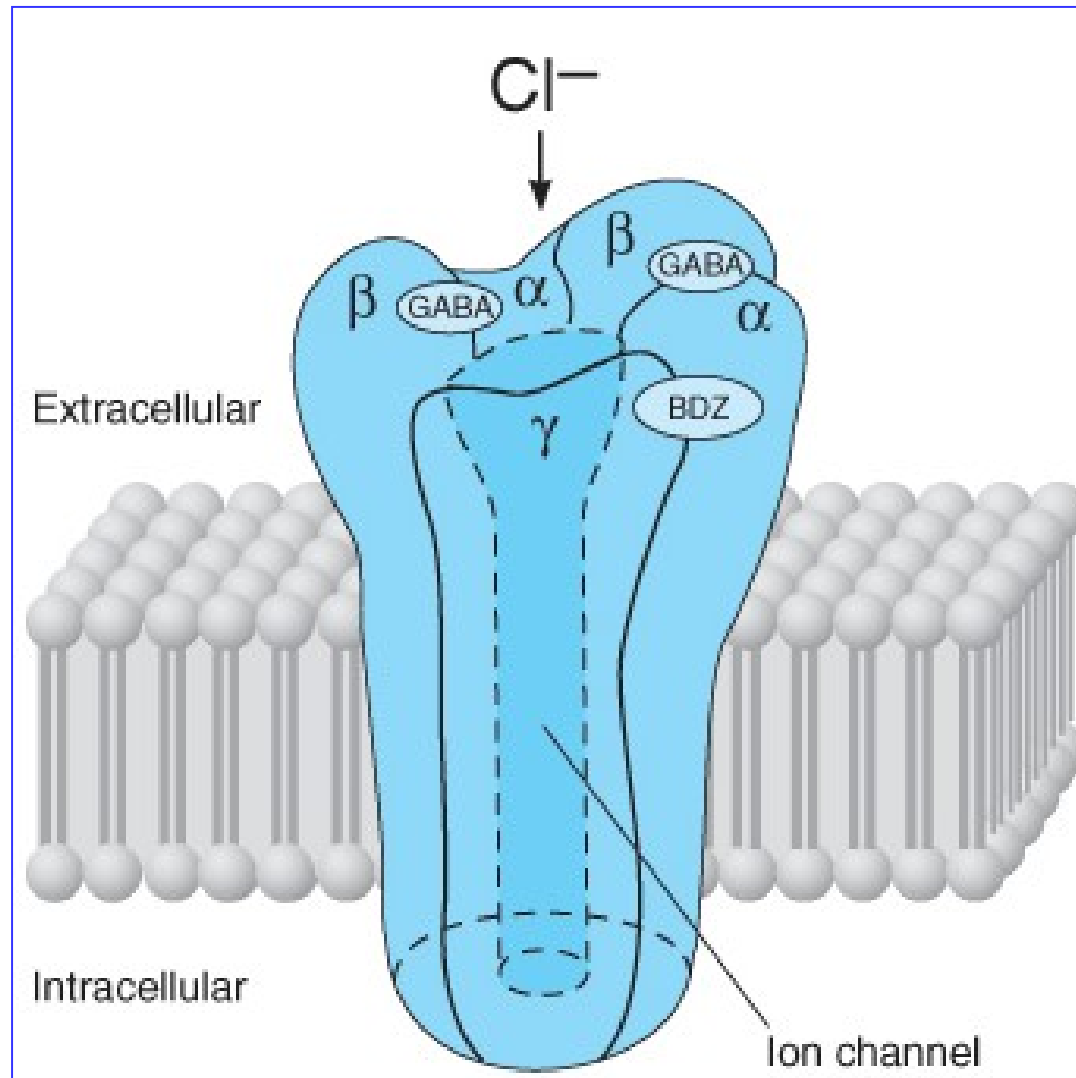


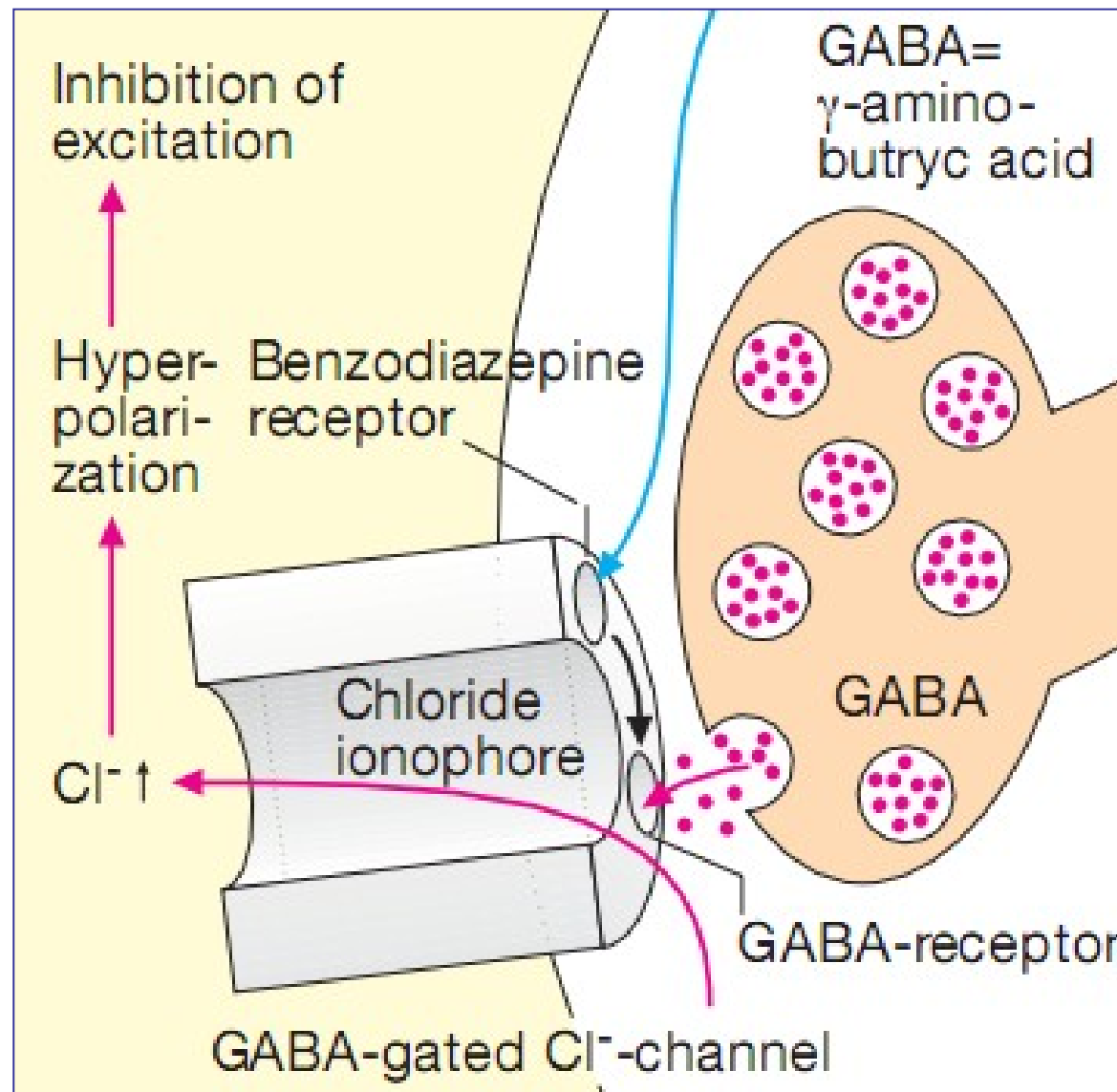
Anxiolytika
= ataraktika = „malé trankvilizéry“

