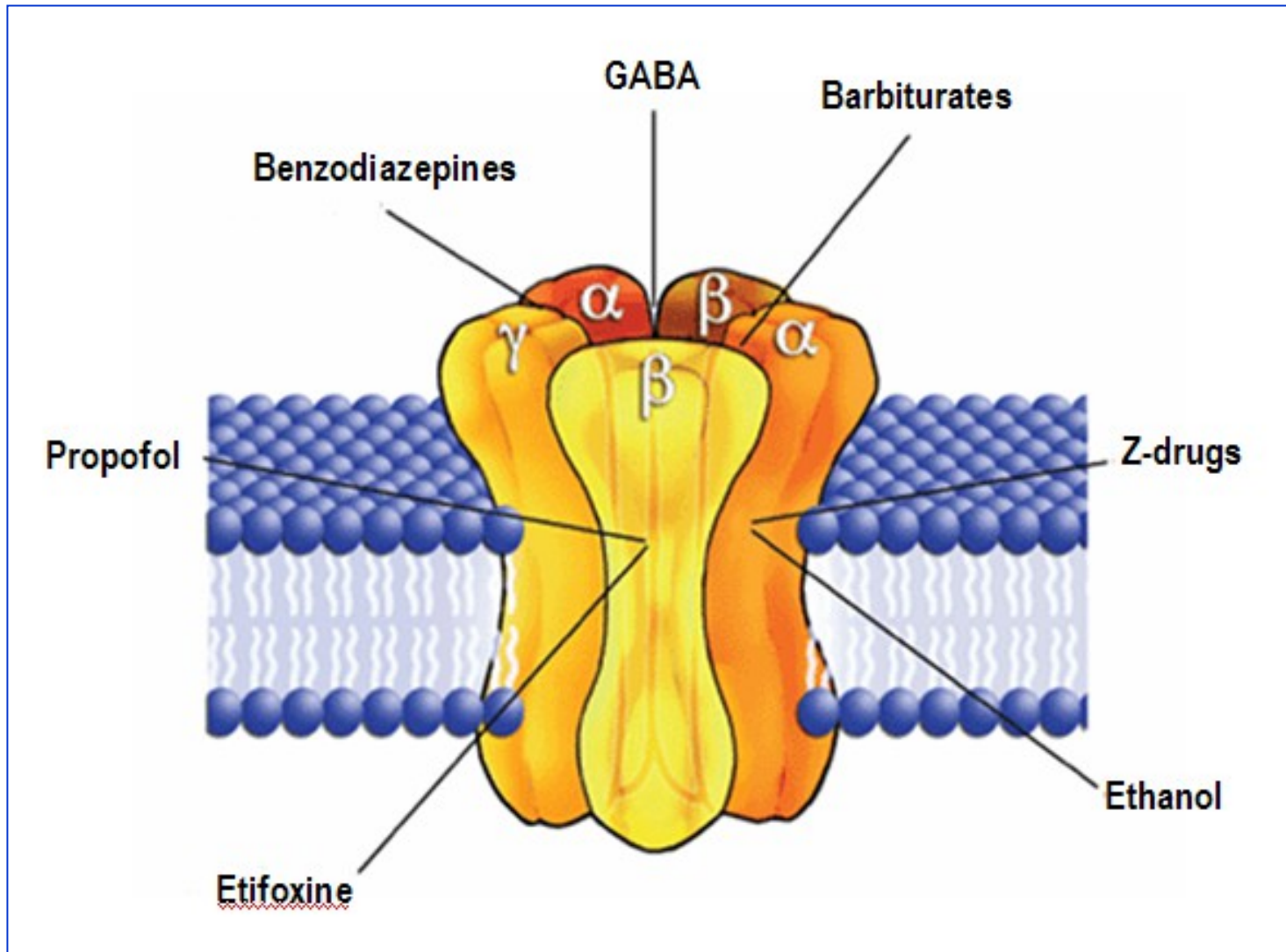
**zolpidem**  
Eanox<sup>®</sup>, Hypnogen<sup>®</sup>



**zaleplon**  
•též antikonvulz. účinky  
Sonata<sup>®</sup>, Zerene<sup>®</sup> ...

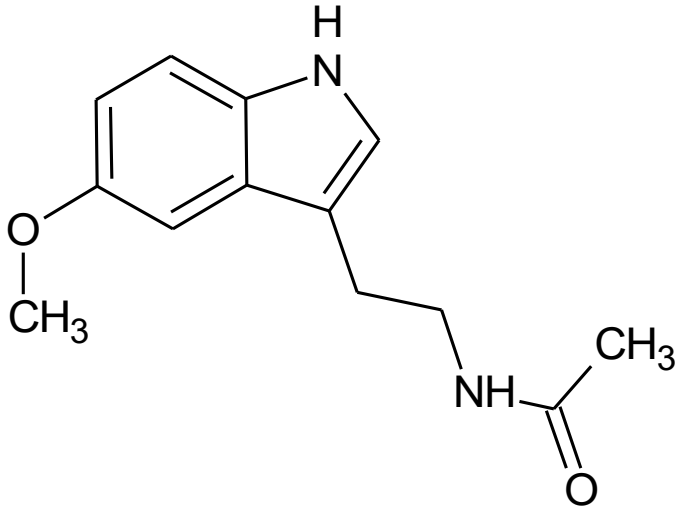
GABA<sub>A</sub>-receptor – Cl<sup>-</sup> kanál – cílová struktura většiny sedativ a hypnotik a mnoha antiepileptik

- alosteričtí agonisté receptoru



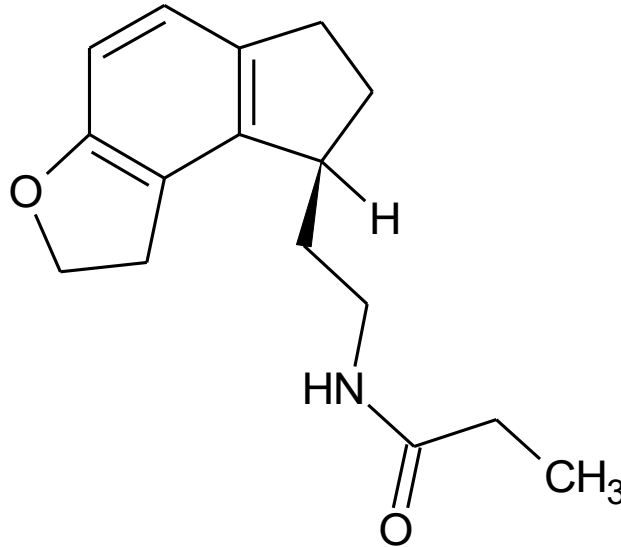
## Agonisté melatoninového receptoru („melatonergní“ léčiva)

- melatonin zodpovídá za **cirkadiální rytmus**
- agonisté navozují spánek a „resetují cirkadiální hodiny“ (=“Zeitgeber“), aby byl umožněn



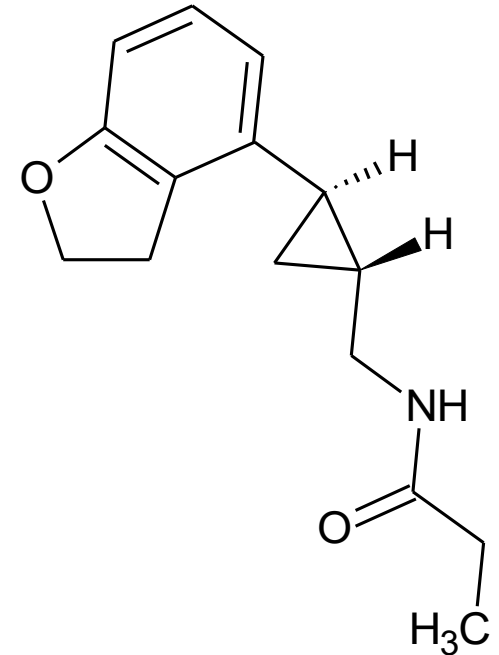
### melatonin

- podání večer ⇒ „resynchronizace“
- příliš krátký plazm.  $T_{1/2}$



### ramelteon

- agonista melatoninových receptorů MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>



### tasimelteon

syn. BMS-214778

## Melatoninové receptory

- $MT_1$  a  $MT_2$

- v různých částech mozku, významné zejména v supraschiasmatickém jádře („cirkadiální pacemaker = Zeitgeber“-SCN)

- receptory spojené s G-proteinem

- vazba melatoninu na  $MT_2 \Rightarrow$  „reset hodin“

- vazba na  $MT_1 \Rightarrow$  potlačení šíření nervového vzruchu („neuronal firing“)

- $MT_1$  zprostředkovaný účinek melatoninu navozuje spánek především pomocí

„hypothalamického spínače spánku“, jenž pod vlivem melatoninu potlačuje nervové dráhy spojené s bděním a stimuluje dráhy spojené se spánkem

- pro uspávací účinek melatoninu má význam i thalamus; zde MT receptory, vlivem 5-aminoindolu se tvoří **spindles**, charakteristické non-REM spánkem

- i další vazebné struktury/místa pro melatonin: chinonreduktasa 2, jaderné receptory patřící do nadrodiny receptorů retinové kyseliny,  $Ca^{2+}$  vážící proteiny: kalmodulin, kalretikulin a jeho analogy v jádře aj.

