

MUNI PHARM

Sedativa, hypnotika a anxiolytika

Sedativa - útlumem **zvýšeného** podráždění CNS vyvolávají **zklidnění** - při dostatečném **zvýšení** dávky mají hypnotické účinky.

Hypnotika - zesílením útlumu **navozují** stav podobný fyziologickému spánku

- Působí na **mozkovou kůru** (povrch velkého mozku) - vyvolávají **utlum** autonomních funkcí, sklon k spánku
- Působí přímo na **mozkový kmen** - **spánek**

Společným rysem obou skupin je útlum CNS.

Hypnotika v **nižších** dávkách působí jen **sedativně** a teprve ve **vyšších** dávkách jsou **hypnotiky**, v některých případech až **narkoticky**

Anxiolytika

- Terapie **úzkosti** a panického **strachu** (sociální fobie, akutní reakce na stres, posttraumatická stresová porucha, poruchy přizpůsobení aj.).
- Ve vyspělých zemích je pravidelně užívá okolo 10% populace.
- **Etiopatogenezi** úzkostných poruch popisuje řada psychologických nebo biologických teorií.
- **Neurotransmiterní** systémy - serotoninergní, noradrenergní a GABAergní (je hlavní **inhibiční neurotransmitter** v centrální nervovém systému savců. Hraje důležitou roli při regulaci excitability neuronů v CNS).

Příčiny poruch spánku

- Četná **onemocnění** z oblasti vnitřního lékařství, chirurgie a neurologie způsobující bolesti.
- **Nepříznivé** okolnosti a podmínky - hluk, přílišné světlo, nezdravý životní styl (silná káva, málo fyzické aktivity, těžká jídla na noc).
- Duševní **zátěž** - ztráta člena rodiny, silné pracovní vypětí.

Patofyziologie a mechanismus účinku

- Poruchy bdělosti, od nadměrné aktivace až po její deficit, se klinicky manifestují na spektru od nadměrné denní ospalosti pře hypervigilitu až po insomnii
- Korový systém bdělosti je regulován ascendentně z mozkového kmene neurotransmitery: histaminem, dopaminem, noradrenalinem, serotoninem a acetylcholinem
- Kromě této regulace se na řízení cyklu spánku a bdění podílí i okruhy v hypothalamu, které fungují jako přepínač spánku a bdění
- Při aktivaci bdělosti je aktivován histamin, při aktivaci spánku se uvolňuje kyselina γ -aminomáselná
- Terapie insomnie - působení na neurotransmitery a modulátory, které spánek buď indukují (GABA, melatonin, adenzin, galani), anebo potlačují (histamin, serotonin, orexiny, noradrenalin, acetylcholin)

pokračování

- Barbituráty, benzodiazepiny, Z-hypnotika **snižují** aktivitu **ascendentního** retikulárního aktivačního systému prostřednictvím **zesílení** GABA-ergní inhibice vazbou na $GABA_A$ -receptorový komplex
- Další možností je **snížení** aktivity **ascendentního retikulárního aktivačního** systému je pokles **noradrenergí** neurotransmise z locus coeruleus, vazbou na **presynaptické α_2 -receptory**
- Jiný mechanismus je **přímé** ovlivnění regulace **cirkadiálního** rytmu spánků-bdění **vazbou** na **melatoninové** nebo **orexinové** receptory (neuropeptid, reguluje vzrušení, bdělost a chuť k jídlu)

Indikace hypnotik, sedativ:

- **trvalé** tělesné i duševní chátrání

Zásady použití hypnotik, sedativ:

- pokusit se o využití **fytoterapie** - přípravky valeriany nebo chmele;
- vysvětlit pacientovi „**hygienu spánku**“ a změnit životní návyky;
- použití **krátkodobě** působícího hypnotika - benzodiazepiny.

Požadavky na hypnotika:

- musí působit jenom jako látky **navozující** nebo **udržující** spánek a nesmějí navíc vyvolávat **žádné** psychické změny;
- mají se **dobře snášet** a při dlouhodobějším užívání nesmějí **vyvolávat závislost**;
- **terapeutická šíře** po akutním podání má být **velká** - suicidální pokusy zůstaly neúspěšné.
- trvání účinku v rozmezí 2-3 hodin (prostředky na **usnutí**) do 6-8 hodiny (prostředky na **prospání**);

Zneužívání hypnotik

Zlozvyk - pacienti reagují na hypnotika normálně, jsou **zvykli** je každý večer užívat (je možné se zbavit tohoto zlozvyku)

Závislost - vzniká u psychicky **labilních** pacientů (anxiolytické účinky benzodiazepinů)

Prvními sedativy a hypnotiky byly přípravky a sloučeniny přírodního původu

Rostlinné drogy - účinkují sedativně

kozlík (*Valeriana officinalis*)- kys. valerová, isovalerová

chmel (*Humulus lupulus*)- 2-methyl-3-buten-2-ol

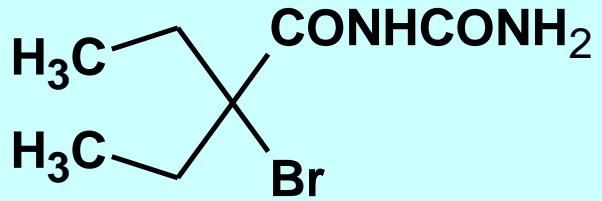
mučenka (*Passiflora incarnata*)

meduňka (*Melissa officinalis*, maltol)

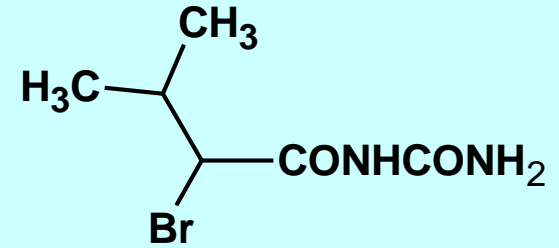
kawa-kawa (*Piper methysticum*, deriváty pyronů)

Přírodní sedativa se i dnes používají v čajových směsích nebo spíše ve formě z nich připravených tekutých nebo tuhých extraktů. Jsou denními sedativy u neklidu, stavu nervozity, neurovegetativních poruch, eventuálně i jimi podmíněných poruch spánku.