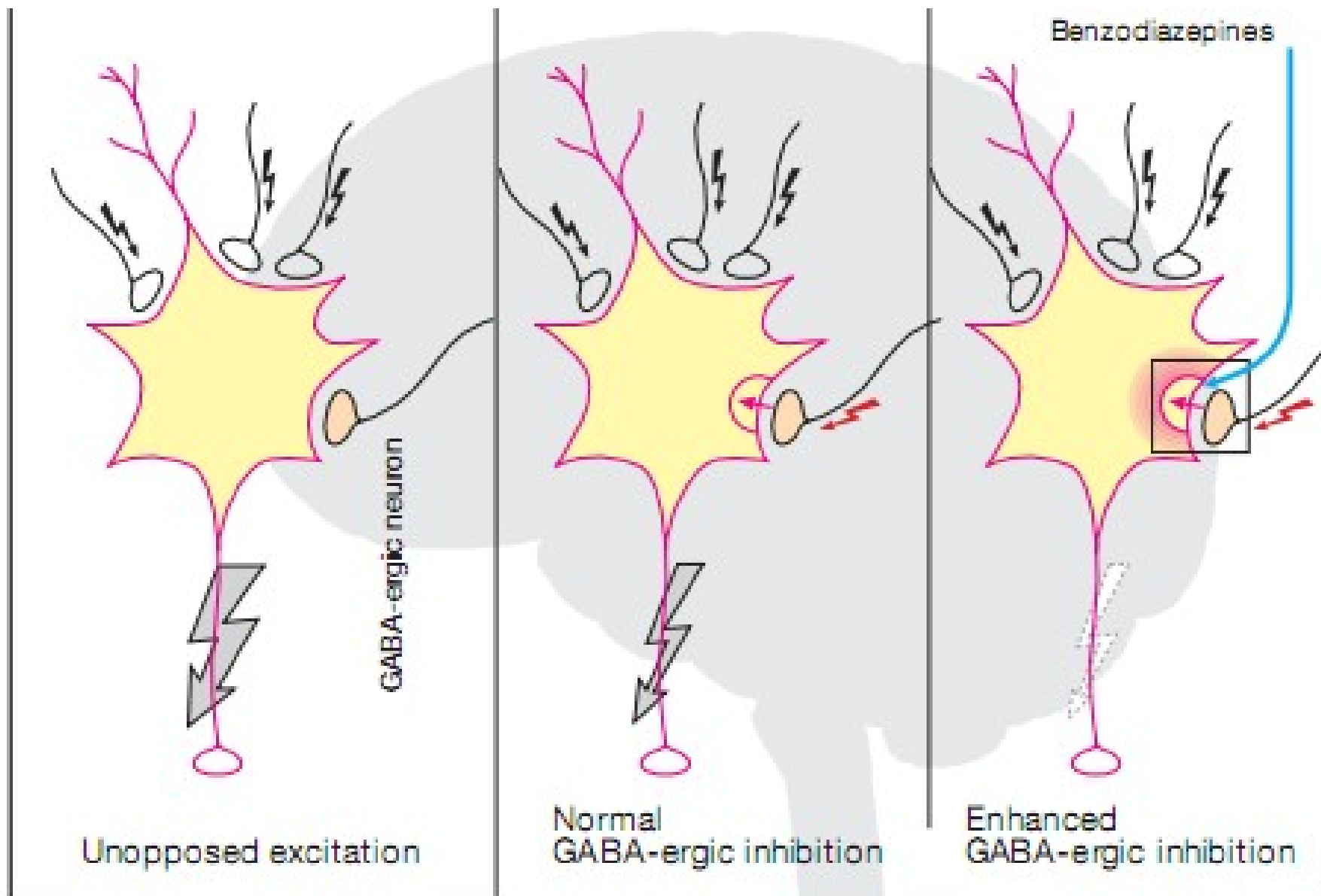
Benzodiazepiny

- vazba GABA na GABA_A receptor \Rightarrow nárůst permeability Cl⁻ kanálu \Rightarrow \uparrow konc. Cl⁻ uvnitř neuronu \Rightarrow pokles excitability
- benzodiazepiny zvyšují účinnost GABA tím, že snižují její koncentraci potřebnou k otevření kanálu