### Antiepileptika

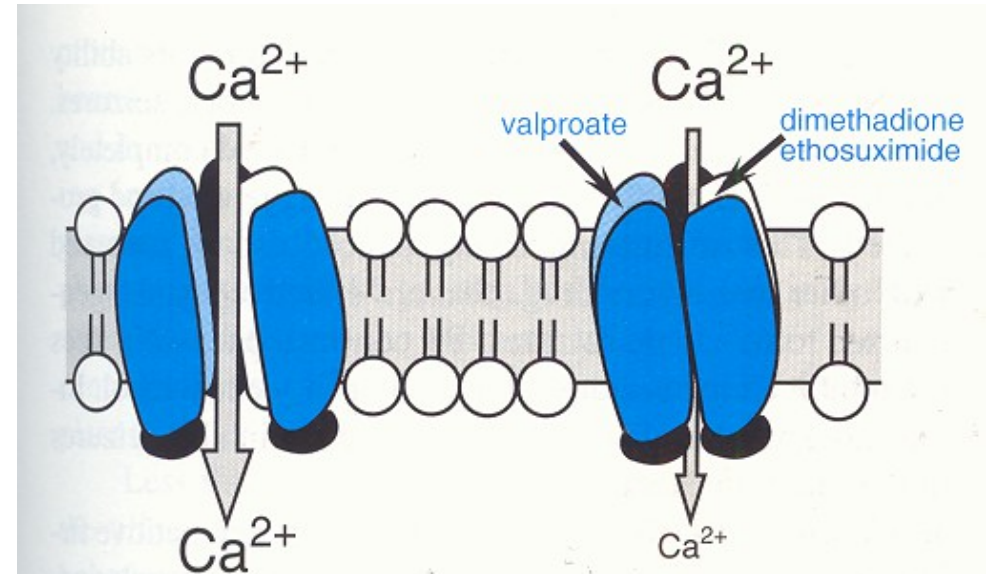
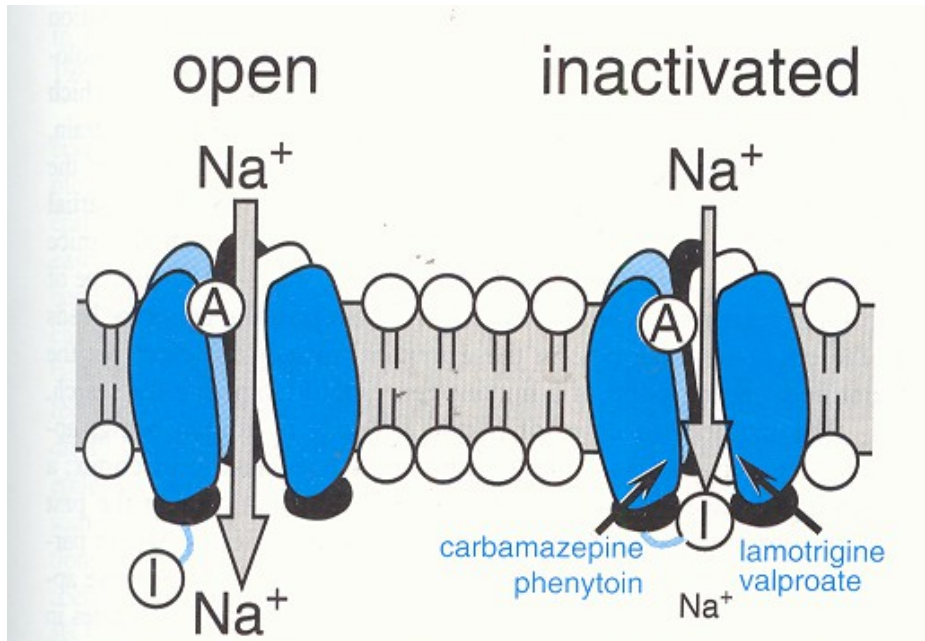
- látky selektivně tlumící CNS, užívané k léčbě epilepsie

### Antikonvulziva

- látky působící proti křečím používané často (ale nejen) při epilepsii
- mnoho LČ má obojí použití, ne však všechna

# Mechanismy účinku antiepileptik a struktury, s nimiž interagují

## •GABA<sub>A</sub>-receptor



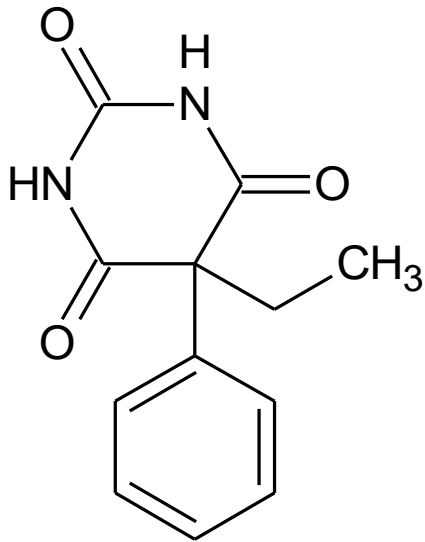
- napětově závislé Na<sup>+</sup> kanály: prodloužení inaktivace snižuje schopnost neuronů šířit vzruch na vyšších frekvencích
- nízkoprahové Ca<sup>2+</sup> kanály: snížení toku Ca<sup>2+</sup> kanály typu T snižuje proud pacemakeru, jenž podmiňuje thalamický rytmus v hrotech a vlnách, pozorovaný při generalizovaných záchvatech

## Synaptický vezikulární protein 2A (SV2A)

- široce rozšířen v CNS, předpokládána účast v exocytose synaptických vezikul a uvolňování neurotransmiterů
- afinita levetiracetamu a jeho analogů k SV2A těsně koreluje s jejich schopností chránit před konvulzemi, experimentálně navozenými na zvířecích modelech

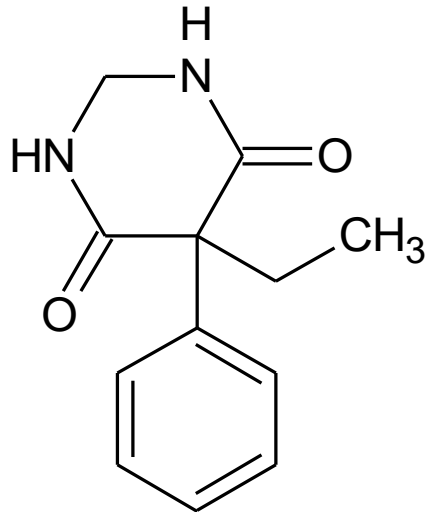


## Fenobarbital a jeho analogy



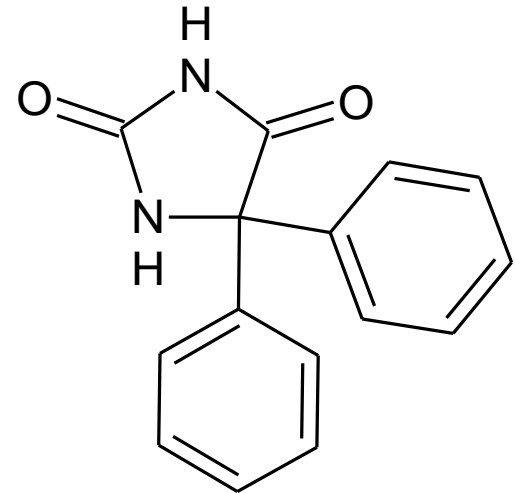
### fenobarbital

Luminal<sup>®</sup> inj.,  
Pheneamal 0.1<sup>®</sup>,  
Phenaemaletten<sup>®</sup>  
•LČ druhé volby:  
teratogenní, indukce  
jaterních enzymů;  
sedace, deprese,  
podrážděnost u dětí a  
starších lidí