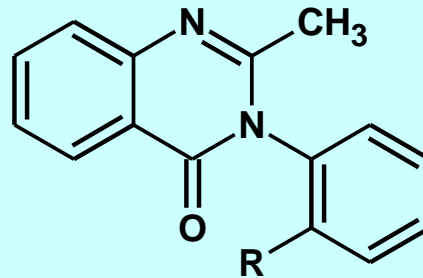
Karbromal



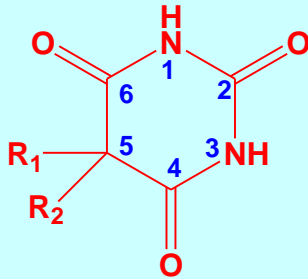
Bromisoval



Metachalon, Etachalon



BARBITURÁTY (CYKlickÉ UREIDY) - hypnotika 1. generace



Vztah struktury a účinku:

- kyselina barbiturová neúčinná (syntéza 1882)
- účinné jsou 5,5-dialkylderiváty (7 až 8 C)
- polární skupiny dysterapeuticky
- náhrada kyslíku za síru nebo alkylace na uhlíku v poloze 1 - celkové anestetika

Význam fyzikálně chemických vlastností

Disociační konstanta:

- kyselina barbiturová (pKa 3,98)
- kyseliny 5-monoalkylbarbiturové (pKa 4,42)
- 5,5-dialkybarbituráty a jejich N-methylanaloga s pKa pohybujícím se v rozmezí pH **fyzilogického** prostředí organismu (pKa barbitalu 7,80) **pronikají** snadno do CNS a jsou **silnými** hypnotiky

Lipofilita:

- **druhá** fyzikálně chemická vlastnost, která rozhoduje o hypnotickém účinku barbiturátů
- **rychlost** nástupu a **intenzita** účinku a jeho délka jsou tedy dány souhrou strukturních a fyzikálně chemických vlastností

Barbituráty mohou účinkovat jako hypnotika:

- dlouhodobá (barbital, fenobarbital);
- středně dlouhá (cyklobarbital);
- nebo jako ultrakrátká narkotika (thiopental).

Mechanismus účinku:

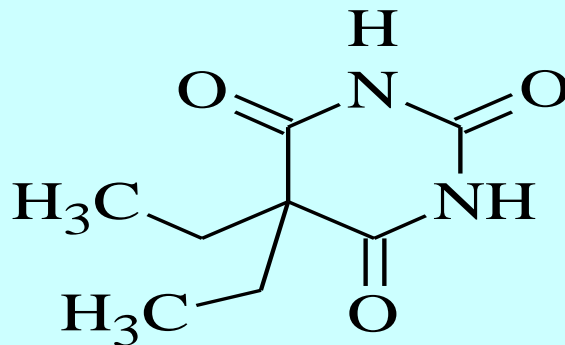
- působí ovlivněním $GABA_A$ -receptorového komplexu, ale na jiném vazebním místě než benzodiazepiny.

Nevýhody barbiturátů:

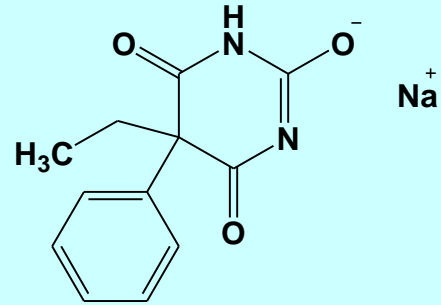
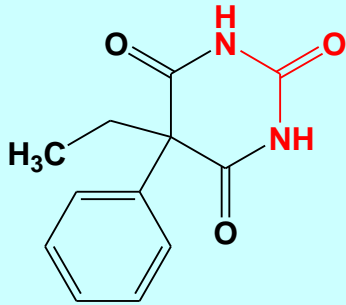
- malá terapeutická šíře po akutním jednorázovém podání;
- riziko kardiovaskulárního a respiračního útlumu při předávkování;
- a riziko vzniku závislosti a nebezpečí lékových interakcí.

Barbital (terapie 1903, Fisher a Mehring)

- Byl považován za mnohem lepší léčivo než dosavadní hypnotika typu bromidů
- Má navíc jen málo **vedlejších účinků** a jeho terapeutická dávka je dostatečně pod dávkou **toxickou** (velký **terapeutický index**)
- Dlouhodobější užívání vede k toleranci.
- **Smrtelná** předávkování tímto pomalu působícím hypnotikem nebyla častá.



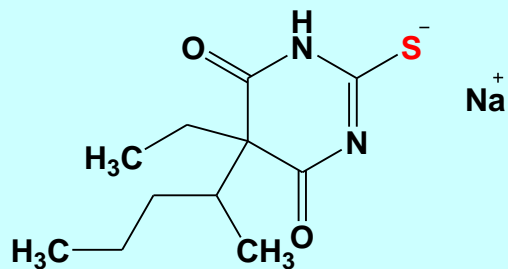
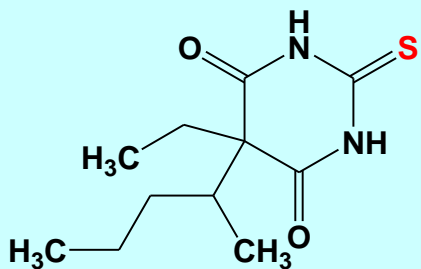
Fenobarbital



Patří mezi **dlouhodobá** hypnotika (účinkuje déle než šest hodin), je i **antiepileptikem**, což je jeho **hlavní** využití.

Jako hypnotikum se **nepoužívá**

Thiopental - sodná sůl je prášek charakteristického zápachu. Vodné roztoky reagují silně alkalicky a **stáním se rozkládají**.



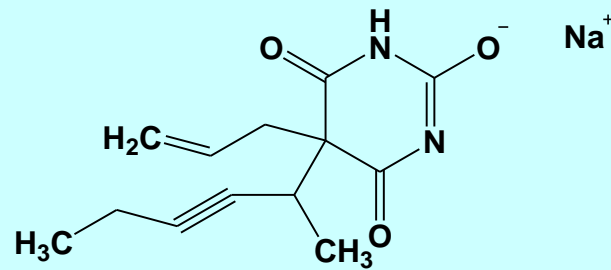
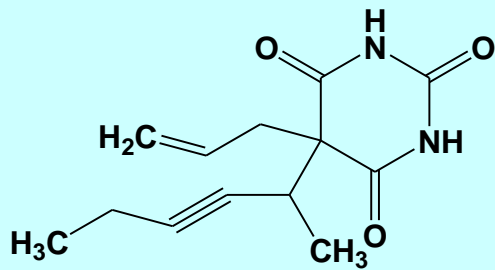
Indikace: ultrakrátké nitrožilní narkotikum.

Účinek nastupuje **rychle**, ale i rychle **odeznívá** (cca za 15 minut).