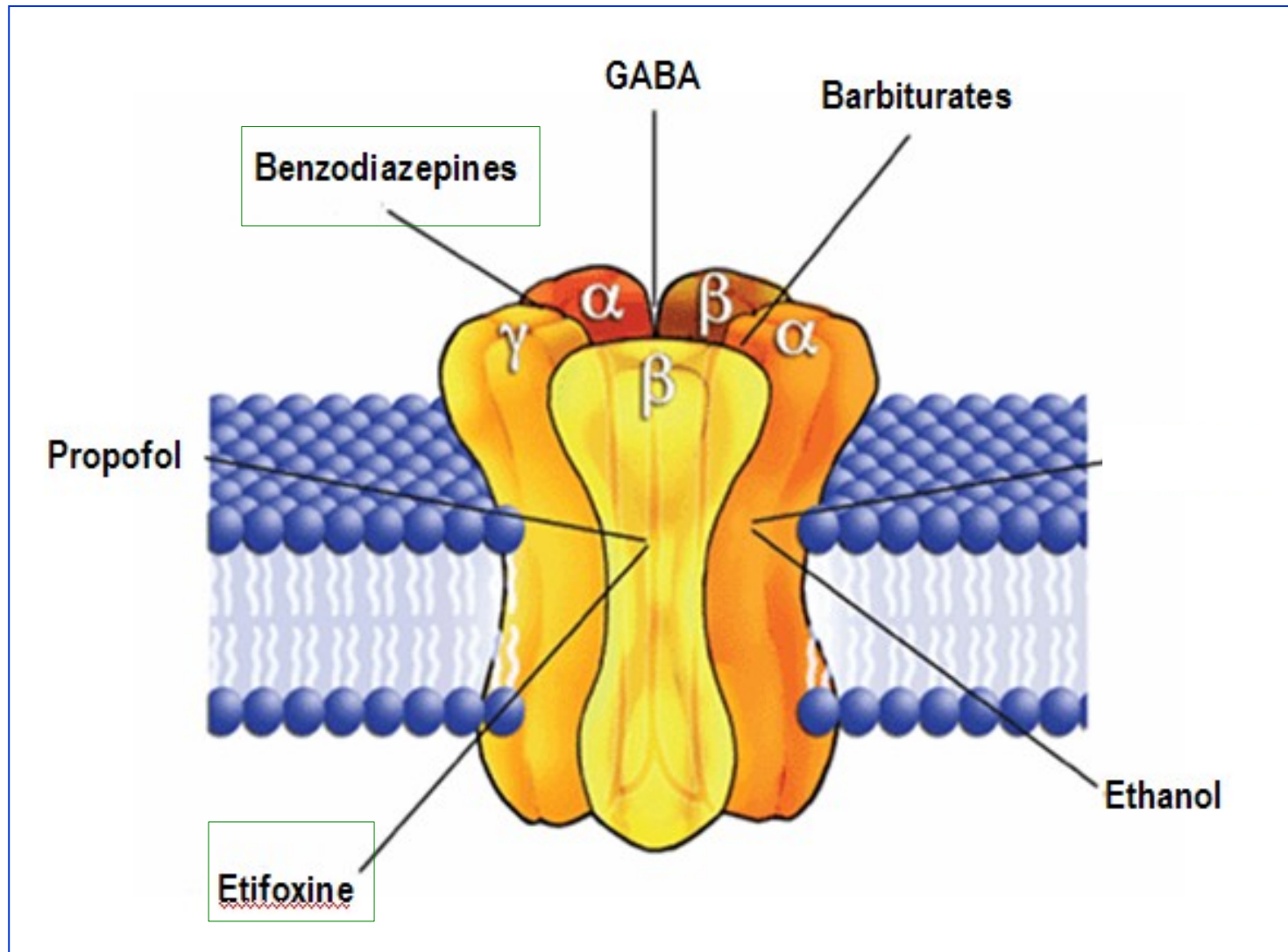


Benzodiazepinový receptor je součástí chloridového kanálu (ionoforu)



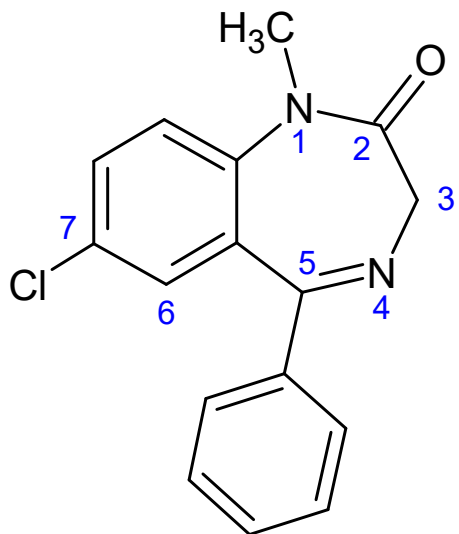


Benzodiazepiny zesilují GABA-ergní inhibici vedení vzruchu v CNS



GABA_A-receptor-chloridový kanál s naznačenými vazebnými místy pro různé typy tlumivých léčiv

Benzodiazepiny 1,4-benzodiazepiny



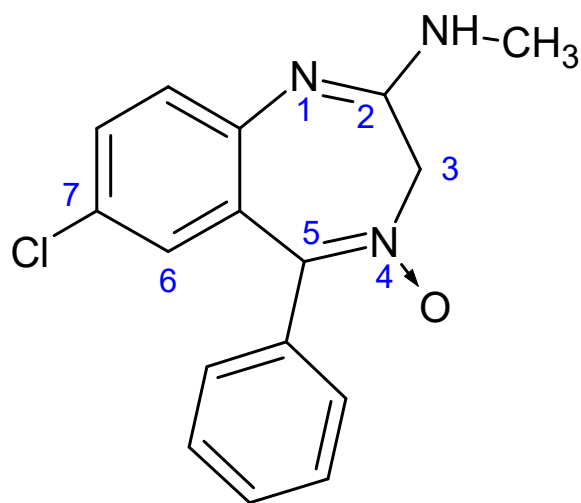
diazepam

Diazepamum ČL 2009

•též prevence febrilních
křečí kojenců a batolat

Apaurin[®], Diazepam

Slovakofarma[®]



chlordiazepoxid

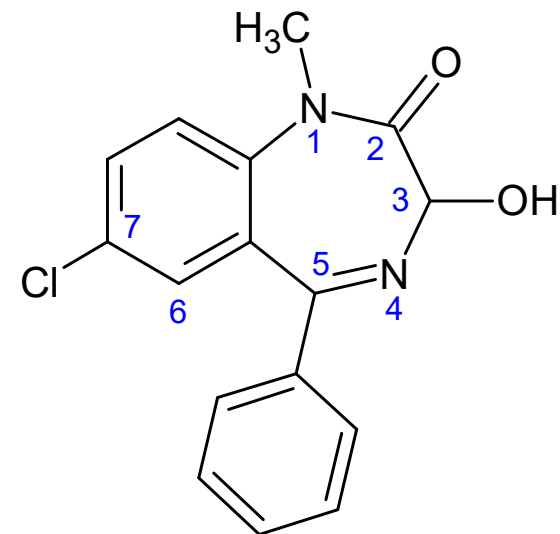
•od r. 1960

•N-oxid

•amidinová struktura

umožňuje tvorbu solí s
kyselinami

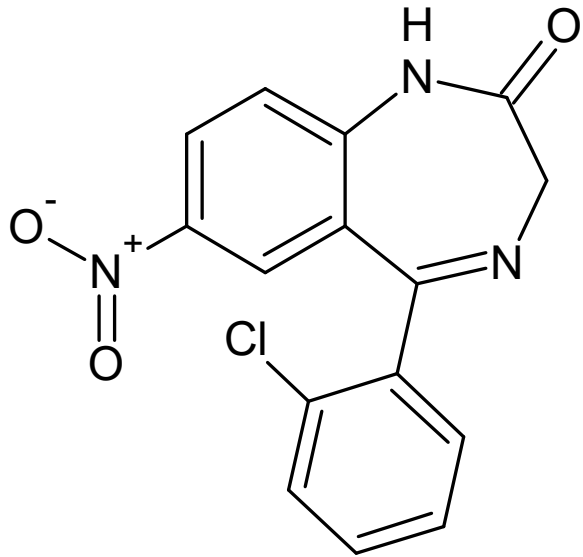
Elenium[®]