### primidon

Liskantin<sup>®</sup> tbl.  
•metabolizován na fenobarbital  
•LČ druhé volby: sedace, ataxie,  
oslabené libido

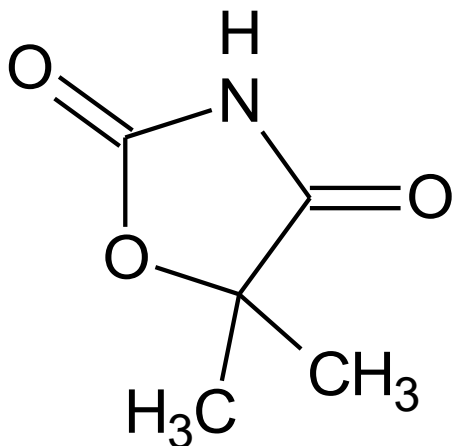


### fenytoin

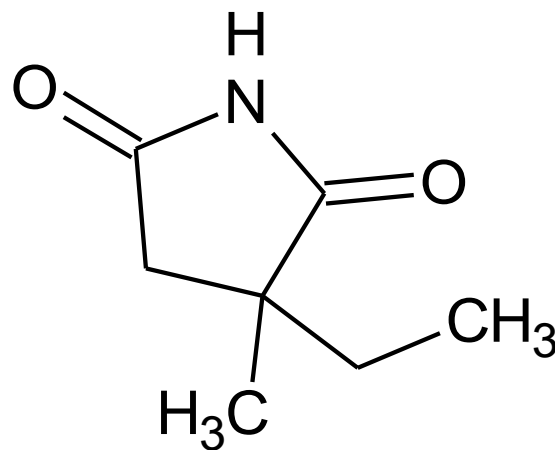
5,5-difenyldantoin

•od r. 1938  
•ve srovnání s  
fenobarbitalem téměř  
„nesedativní“  
•působí na Na<sup>+</sup> kanálu,  
prodlužuje čas otevření  
Epilan D Gerot<sup>®</sup> tbl.,  
Epanutin<sup>®</sup> inj.  
•fakticky jednosytná kys.,  
používána i Na<sup>+</sup> sůl

## Izosterní analogy hydantoinů – oxazolidin-2,4-diony a sukcinimidy



**dimethadion**



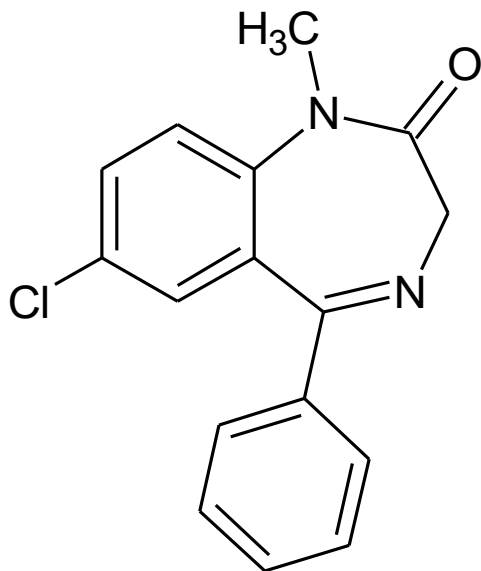
### **ethosuximid**

Pethinimid<sup>®</sup> cps.

- účinný u pacientů s absencemi, nikoliv u generalizovaných a tonicko-klonických záchvatů
- neinteraguje s jinými LČ
- NÚ: nauzea, zvracení, abdominální bolest, bolest hlavy, alergická vyrážka ...

- blokace Ca<sup>2+</sup> kanálů typu T v neuronech thalamu

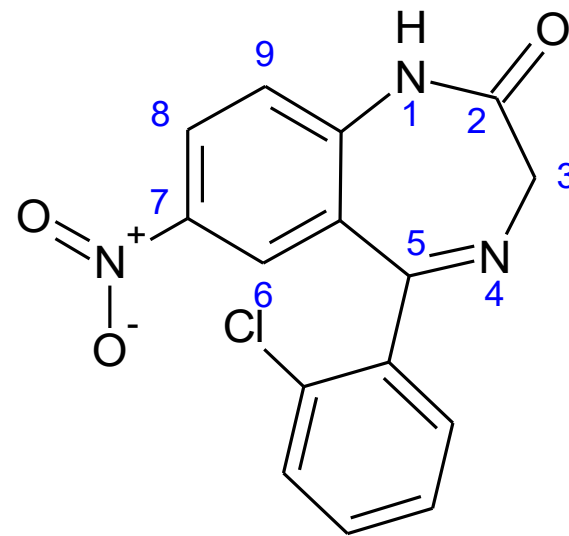
Benzodiazepiny  
1,4-benzodiazepiny



**diazepam**

•též prevence febrilních křečí u kojenců

Diazepam Desitin<sup>®</sup> Rectal Tube

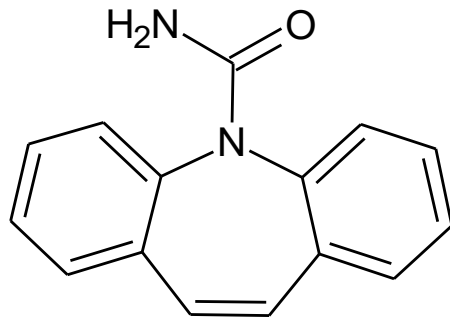


**klonazepam**

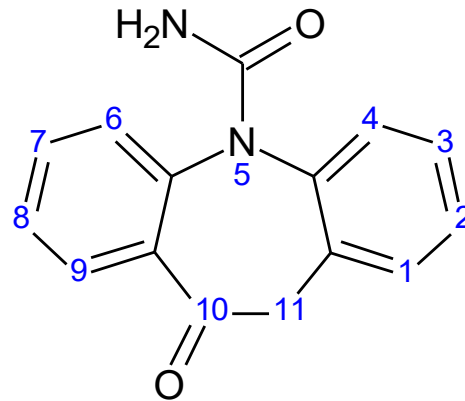
Rivotril<sup>®</sup> tbl., gtt.

•GABA<sub>A</sub>-receptor

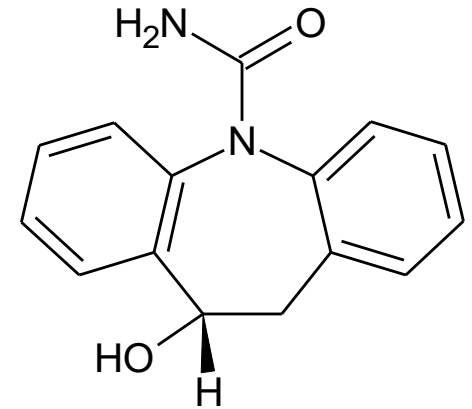
## Dibenz[*b,f*]azepiny



5H-dibenz[*b,f*]azepin-5-karboxamid



(proléčivo)



### karbamazepin

*Carbamazepinum* ČL 2009

Biston<sup>®</sup>, Neurotop<sup>®</sup>, Tegretol<sup>®</sup> CR ...