Je vhodný k **navození** narkózy a pro **krátkodobé** chirurgické zákroky.

Methohexital

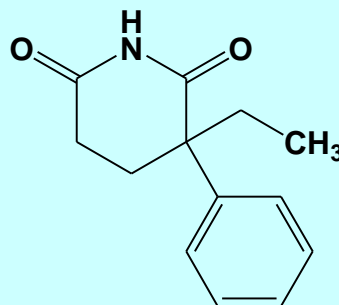
Je klasifikován jako krátkodobě působící a má rychlý nástup účinku.



Indikace: stejně jako thiopental ve formě sodné soli se používá výhradně jako **ultrakrátké** intravenózní anestetikum.

Dioxopiperidiny

Glutethimid

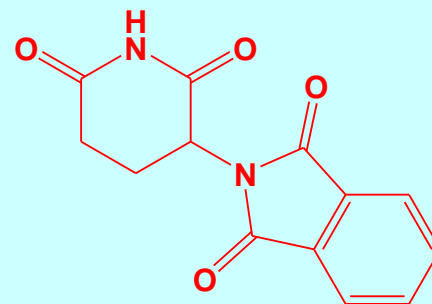


Je hypnotikum se **slabým** antikonvulzivním působením.

Hypnotický účinek nastupuje rychle a trvá asi 6 hodin.

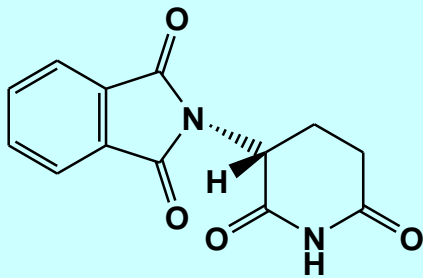
Pro **nízkou** toxicitu se používal až do **90. let** minulého století.

Thalidomid - byl hypnotikem jen krátce.

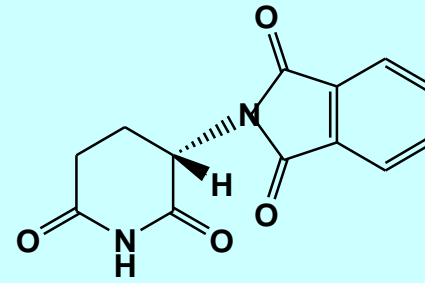
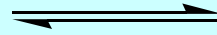


Z použití musel být **vyřazen** pro **závažné**

vedlejší účinky u těhotných žen (**malformace plodu**).



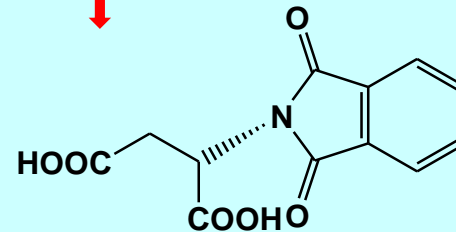
(R)- thalidomid



(S)-thalidomid

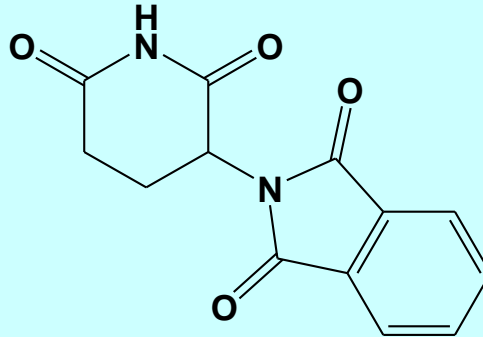


metabolit



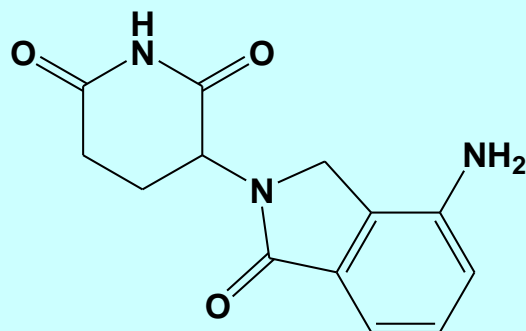
**(S)-N-ftaloylasparagová kyselina
(teratogen)**

Thalidomid



Indikace: **nádorové** onemocnění (silně inhibuje angiogenezu), **imunomodulační** účinky, v dermatologii u kožních projevů, mírné až těžké erythema nodosum leprosum (červenofialové bolestivé uzly zejm. na kůži, horečka, bolesti v kloubech) - **inhibitor** TNF-alfa (faktor nádorové nekrózy).

Lenalidomid - účinkuje **imunomodulačně** a **cytotoxicky**, slabě antiflogisticky.



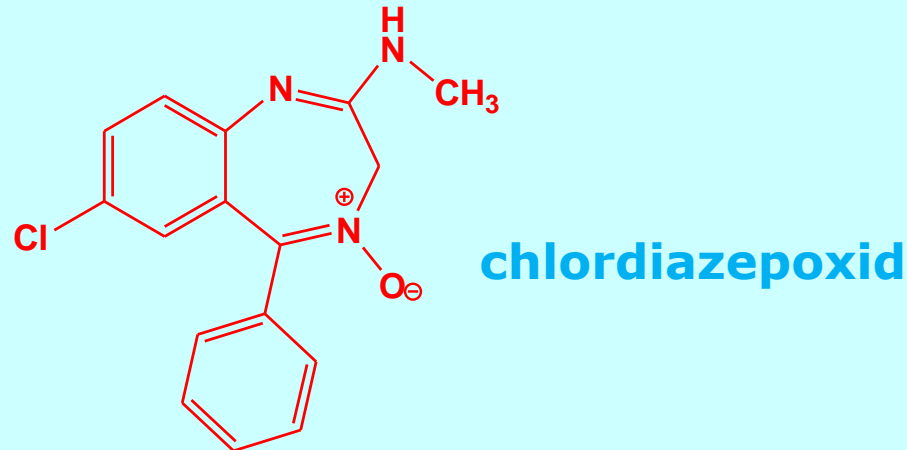
Indikace: v onkologii, kde se první indikací stal mnohočetný myelom (maligní nádorové onemocnění plazmatických buněk). Podává se spolu s dexamethazonem.

Benzodiazepiny – II. generace hypnotik (L.H.Sternbach 1959)

Ovlivňují oba subtypy benzodiazepinových receptorů:

➤ **BZD₁ (také ω_1)** - sedativní, hypnotické a anxiolytické účinky.