oxazepam

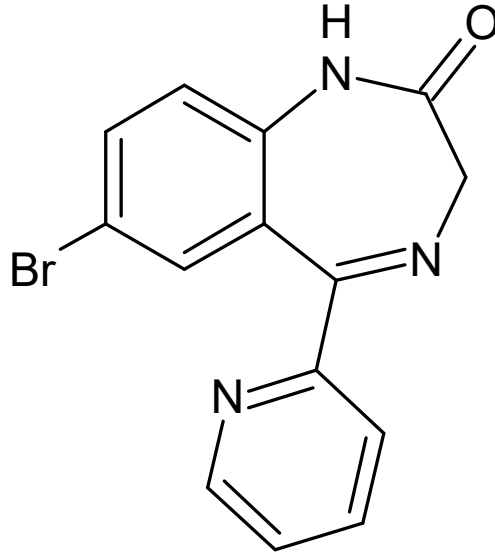
Oxazepam Léčiva[®]

Benzodiazepiny
1,4-benzodiazepiny



klonazepam

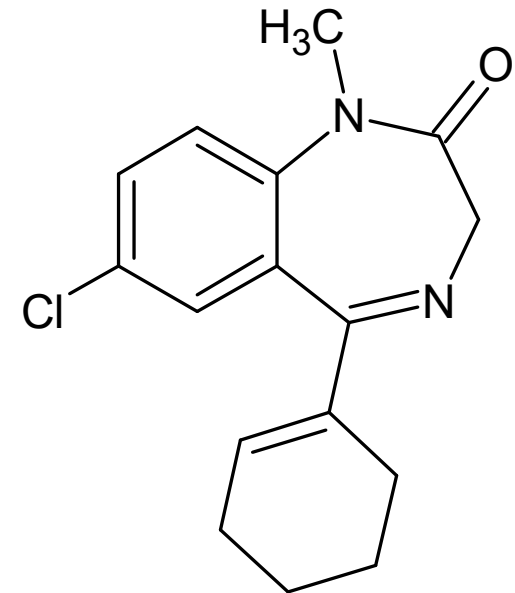
Clonazepamum ČL 2009



bromazepam

Bromazepamum ČL 2009

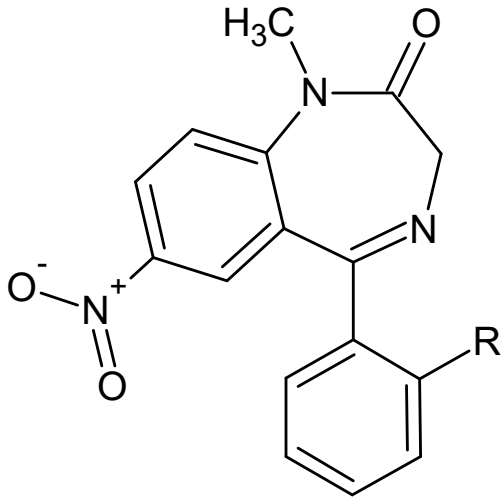
Lexaurin[®]



tetrazepam

Tetrazepamum ČL 2009

Benzodiazepiny
1,4-benzodiazepiny



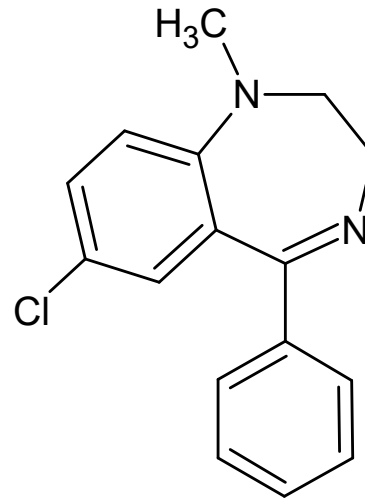
R = H

nitrazepam

R = F

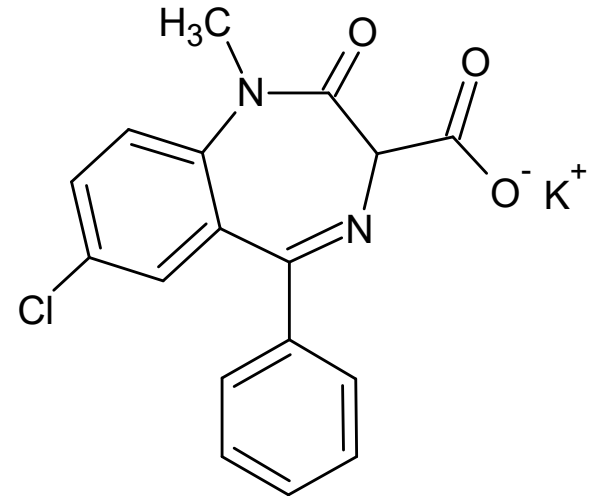
flunitrazepam

(Rohypnol[®])



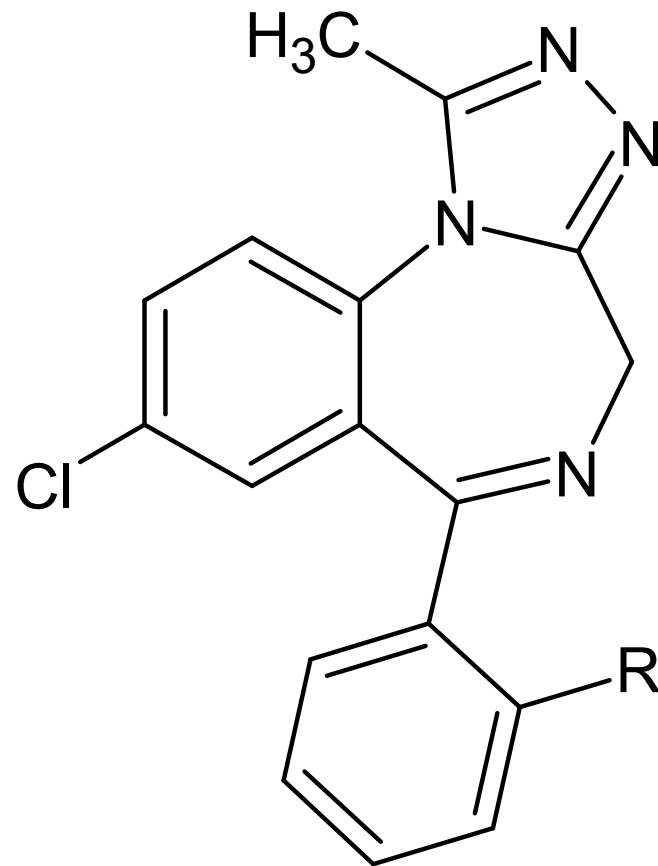
medazepam

Ansilan[®]