- blokuje napěťově závislé Na<sup>+</sup> kanály a tím brání rychlému a nekontrolovatelnému šíření vzruchu

### oxkarbazepin

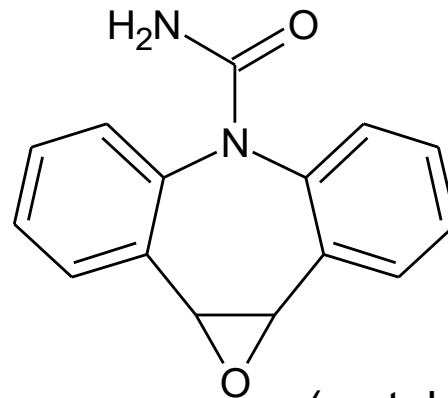
Oxkarbazepin Merck<sup>®</sup>,

... Mylan<sup>®</sup>; Trileptal<sup>®</sup>

### eslikarbazepin

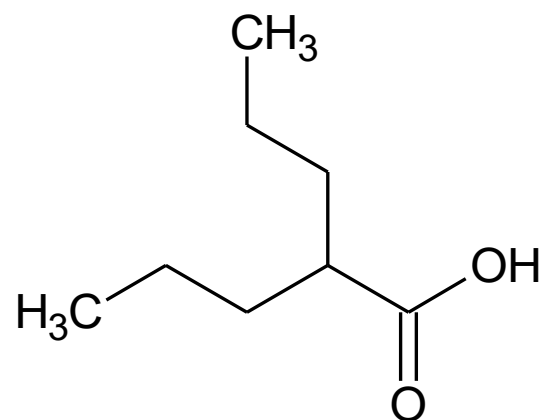
- těž moduluje proudy zprostředkované Ca<sup>2+</sup> a K<sup>+</sup>

Exalief<sup>®</sup> tbl., Zebinix<sup>®</sup> tbl.



(metabolit)

karbamazepin-epoxid



### **valproová kys.**

*Acidum valproicum* ČL 2009

•častěji užíván **valproát sodný**

*Natrii valproas* ČL 2009

•blok napěťově závislých Na<sup>+</sup> kanálů

•zesílení inhibičního efektu GABA

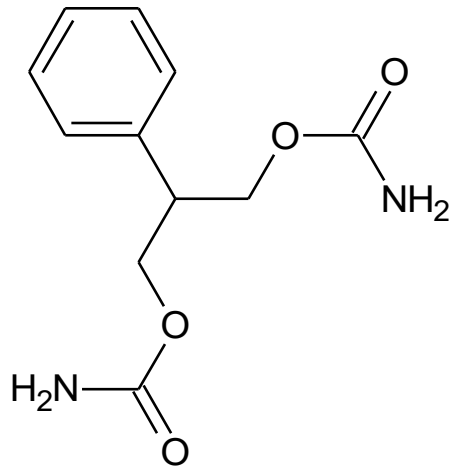
•snížení proudu napěťově závislým (nizkoprahovým) Ca<sup>2+</sup> - T- kanálem

•všechny typy záchvatů

•teratogenní

Absenor ® , Convulex ® (valproová kys.), Depakine ® , Orfiril ® ... (valproát sodný)

## Karbamáty



### felbamát

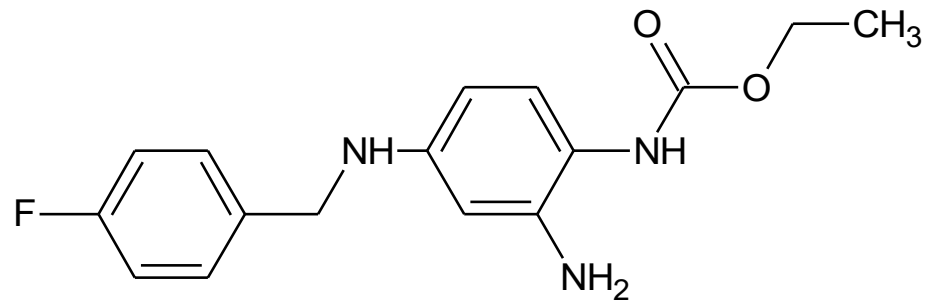
•analog meprobamatu a karisoprodu

MÚ:

- potencuje inhibiči zprostředkovanou GABA
- blokuje napěťově závislé Na<sup>+</sup> kanály
- blokuje iontový kanál na N-methyl-D-aspartátovém (NMDA) receptoru

•generalizované záchvaty vč. Lennox–Gastautova syndromu (těžko léčitelná epilepsie začínající v dětství s různými typy záchvatů, často doprovázená mentální retardací)

•vysoké riziko fatální hepatitidy a aplastické anémie

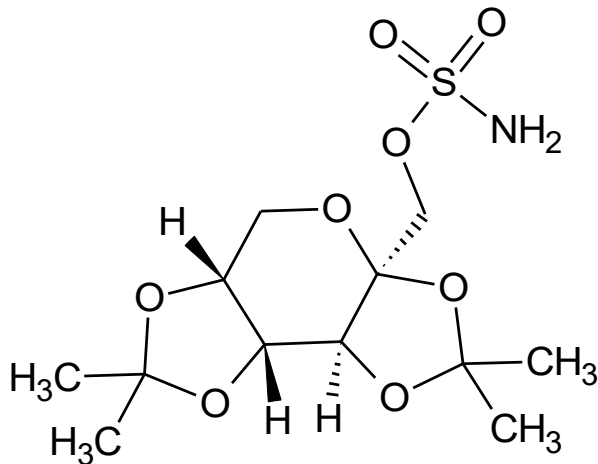


### retigabin

syn. D 23129

- vyvinut z analgetika flupirtinu
- M.Ú: aktivace K<sup>+</sup> kanálů typu Kv7 + potenciace GABA-indukovaných proudů v kortikálních neuronech
- přídavné LČ u částečných záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých od 18 let
- riziko prodloužení QT intervalu a psychiatrických potíží
- Trobalt ® schválen EMA 28. 3. 2011

## Látky s fragmentem sulfonamidu, popř. sulfamové kyseliny



### topiramát

2,3:4,5-Di-O-isopropyliden- $\beta$ -D-fruktopyranosa-sulfamát

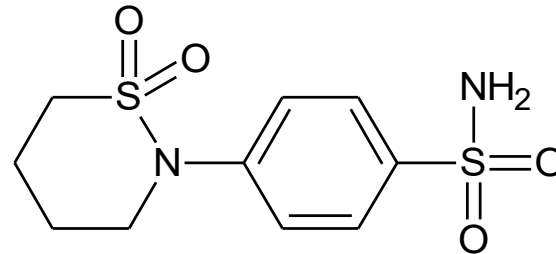
Topilept<sup>®</sup> tbl., Topilex<sup>®</sup> tbl.,

Topiragis<sup>®</sup> tbl....

- provedena řada strukt. obměn, analogy však neúčinné

- blokuje Na<sup>+</sup> kanály a vysokým napětím řízené Ca<sup>2+</sup> kanály, zeslabuje účinek excitačních transmitterů a zesiluje účinek GABA; vliv inhibice

karboanhydrasy na účinek nejasný

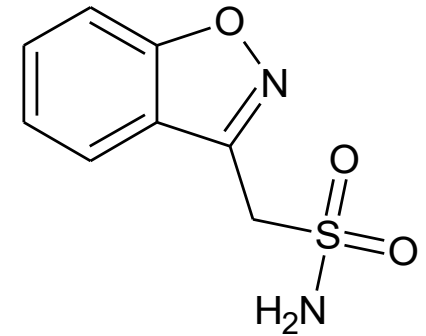


### sultiam

- derivát sulfanilamidu

- zaveden 1961

- inhibitor karboanhydrasy Ospanol<sup>®</sup>tbl.

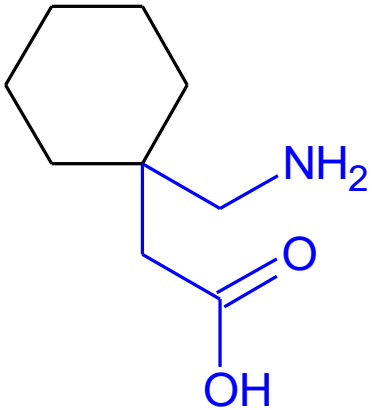


### zonisamid

- blokuje napětově závislé Na<sup>+</sup> kanály & Ca<sup>2+</sup> kanály typu T
- inhibuje karboanhydrasu

Zonegran<sup>®</sup>tbl.