➤ i **BZD₂ (také ω_2)** - antikonvulzivní a myorelaxanční



NÚ:

- Vznik závislosti
- Při jejich vysazení po delším podávání se dostavují psychické poruchy a nespavost (rebound efekt).
- Pro myotonolytický účinek se nedoporučuje podávat je u stavů sníženého tonu svalstva (myasthenia gravis).

Mechanismus účinku na molekulární úrovni:

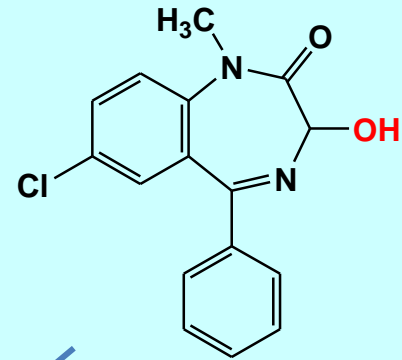
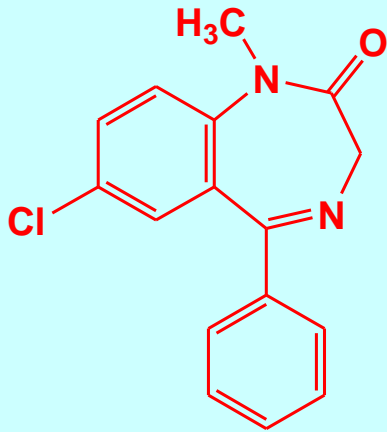
- s vysokou afinitou se vážou na **jednu** část receptorového proteinu pro kyselinu γ -aminomáselnou (GABA) - **GABA_A-receptor**;
- navázání benzodiazepinů **alostericky** zvyšuje účinnost GABA;
- **zvyšuje** se transmembránový vstup Cl-iontů chloridovým iontovým kanálem receptorového proteinu do buňky;
- **zvyšuje** se membránový potenciál příslušné buňky (**hyperpolarizace**);
- vzniklou hyperpolarizací se **snižuje** excitabilita buněk a vyvolává jejich útlum.

Diazepam

- Patří k **nejvíce** používaným benzodiazepinům ve všech indikacích
- Je **rychle** resorbován, klinický účinek se dostavuje již za 15 min
- Je **pomalou** eliminován s biologickým poločasem 24-48 h.



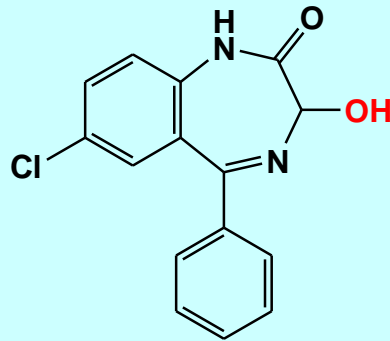
Metabolismus diazepamu



temazepam

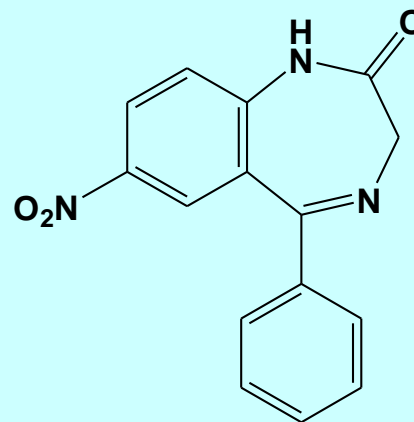


1-demetyl-diazepam



oxazepam

Nitrazepam - je **silným** hypnotikem a jen **slabým** anxiolytikem, myotonolytikem a antikonvulzivem.

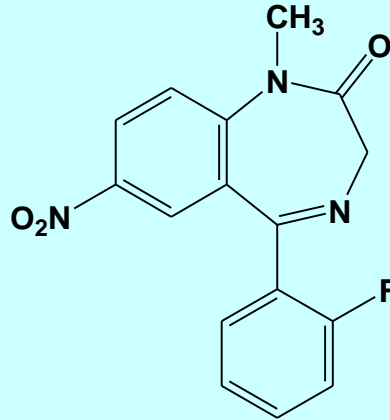


Indikace: poruchy spánku, které provázejí stavy **podrážděnosti**, strachu a duševního **napětí**.

Vedlejší projevy: zbytková únava, pocit omámení, zpomalené reakce (hang-over efekt - kocovina).

Vznik závislosti - již po **několikatýdenním** podávání

Flunitrazepam

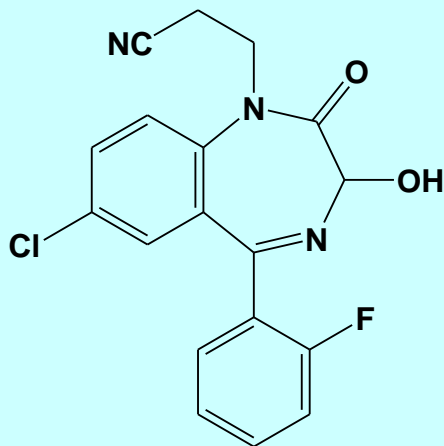


- Farmakologickým profilem se podobá nitrazepamu - je **účinnější**.

Indikace: **rychlý** nástup účinku - **hypnotikum**, v **premedikaci** naváděcího narkotika.

- Stejně **vedlejší** účinky (nitrazepam), včetně rizika vzniku **závislosti**.

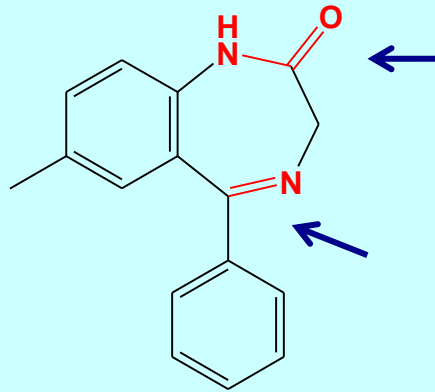
Cinolazepam



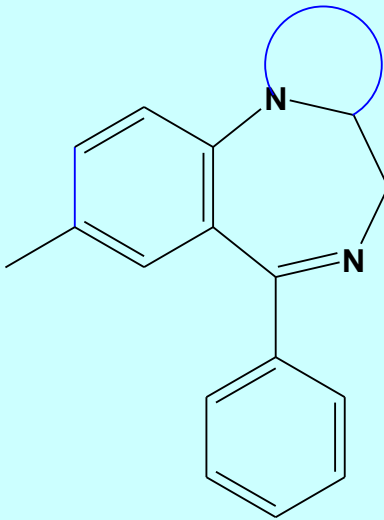
Indikace: poruchy spánku různého původu.