klorazepát draselný

Benzodiazepiny
Orthokondenzované 1,4-benzodiazepiny



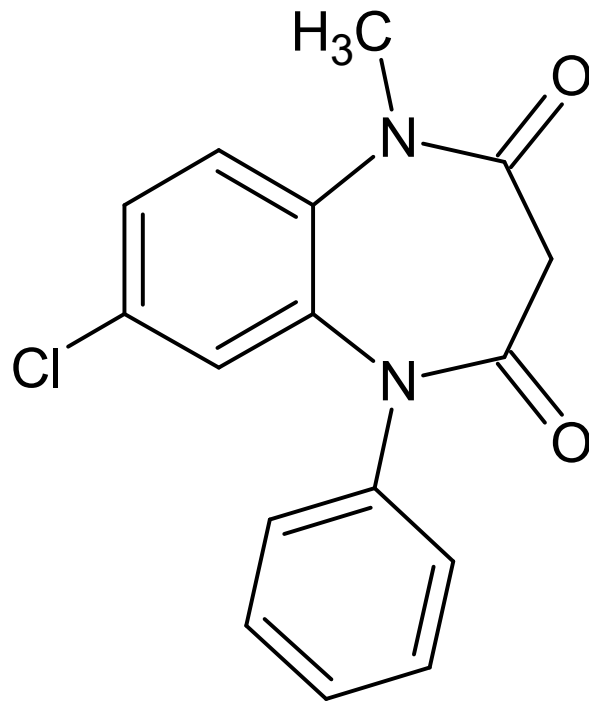
R = H

alprazolam

R = Cl

triazolam

Benzodiazepiny
1,5-benzodiazepiny

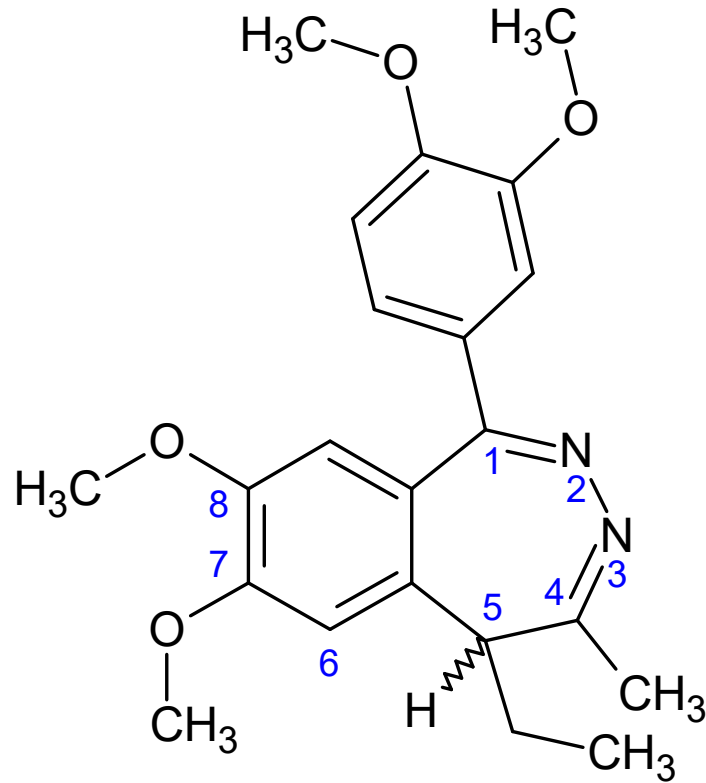


klobazam

Clobazamum ČL 2009

Frisium[®]

Benzodiazepiny
2,3-benzodiazepiny



R,S-(±): **tofisopam**

Grandaxin[®]

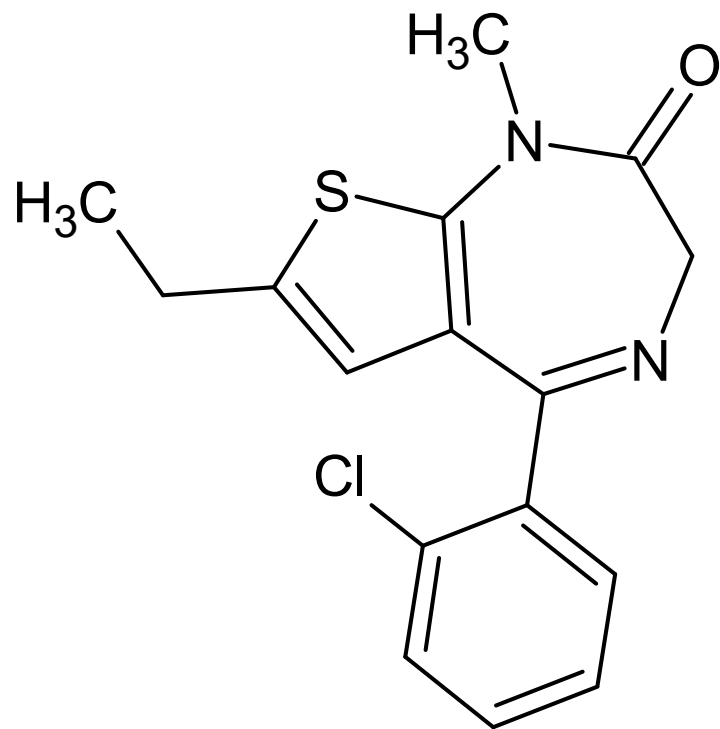
R-(+): **dextofisopam**

•anxiolytikum, léčivo dráždivého tračníku a Crohnovy choroby

S-(-): **levotofisopam**

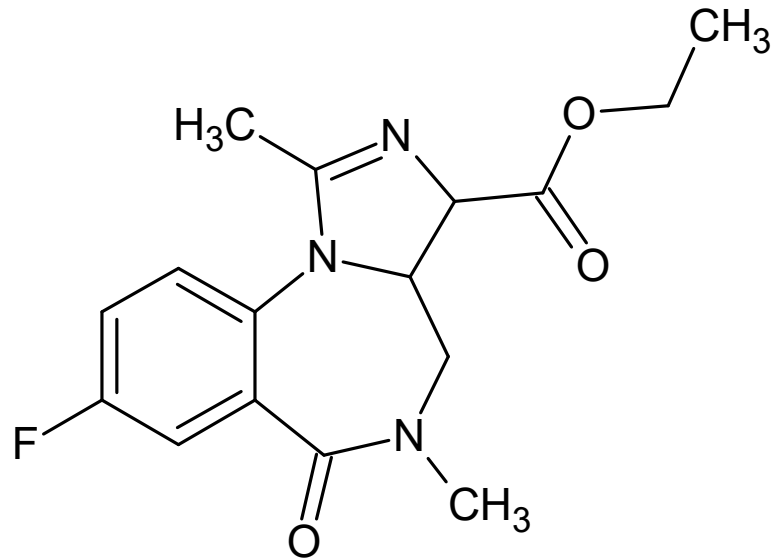
•anxiolytikum

Izosterní analoga benzodiazepinů



klotiazepam

Antagonista benzodiazepinového receptoru



flumazenil

Flumazenilum ČL 2009

•léčba intoxikací

Účinky benzodiazepinů

- anxiolytické
- antikonzulzivní
- myorelaxační
- sedativní – hypnotické

M.Ú.