## Substituční deriváty $\gamma$ -aminomáslené kys. (GABA)

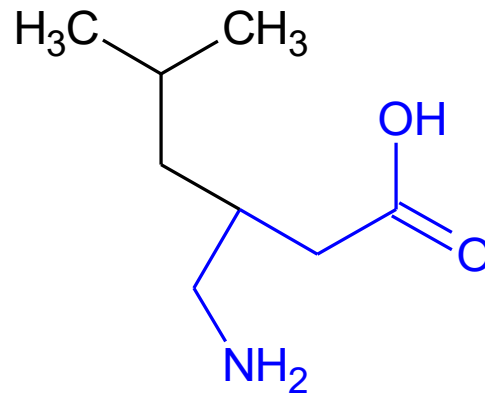


### **gabapentin**

Gabagamma<sup>®</sup>tbl., Gabanox<sup>®</sup>tbl.

...

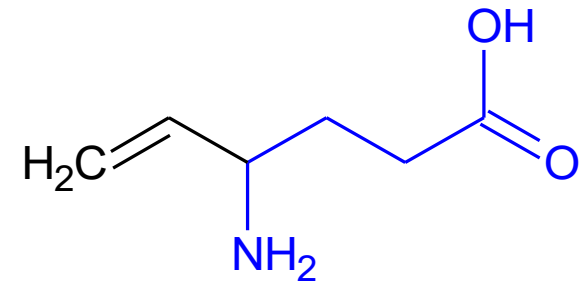
- 
- NÚ: přírůstek hmotnosti



### **pregabalin**

Lyrica<sup>®</sup>

- 6 – 8x účinnější než gabapentin
- též na neuropatickou bolest a generalizovanou úzkostnou poruchu



### **vigabatrin**

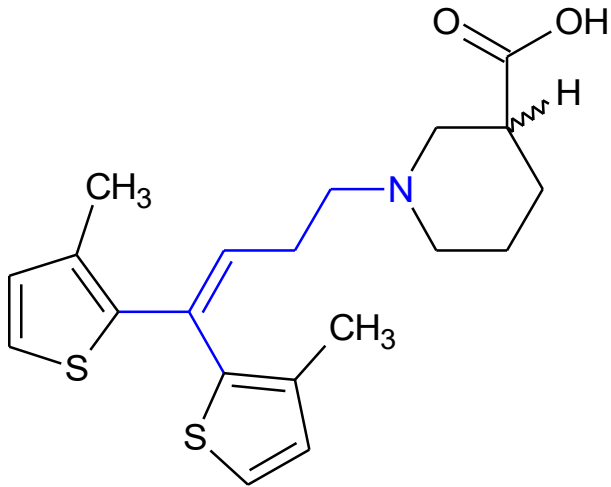
Sabril<sup>®</sup>tbl.

- inhibitor GABA-aminotransferasy

- váží se na  $\alpha 2\delta$  podjednotku neuronálního napětím řízeného  $\text{Ca}^{2+}$  kanálu a inhibují tok  $\text{Ca}^{2+}$
- vylučovány močí, neinterferují s metabolismem jiných léčiv



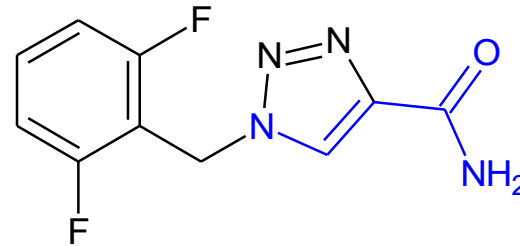
## „Novější“ antiepileptika s heteroaromatickými fragmenty



### tiagabin

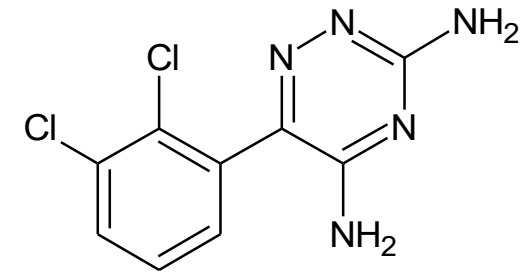
Gabitril<sup>®</sup>tbl.

- inhibuje zpětné vychytávání GABA v neuronech a gliích ⇒ ↑ dostupnosti GABA pro inhibici postsynaptických neuronů



### rufinamid

- modulace Na<sup>+</sup> kanálů – udržuje jejich inaktivní stav
  - NÚ kardio: zkrácení QT intervalu
- Inovelon<sup>®</sup>tbl.

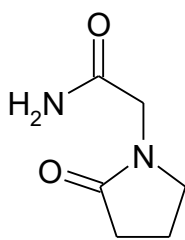


### lamotrigin

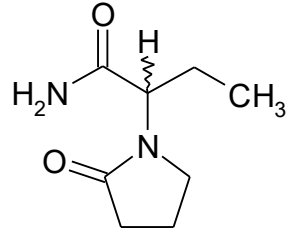
Epimil<sup>®</sup>tbl., Lamictal<sup>®</sup>tbl. ...

- blokátor Na<sup>+</sup> kanálů
- je schopen i vyvolat myoklonické záchvaty
- embryotoxicita: ↑ riziko rozštěpu rtu a patra