Při delším podávání hrozí riziko vzniku fyzické a psychické závislosti.

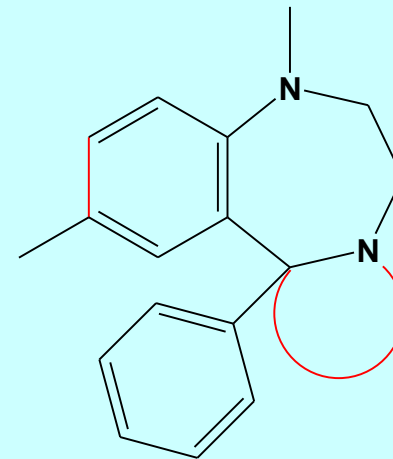
Hetrazepiny



Citlivé na metabolismus

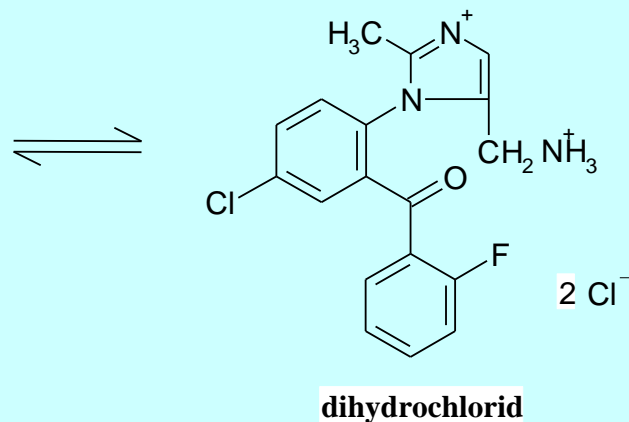
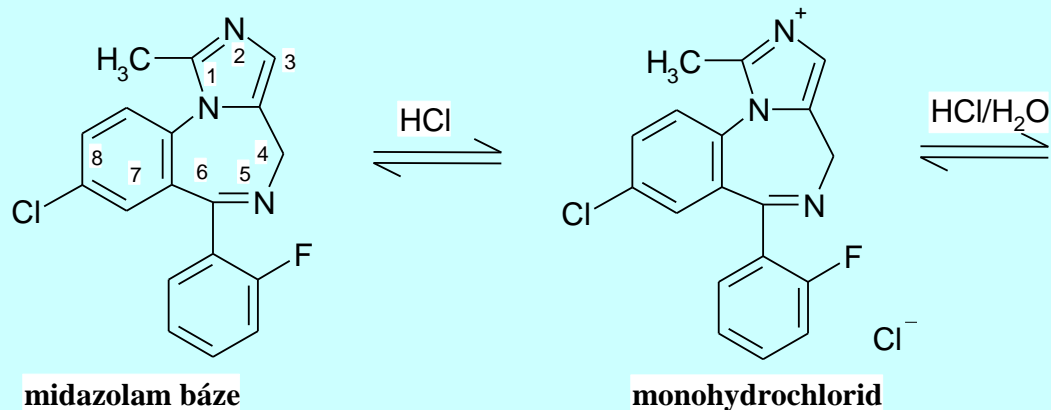


anxiolytika i hypnotika



anxiolytika

Midazolam – jeho lipofilita umožňuje **snadný** průchod hematoencefalickou bariérou (ve fyziologickém prostředí zpětný proces)

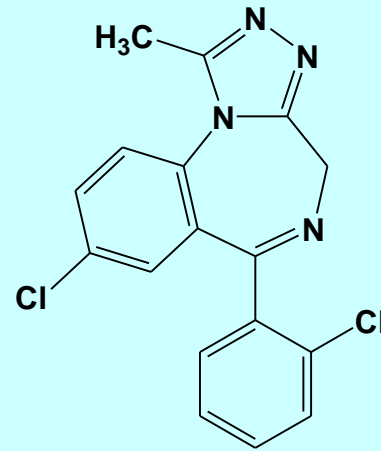


Indikace: je **krátkodobé** hypnotikum s rychlým nástupem účinku a v injekční formě naváděcím a udržovacím **celkovým** anestetikem.

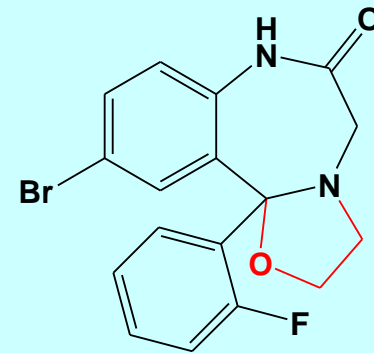
Triazolam

Indikace: má **rychlý** nástup účinku, sedativum k léčbě těžké nespavosti.

Kromě hypnotických vlastností má anxiolytický, antikonvulzivní a svalové relaxační vlastnosti.

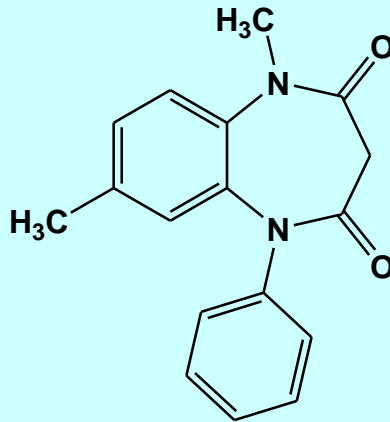


Haloxazolam - má podobné hypnotické vlastnosti jako benzodiazepinové léky triazolam, temazepam a flunitrazepam a jako takový je indikován k léčbě nespavosti.



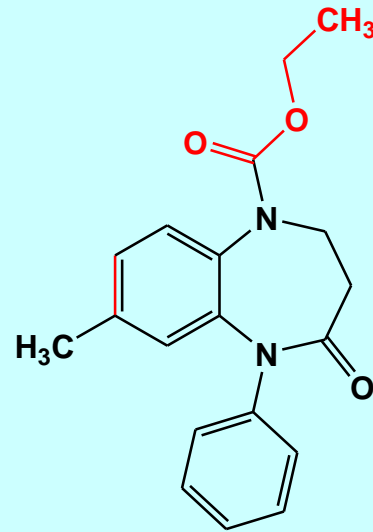
1,5- a 2,3-benzodiazepiny

Klobazam - anxiolytikum, antikonvulzivum

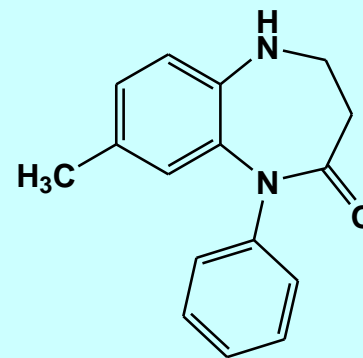


Použití: akutní a chronické úzkosti, emočně podmíněné poruchy spánku, další oblastí je podpůrná léčba epilepsie.