- alosterické efekty GABA_A -receptoru
- zesilují inhibiční účinek GABA, jenž se realizuje vstupem Cl^- do buňky
- zvýšení intracelulární koncentrace Cl^- vede ke snížení dráždivosti membrány neuronu
- mezi účinností benzodiazepinů a afinitou k receptoru existuje těsná korelace
- endogenní ligandy zatím neznámé

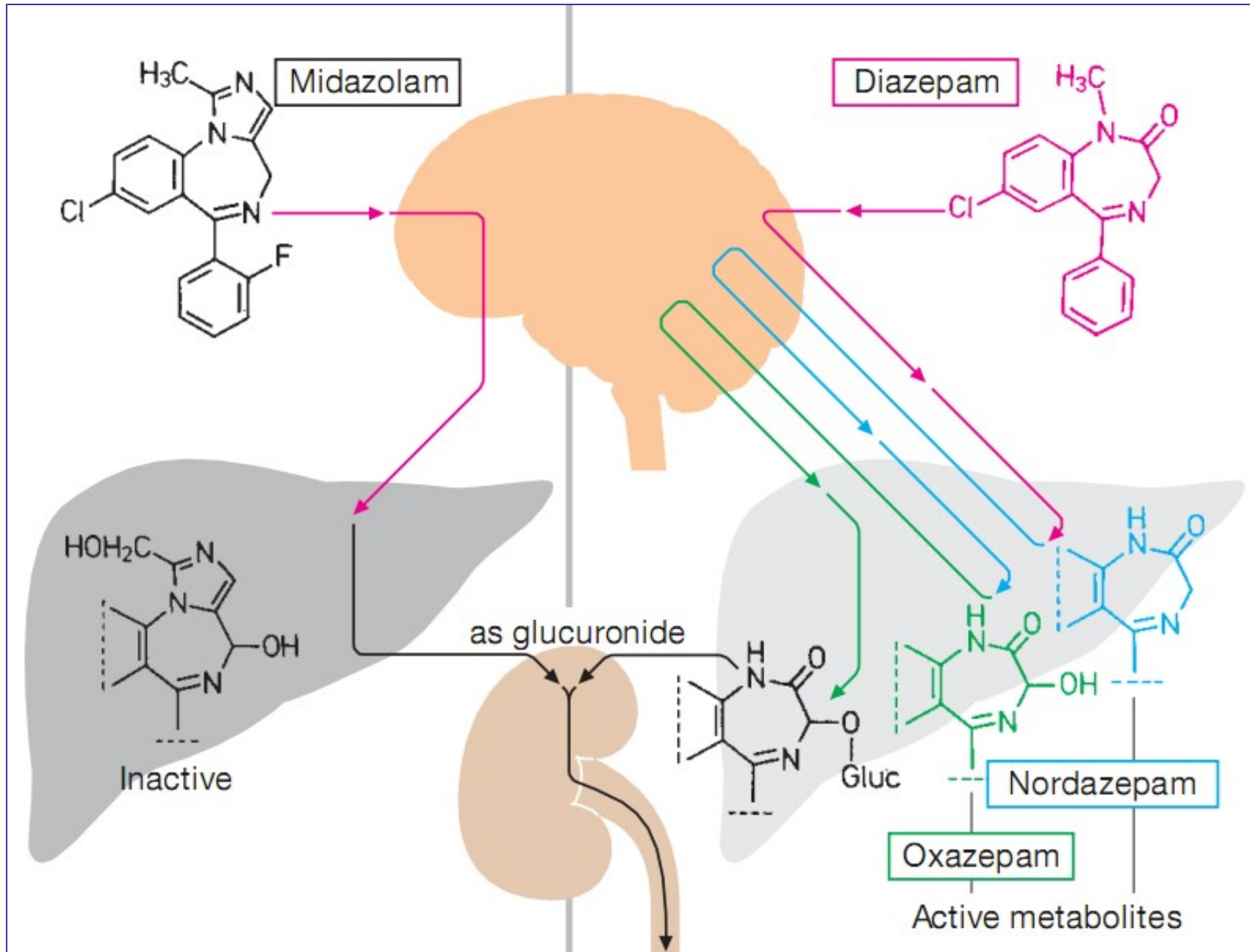
Vztahy mezi strukturou a aktivitou (SAR)

- pro účinek nezbytný diazacykloheptanový kruh přikondenzovaný na arom. systém
- kondenz. benzen může být nahrazen thiofenem
- benzenový kruh v pol. 5 lze nahradit pyridinovým beze ztráty účinku
- aktivitu zvyšuje methyl v pol. 1
- elektronakceptorové subst. v pol. 7 zvyšují aktivitu v pořadí $F < Cl < Br < NO_2$
- akt. zvyšuje i F nebo Cl v *o*-poloze fenylu v pol. 5
- účinnost snižují větší substituenty v pol. 1 nebo jakákoliv substituce v pol. 3 nebo v *p*-poloze fenylu v pol. 5
- OH v pol. 3 zkracuje účinek