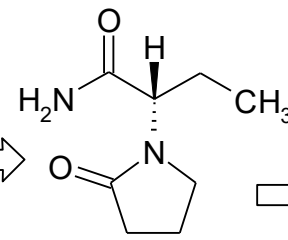
# „Rodokmen“ racetamů



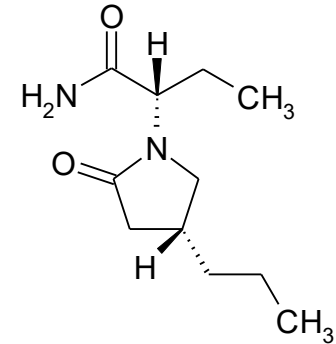
piracetam



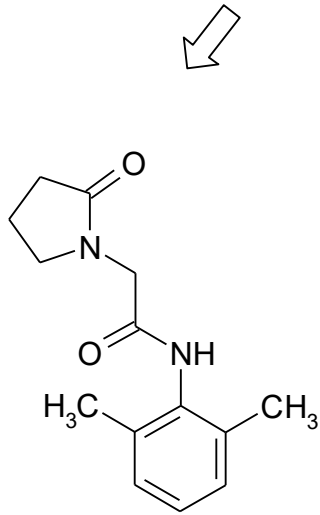
etiracetam



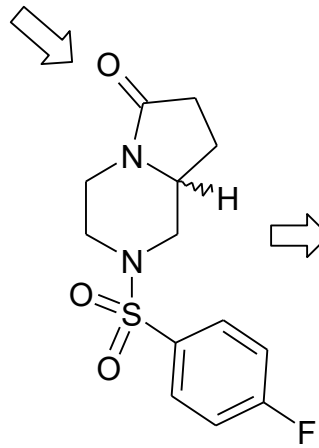
levetiracetam



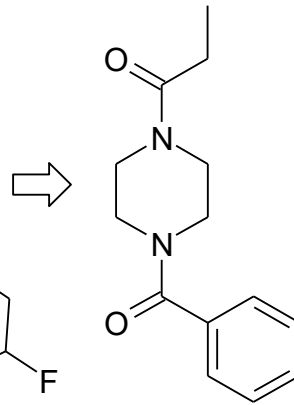
brivaracetam



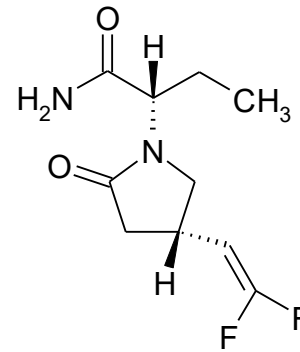
nefiracetam



unifiram



sunifiram



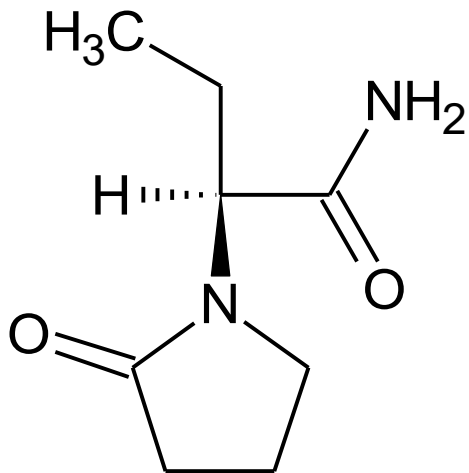
seletracetam

klasická nootropika, posilovače kognitivních funkcí

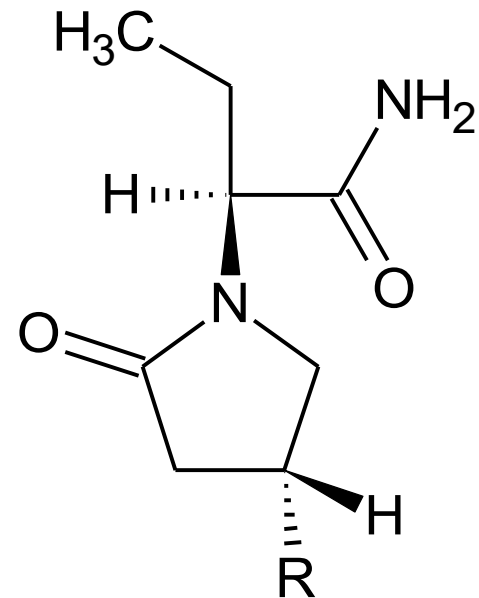
"neklasická" antiepileptika, agonisté synaptického vezikulového proteinu 2A (SV2A)

## Antikonvulzivní **racetamy**

- interagují s SV2A
- patrně též inhibují vysokým napětím aktivované (HVA)  $\text{Ca}^{2+}$  kanály



**levetiracetam**  
Keppra<sup>®</sup>



(2S), (4R)

- 10x větší afinita k SV2A než levetiracetam

R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>      **brivaracetam**

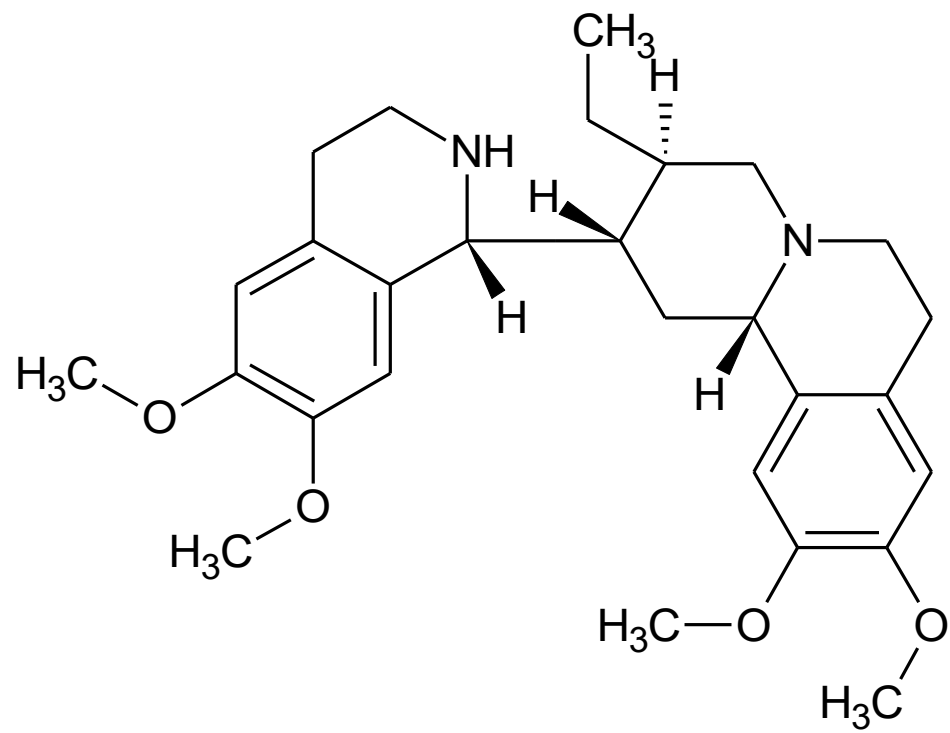
- EMA schválila klin. studie pro léčbu epilepsie u dětí a febr. křečí novorozenců

- inhibuje Na<sup>+</sup> kanály

R = CH=CF<sub>2</sub>      **seletracetam**

## Vomitika

- k vyvolání zvracení např. při otravách
- obsolentní skupina



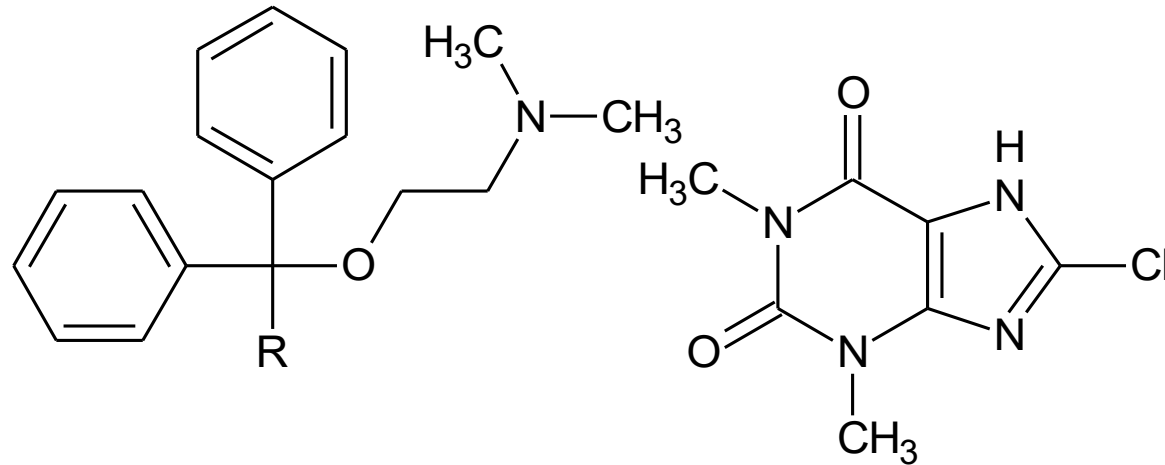
### emetin

- alkaloid z kořene *Cephaelis ipecacuanha*, *Rubiaceae*
- účinky emetické (centrální – prodloužená mícha), antiprotozoické, anthelmintické
- dříve též jako „modulátor kašle“ - kombinace s kodeinem – Kodynal<sup>®</sup> (50 mg kodeinu + 5 mg emetinu)

## **Antivomitika (= antiemetika), antikinetika**

- parasymptolytika: tropanové alkaloidy
- $H_1$ -antihistaminika
- neuroleptika: fenothiazinové deriváty
- látky urychlující peristaltiku střev
- setrony
- NK-1 antagonisté

## H<sub>1</sub>-antihistaminika



R = CH<sub>3</sub> **moxastin theoklát**

= moxastin + 8-chlorotheofylin

- syn. mefenhydramin (jen moxastin)
- molekulární komplex

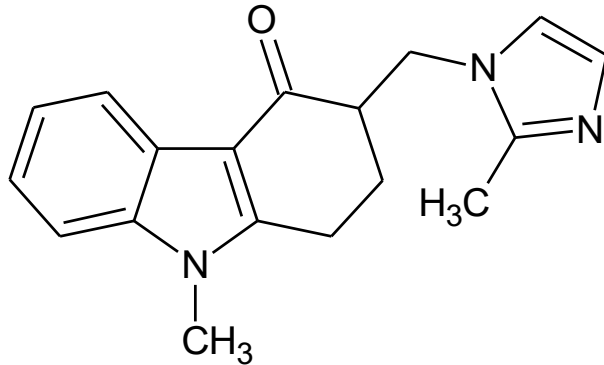
Kinedryl<sup>®</sup>

- kinetózy, těhotenské nevolnosti
- NÚ: sedace, anticholinergní účinky

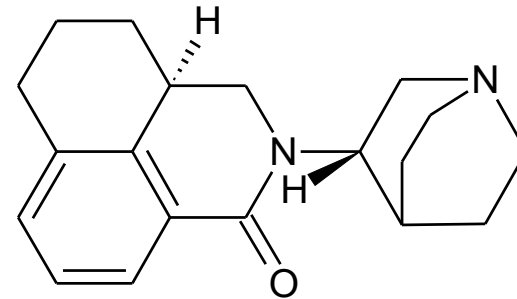
R = H **difenhydramin** (spíše jen antihistaminikum)

