

11. Sedativa, hypnotika, anxiolytika (1)

Sedativa

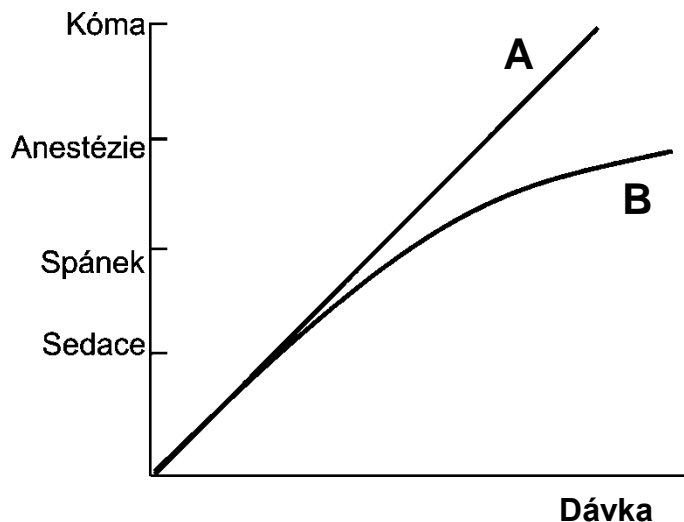
Tlumí CNS - způsobují zklidnění (**sedaci**). Sedaci většinou provází i zmírnění stavů úzkosti (účinky **anxiolytické**).

Hypnotika

Útlum CNS způsobený vyššími dávkami sedativ navozuje stav podobný přirozenému spánku. V takovém případě pak hovoříme o účincích **hypnotických**.

Neexistuje ostrá a přesně definovaná hranice mezi sedativy a hypnotiky a sedativy a anxiolytiky.

Závislost dávka vs účinek pro sedativa – hypnotika:



A

Lineární závislost je typická pro většinu starších sedativ-hypnotik (např. pro barbituráty – viz dále). V tomto případě existuje riziko předávkování.

B

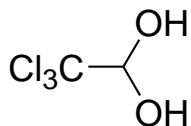
Závislost typická např. pro benzodiazepiny (viz dále). Riziko předávkování je výrazně nižší.

11. Sedativa, hypnotika, anxiolytika (2)

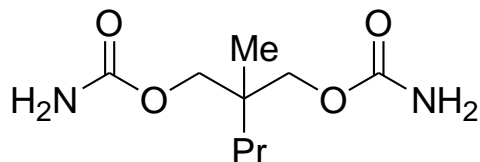
Syntézy: viz F. Hampl, S. Rádl, J. Paleček: *Farmakochemie*. VŠCHT Praha, 2007.

Starší typy sedativ:

Bromidy (NaBr, KBr, CaBr₂) dosud se používají v kombinovaných přípravcích



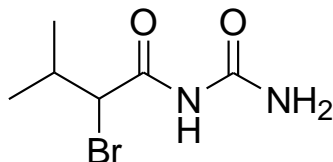
chloralhydrát



meprobamát

Dnes se již nepoužívají

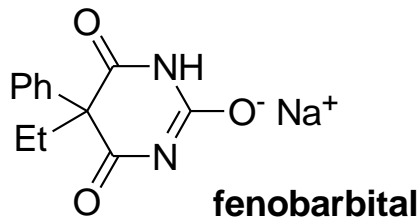
N-Acylmočoviny (ureidy)



bromisoval

Používá se v omezené míře (sedativní složka v analgetických a spasmolytických přípravcích VERALGIN a SPASMOVERALGIN)

Barbituráty



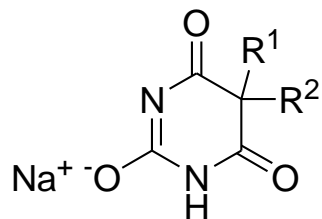
Jedná se vlastně o cyklické ureidy. Jako sedativa se již dnes prakticky nepoužívají (jsou návykové, možnost předávkování).

Fenoarbital (dříve součást sedativních přípravků LUMINAL, HYPEPS apod.) se však používá jako antiepileptikum.

11. Sedativa, hypnotika, anxiolytika (3)

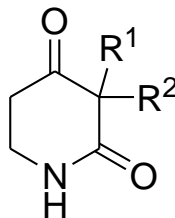
2,4-Dioxopiperidiny, glutarimidy

Jejich struktury byly odvozeny metodou strukturních variací od barbiturátů:

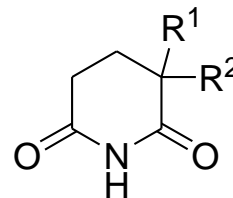


barbituráty

variací struktury
→

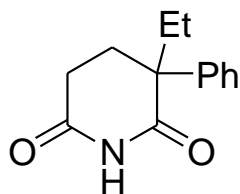


2,4-dioxopiperidiny



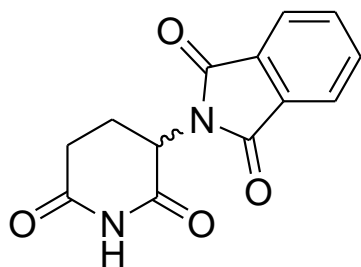
2,6-dioxopiperidiny
(glutarimidy)

Příklady:



glutethimid

Dnes se již nepoužívá.