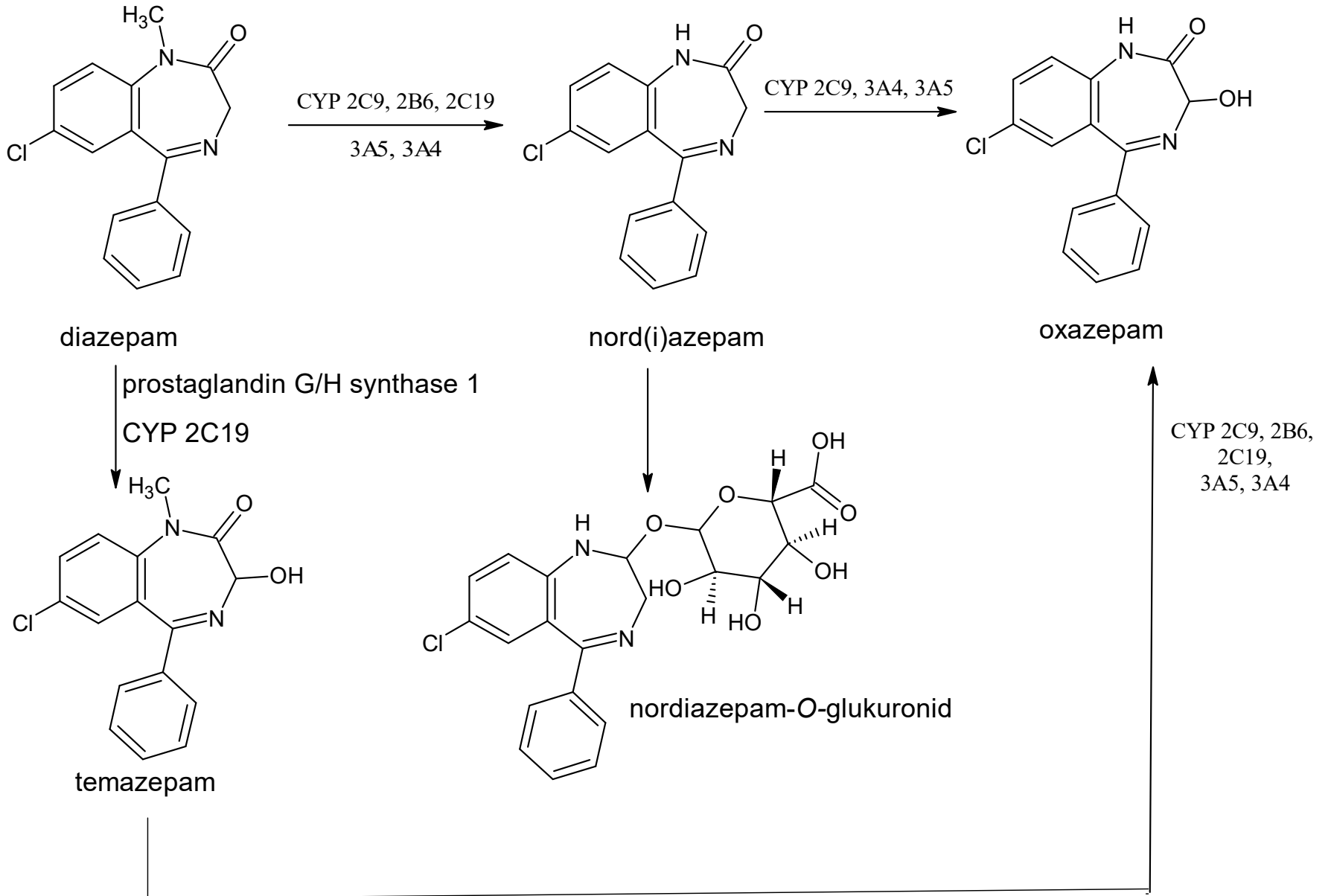
Biotransformace

- játra: oxidativní dealkylace na N(2), hydroxylace v pol. 3, konjugace s kys. glukuronovou, vyluč. ledvinami
- 7-nitrobenzodiazepiny (flunitrazepam, nitrazepam): $-NO_2 \rightarrow -NH_2$, N-acetylace n. glukuronace