## Setrony

- potlačují nauzeu a zvracení inhibicí serotoninových 5-HT<sub>3</sub> receptorů na periférii
- léčba těžkých nevolností při protinádorové chemoterapii
- též při celkové anestézii



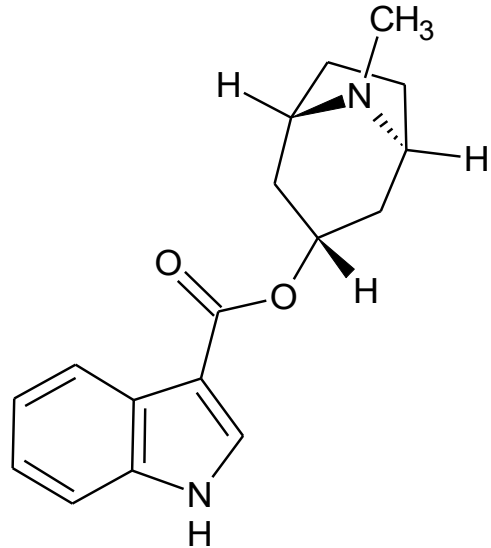
**ondansetron**  
Emeset<sup>®</sup>, Zofran<sup>®</sup> ...



**palonosetron**  
• nejmodernější  
Aloxi<sup>®</sup> inj.

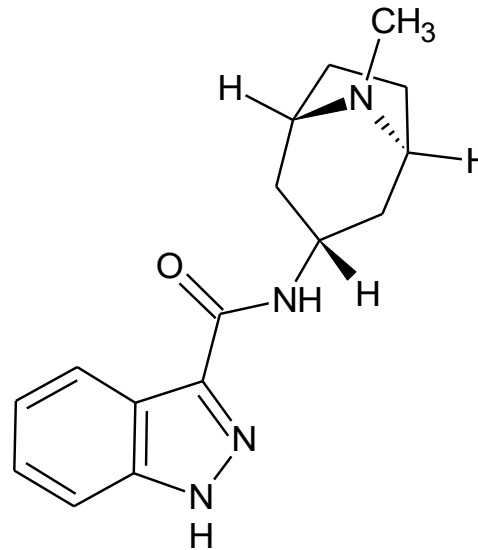


## Setrony – deriváty indolu a izosterních heterocyklů



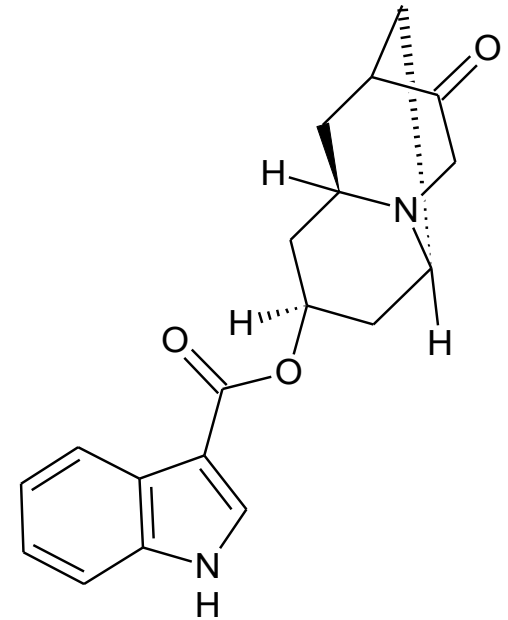
### tropisetron

- účinek 24 hod.
- plně metabolizován v játrech



### granisetron

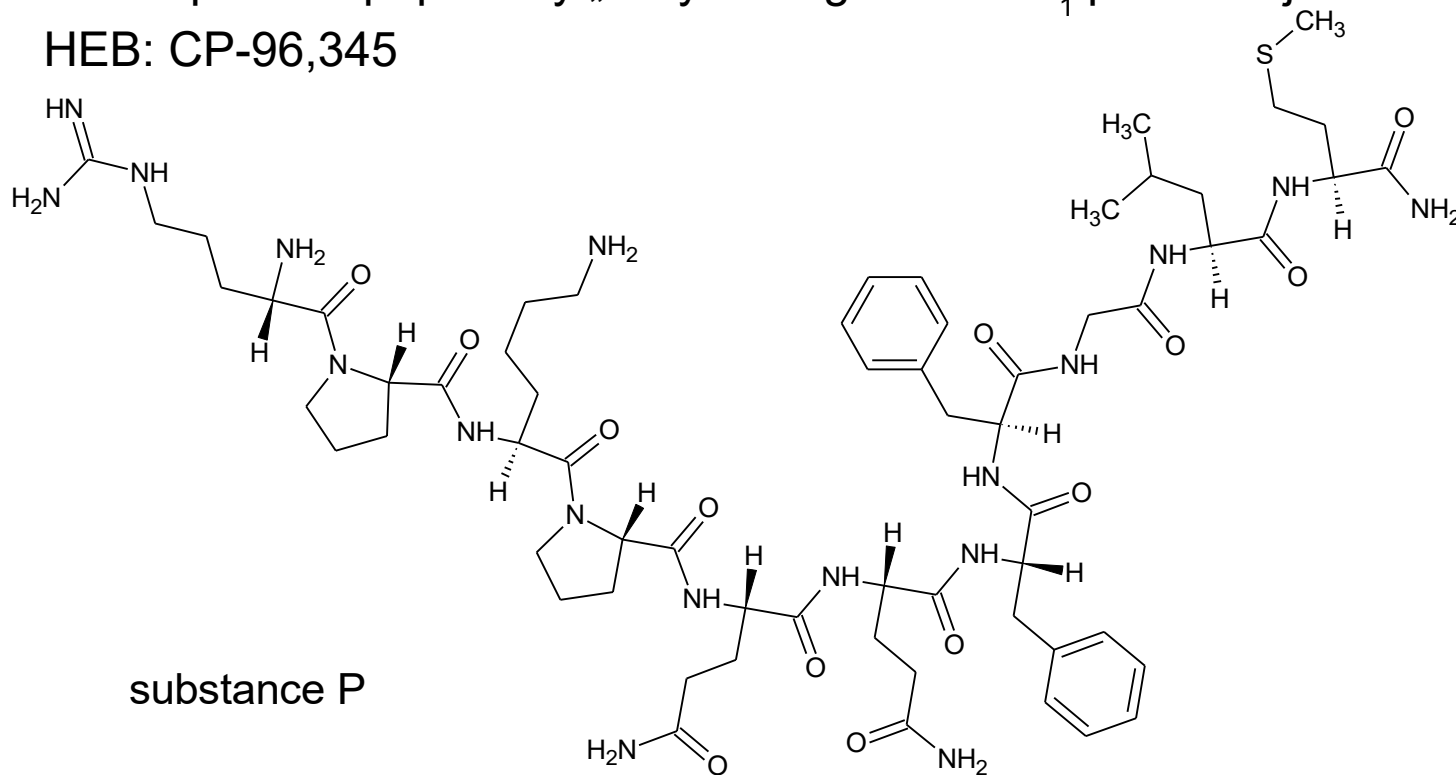
Emegar, Granegis ...