Arfendazam - sedativní a anxiolytické účinky, ale je částečným agonistou u receptorů $GABA_A$

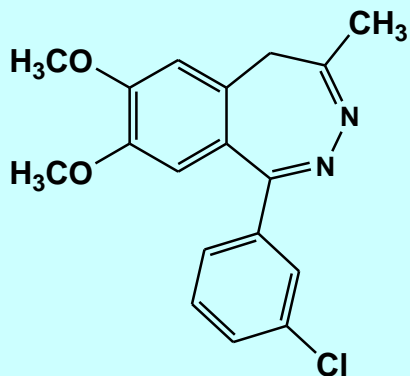


Lofendazam

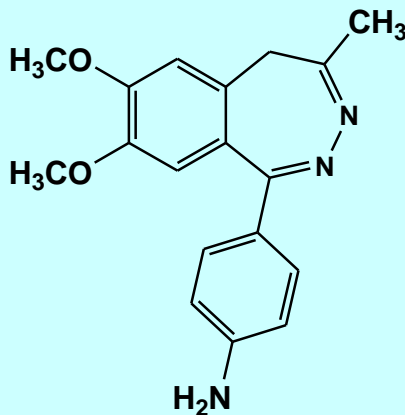


Významné **anxiolytické** a **antipsychotické** účinky, nevážou se na $GABA_A$ -receptory, jejich vazebná místa jsou umístěna výlučně k bazálním gangliím.

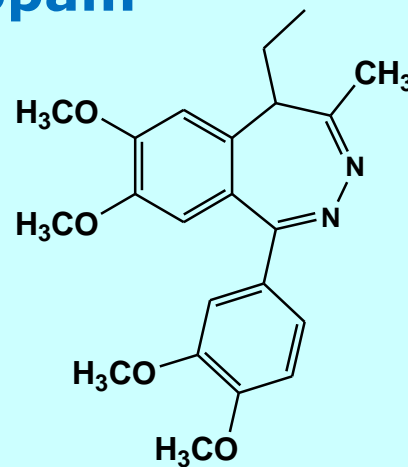
Girisopam



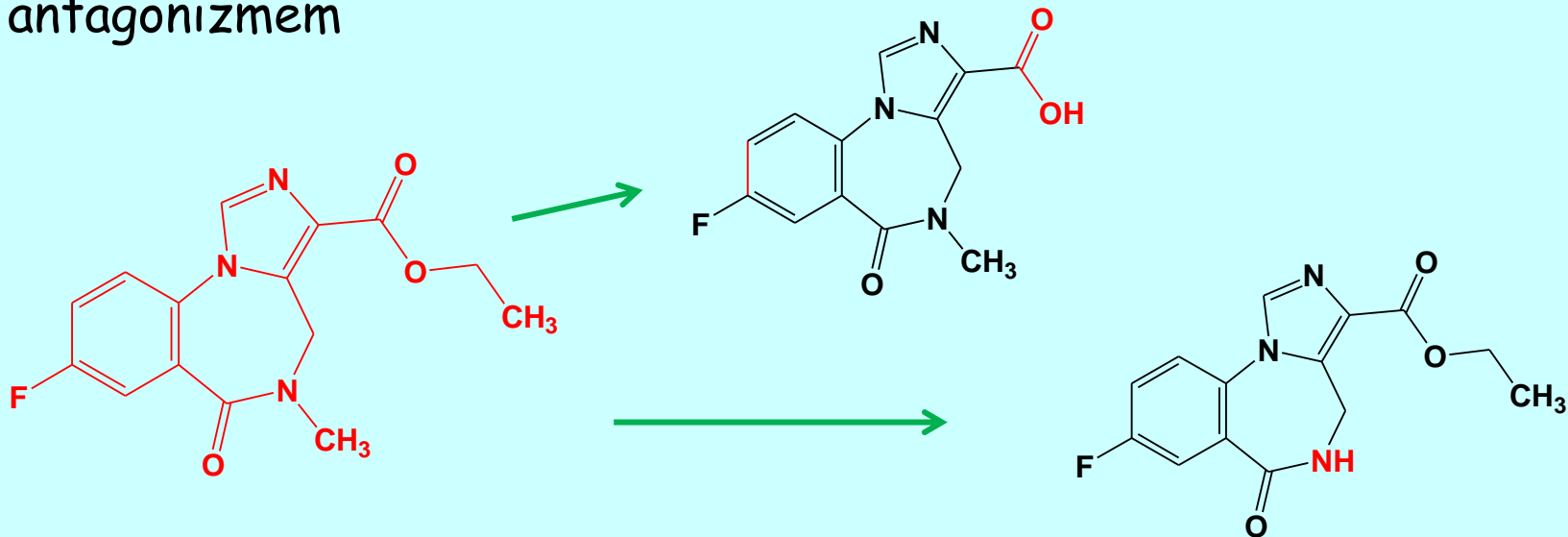
Nerisopam



Tofisopam



Flumazenil - **blokuje** centrální účinky léčiv, které působí prostřednictvím benzodiazepinových receptorů **kompetitivním** antagonizmem



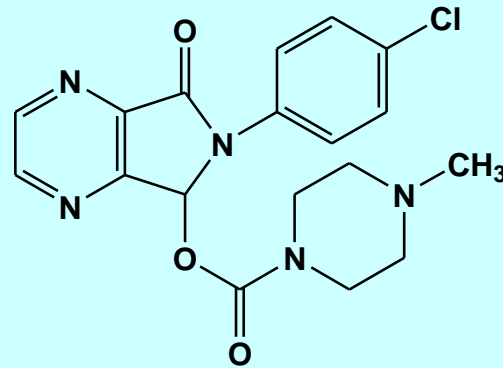
Indikace: **zrušení** centrálně tlumivého působení benzodiazepinů, např. k **ukončení** navozené nebo udržovací narkózy.

Je také **antidotem** při **předávkování** benzodiazepinových hypnotik.

Hypnotika a sedativa jiných struktur – III. Generace

- ❑ Patří sem skupina heterogenních sloučenin, která účinkují rovněž **GABA-ergním**, ale podstatně **selektivnějším** mechanismem.
- ❑ Jsou **agonisty** **stejných** podjednotek **GABA_A** receptorů jako benzodiazepiny , avšak na **jiných** vazebných místech.
- ❑ Jsou **méně** toxické s **rychlejším** nástupem účinku
- ❑ Spánek navozený těmito léčivy se **blíží** fyziologickému spánku

Zopiclon - agonista **centrálních** benzodiazepinových receptorů.