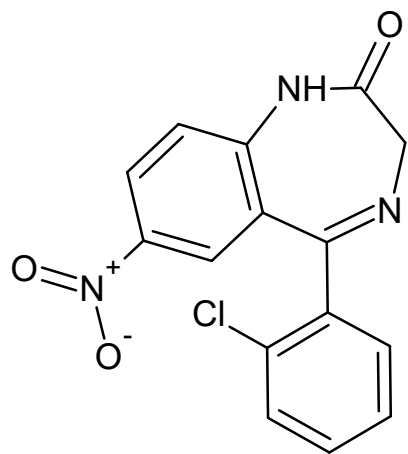
Biotransformace benzodiazepinů



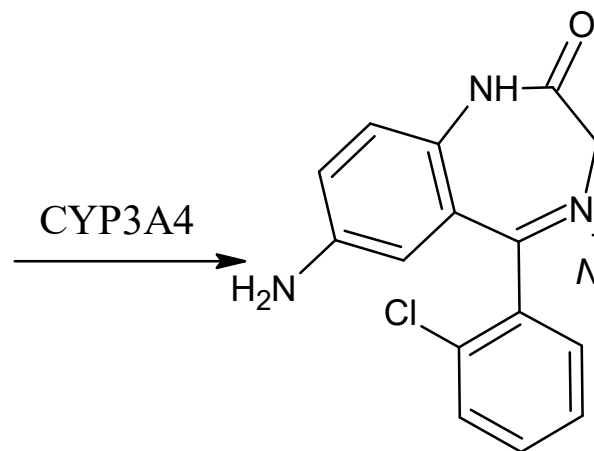
Metabolismus diazepam



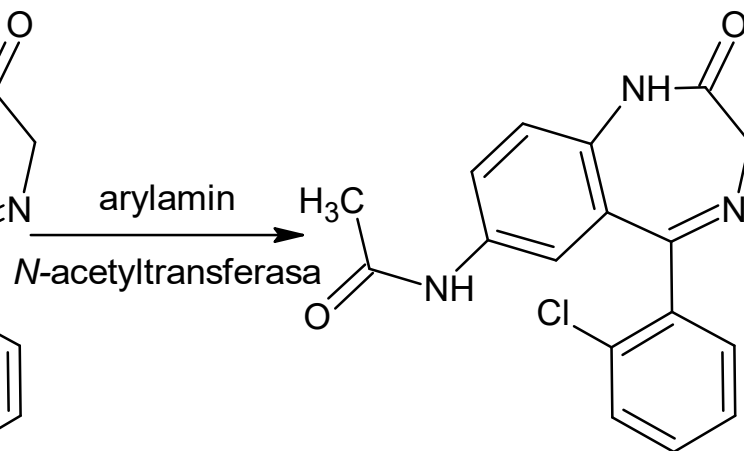
Metabolismus klonazepamu



klonazepam



7-aminoklonazepam



7-acetamidoklonazepam

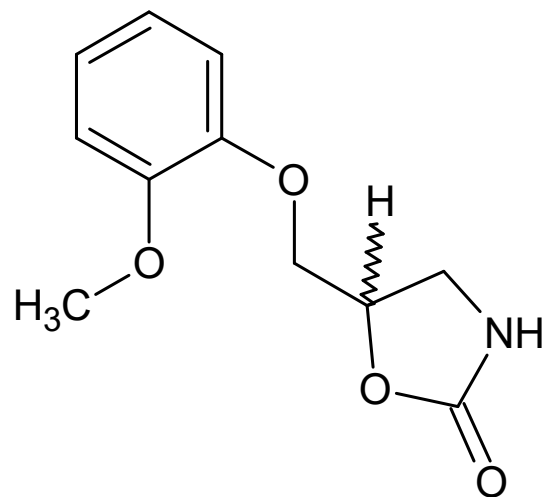
CYP3A4

arylamin

N-acetyltransferasa

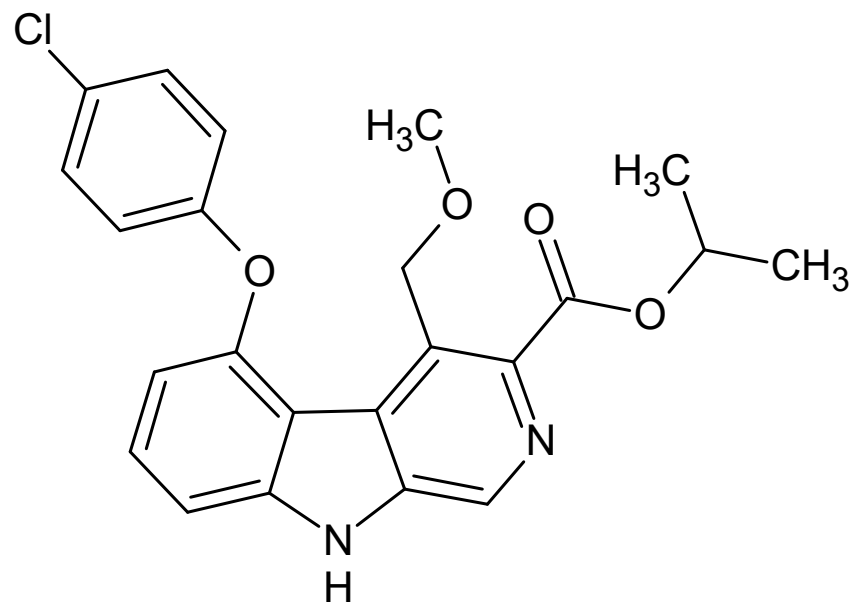
hlavní metabolit zjištěný v plazmě

Jiná (nebenzodiazepinová) anxiolytika



mefenoxalon

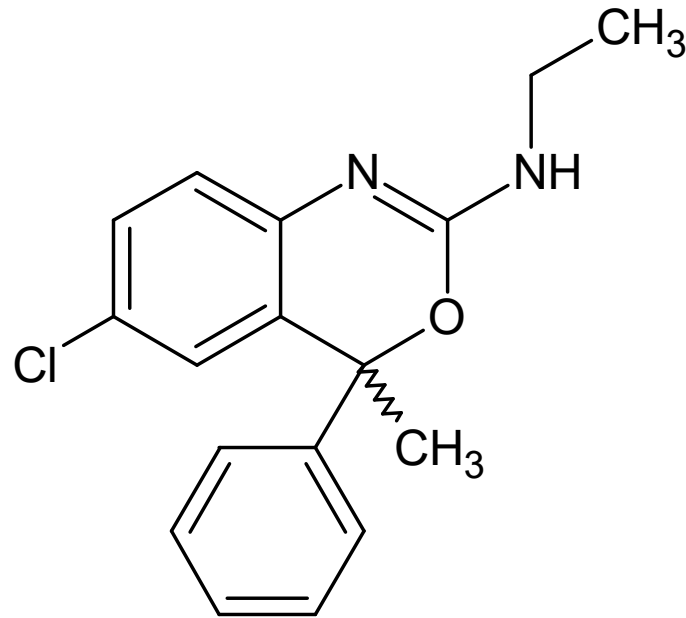
- slabé anxiolytikum
 - centrální myorelaxans
- Dimexol[®], Dorsiflex[®]



gedokarnil

- β-karbolinový derivát
- připraven jako nekompetitivní antagonist glutamátového receptoru

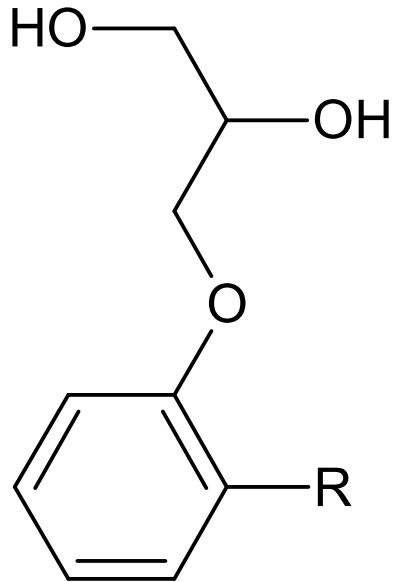
Jiná (nebenzodiazepinová)
anxiolytika



etifoxin

- agonista GABA_A
- váže se též na translokátorový protein (TPSO), $M_r \sim 18\ 000$, dříve periferní benzodiazepinový receptor, umístěný na vnější mitochondriální membráně \Rightarrow regenerace poškozených periferních neuronů

Jiná (nebenzodiazepinová) anxiolytika
Deriváty 1,2- nebo 1,3-propandiolu



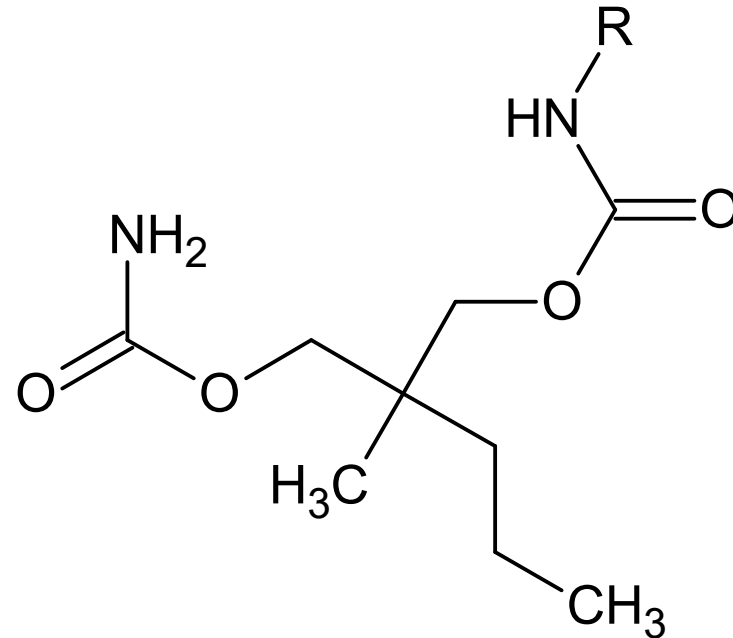
R = CH₃ **mefenesin**

R = OCH₃ **guajfenesin**

Guaifenesinum ČL 2009

Guajacuran[®]

- anxiolytika
- centr. myorelaxancia
- expektorancia



R = H **meprobamat**

Meprobamatum ČL 2009

R = *iso*-C₃H₇ **karisoprodol**

Carisoprodolum ČL 2009

- anxiolytika
- centr. myorelaxancia