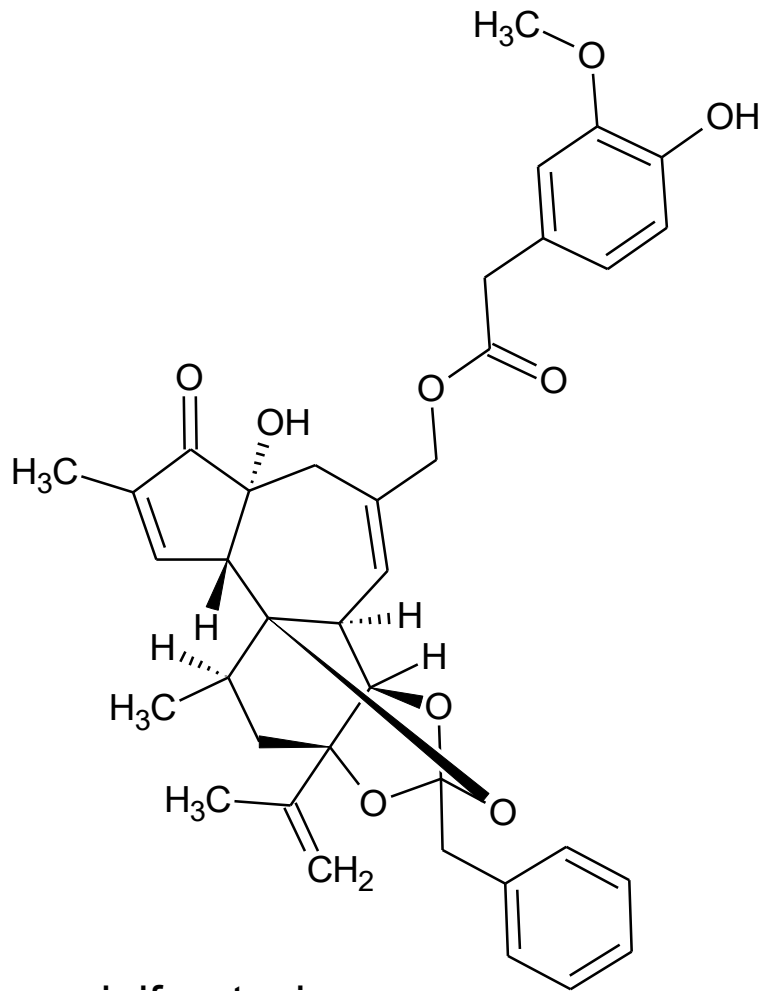
### dolasetron

## Antagonisté neurokininových receptorů 1 (NK<sub>1</sub>)

- substance P (SP) izolována r. 1931, vyčištěna a její sekvence zjištěna až v 70. letech: Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>
- patří do rodiny malých peptidů – savčích tachykininů (TK)
- naklonovány 3 typy receptorů pro TK: neurokininy NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub>, NK<sub>3</sub>
- SP je agonistou především NK<sub>1</sub> receptoru
- 1984: podání SP vyvolalo zvracení u psů
- 1993: resiniferatoxin působí antiemeticky u fretek kompeticí s SP
- 1993: první nepeptidický „čistý“ antagonist NK<sub>1</sub> procházející HEB: CP-96,345

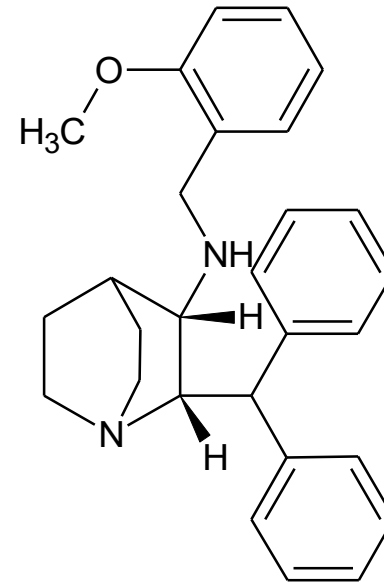


## Antagonisté neurokininových receptorů 1 (NK<sub>1</sub>)



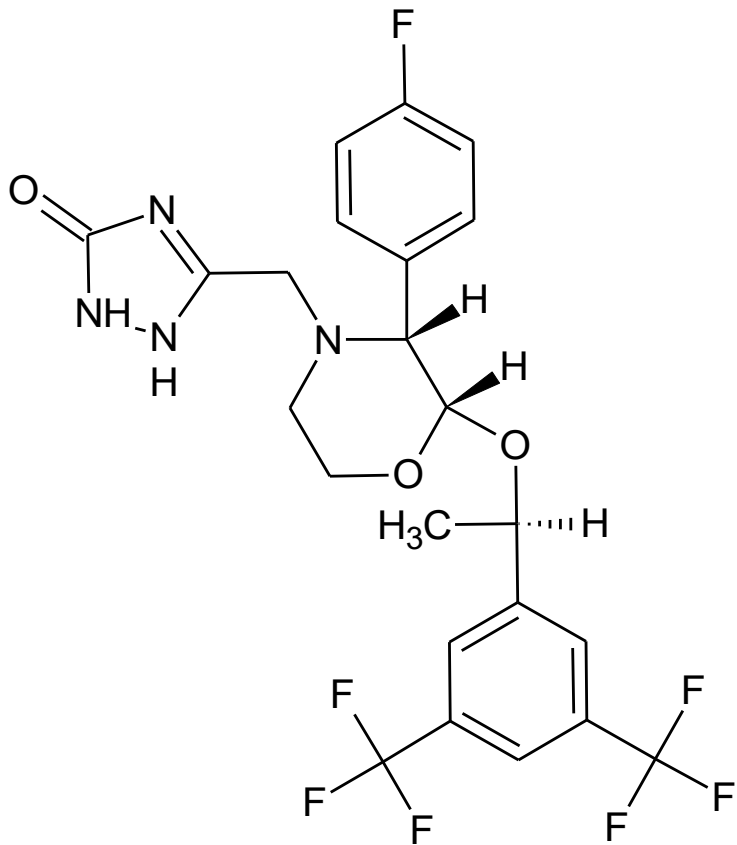
resiniferatoxin

- terpen z latexu rodu *Euphorbia* (*E. poissonii*, *E. resinifera*)
- rovněž agonista vaniloidních (kapsaicinových receptorů)
- emetikum/antiemetikum v závislosti na způsobu aplikace



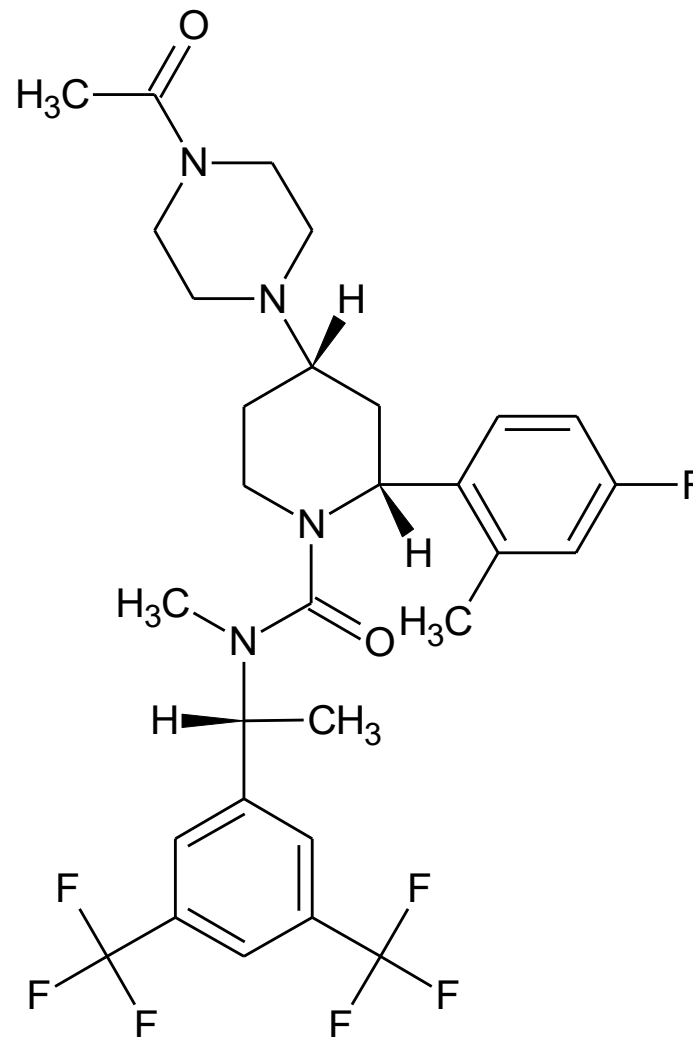
CP-96,345

## Antagonisté neurokininových receptorů 1 (NK<sub>1</sub>)



### **aprepitant**

- první klinicky dostupný antagonist NK<sub>1</sub>
- Emend<sup>®</sup> cps., Ivemend<sup>®</sup> plv. inf.



### **kasopitant**

syn. GW679769

- ukončena 3. fáze klinického zkoušení