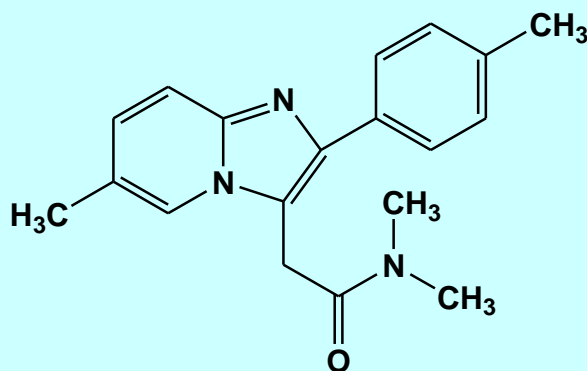
- farmakologický profil podobný benzodiazepinům
- **účinkuje** hypnosedativně, anxiolyticky, antikonvulzivně a myotonolyticky

Indikace: je dobrým **hypnosedativem**, uvádí se u něj menší sklon ke vzniku závislosti.

(S)-isomer zopiklonu eszopiklon - na rozdíl od všech Z-hypnotik **není** návykový, v současnosti je schválen pro **dlouhodobé** užívání.

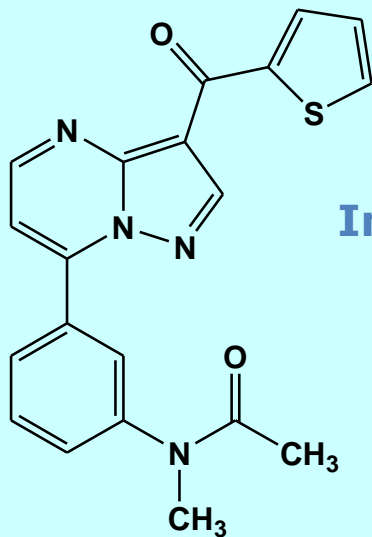
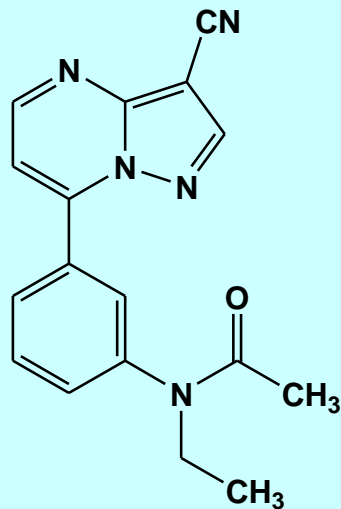
Zolpidem

Pro **krátký** poločas eliminace se u něj druhý den neobjevují stavy kocoviny (hang-over). V terapii se používá jako hydrogentartarát, který je ve vodě dobře rozpustný.



Indikace: **krátkodobé** poruchy spánku a nespavost různého druhu.

Zaleplon - selektivní agonista benzodiazepinových receptorů

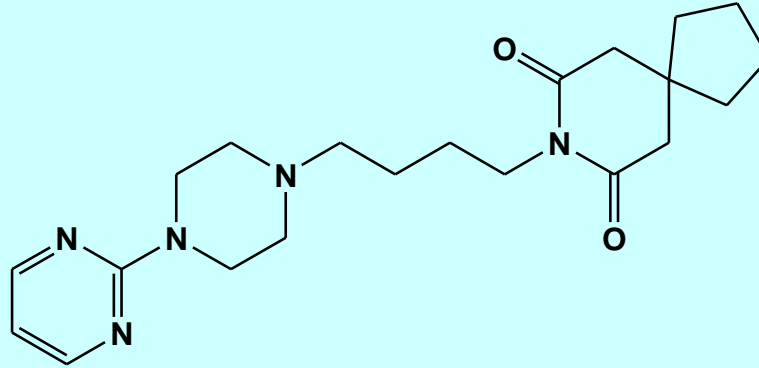


Indoplon – klinické studie pokračují

Je **sedativním** hypnotikem s **mírným** antikonvulzivním, anxiolytickým a myorelaxačním působením.

Indikace: je indikován u poruch usínání.

Buspiron

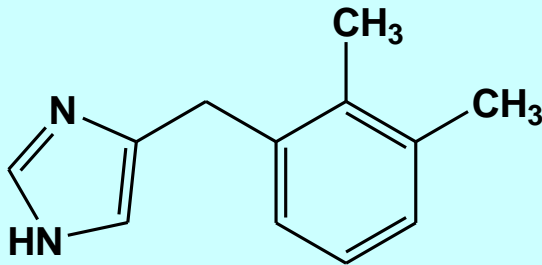


Má **sedativní** a hlavně **anxiolytické** vlastnosti, nevzniká závislost.

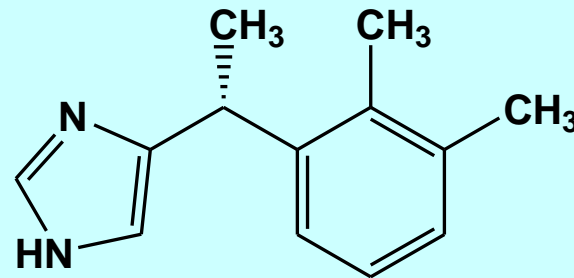
Jeho účinek je dán ovlivněním 5-hydroxytryptaminových 5-HT_{1A} receptorů (snižuje hladinu cAMP - inhibiční efekt).

Centrálně působící alfa-2-agonisti - sedativa s analgetickým účinkem

Detomidin



Dexmedetomidin



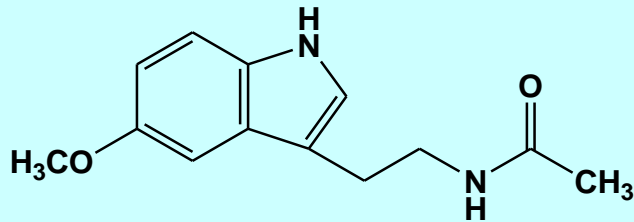
Indikace: používány hlavně ve veterinárním lékařství při vyšetřování a u chirurgických zákroků domácích a hospodářských zvířat.

Jako **humánní** sedativum se používá **dexmedetomidin**.

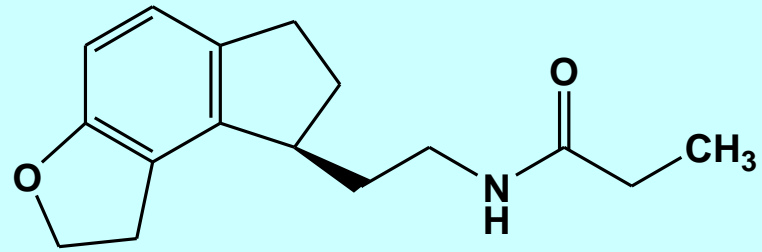
Agonisté hormonu melatoninu

Melatoninové receptory vyvolávají spánek - regulátor procesu **spánek - bdění**.

Melatonin - je indikován u nespavosti starších pacientů, způsobenou špatnou kvalitou spánku.



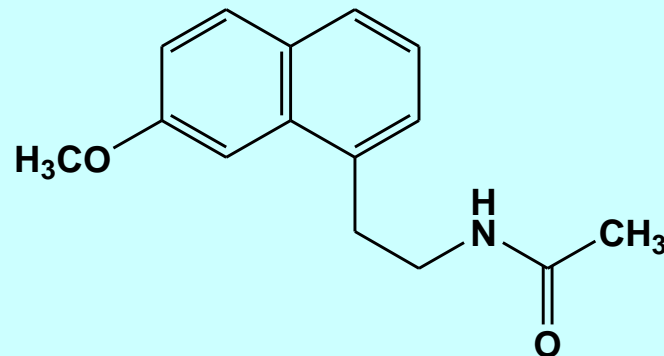
Ramelteon (Ohkawa, 1997)



Váže se **silněji** než melatonin na melatoninové **MT₁- a MT₂-** receptory v mozku a **indukuje** spánek podobný přirozenému, zkracuje usnutí a prodlužuje spánek.

Agomelatin

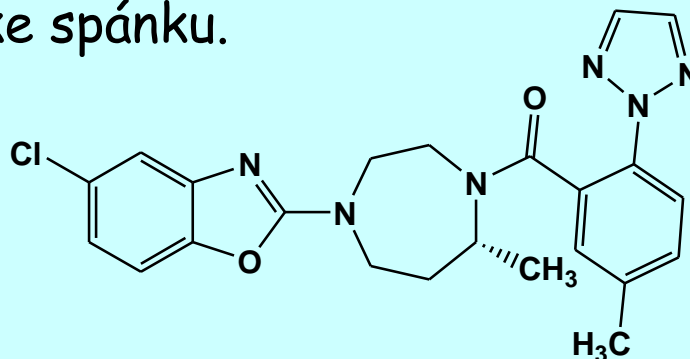
Je současně antagonistou serotoninových 5-HT_{2B} a 5-HT_{2C} - receptorů a proto se **indikuje** v případě **depresí** a **poruch** spánku.



Antagonisté orexinových receptorů - nová skupina

hypnotik sedativ (orexin A 33 aminokyselin a orexin B 28 aminokyselin)

Suvorexant – duální antagonist obou typů receptorů - indukuje spíše vypnutí bdělosti, než indukci ke spánku.

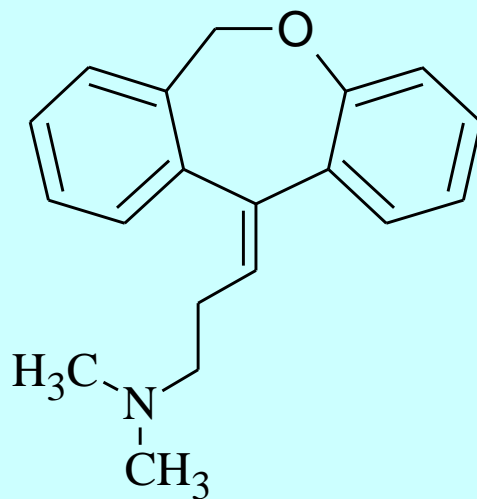


Indikace: je užíván jak pro navození, tak i pro udržení spánku, je dobře tolerován, v porovnání s neBZD hypnotiky má mírný potenciál k abuzu.

Orexin (hypokretin) – neurotransmitter - reguluje vzrušení, spánek a bdění a chuť k jídlu.

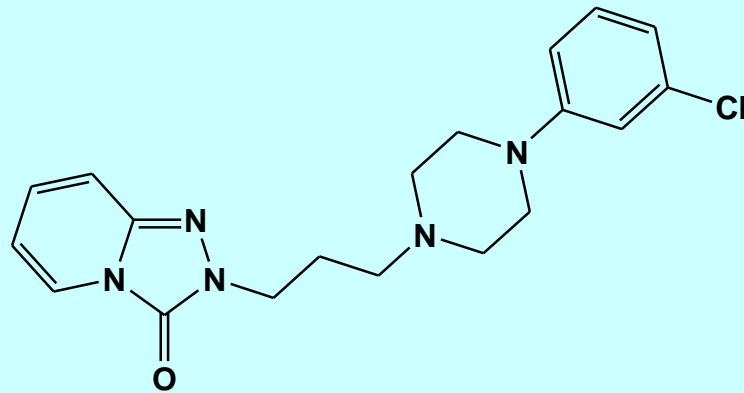
Antidepressiva

Doxepin - je využíván sedativní efekt antidepressiv, efekt podobný antagonistům H_1 receptorů



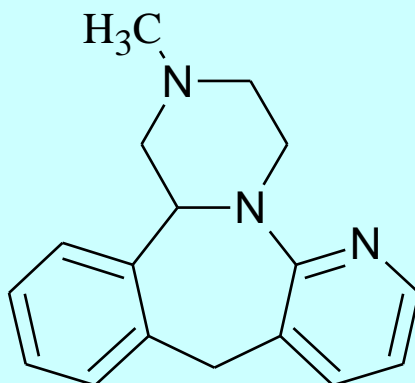
Off-label preparaty

Trazodon - patří do skupiny psychofarmak, má **sedativní** a **antidepresivní** účinky, je inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a antagonist receptorů 5-HT₂, jehož aktivace je obvykle spojena s nespavostí, úzkostí, psychomotorickou agitací a sexuální dysfunkcí.



Mirtazapin

Antidepressivum - blokuje α_2 -receptory na presynaptické membráně neuronů v CNS, zvyšuje uvolňování **noradrenalinu** a **serotoninu**, terapie se pozitivně projeví po jednom až dvou týdnech.



Hypnotický efekt antipsychotik by měl být využíván jen u pacientů, kde je základní indikace k předpisu těchto látek, jsou doporučována v léčbě krátkodobé nespavosti.