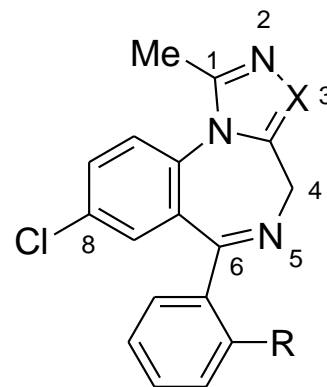
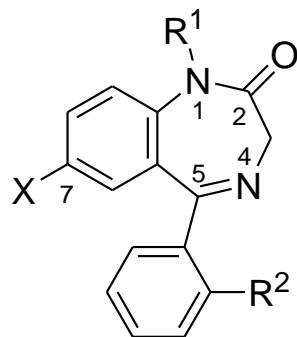
thalidomid (CONTERGAN)

Derivátem glutarimidu je i smutně proslulý **thalidomid** (CONTERGAN) uvedený na trh koncem 50. let minulého století. Jeho *R*-isomer má teratogenní účinky. Jako důsledek používání thalidomidu těhotnými ženami (doporučován mj. proti ranním nevolnostem v těhotenství) se v letech 1957 – 1962 narodilo cca 10000 malformovaných dětí.

11. Sedativa, hypnotika, anxiolytika (4)

Sedativa 2. generace:

Benzodiazepiny



V současnosti nejpoužívanější sedativa a anxiolytika.

Některé vykazují i myorelaxační a antikonvulzní účinky.

Rovněž se používají v kombinaci s dalšími látkami jako celková anestetika.

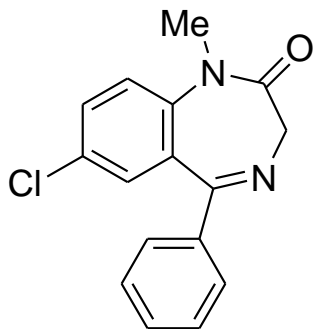
Všechny uvedené účinky benzodiazepinů jsou vyvolány interakcí s GABA_A receptory chloridových kanálů; vazebné místo pro benzodiazepiny však je odlišné od vazebného místa pro barbituráty.

Společnými strukturními znaky benzodiazepinů jsou:

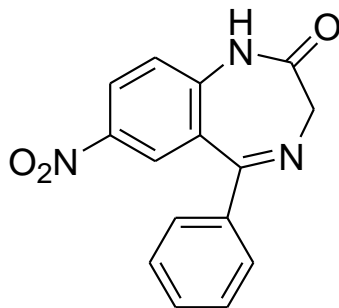
- skelet 1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2*H*)-onu; namísto oxoskupiny v poloze 2 může být seskupení C=N, které je součástí imidazolového či 1,2,4-triazolového cyklu kondenzovaného s benzodiazepinem,
- substituce fenylem v poloze 5; účinnost benzodiazepinů vzrůstá substitucí uvedeného fenylu halogenem (obvykle fluorem nebo chlorem) v *ortho* poloze,
- substituce elektronegativní skupinou (Cl, NO₂) v poloze 7; nitroskupina obvykle zvýrazňuje hypnotický účinek.

11. Sedativa, hypnotika, anxiolytika (5)

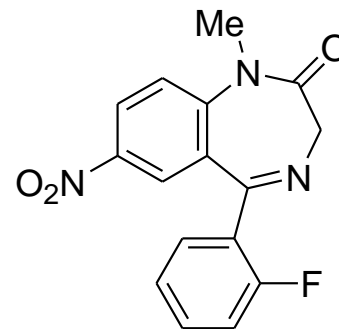
Benzodiazepiny – nejznámější příklady



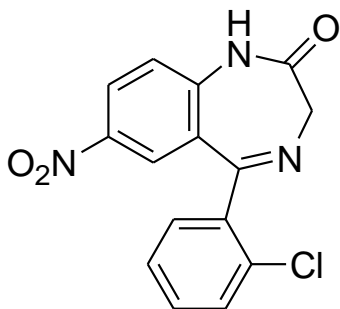
diazepam
VALIUM, SEDUXEN, FAUSTAN



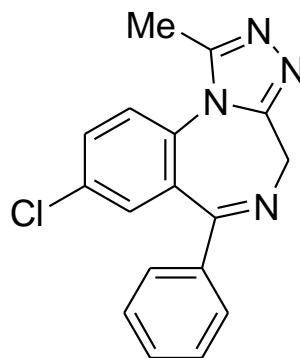
nitrazepam
INSOMIN, MOGADON



flunitrazepam
ROHYPNOL



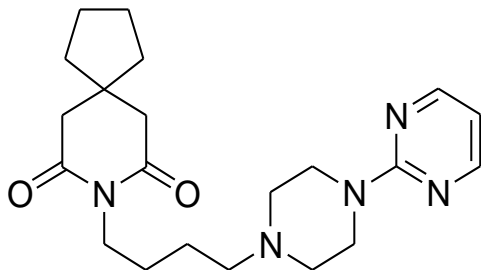
klonazepam
KLONOPIN, RIVOTRIL



alprazolam
NEUROL, XANAX

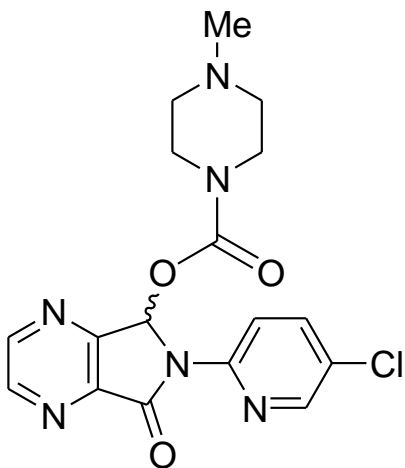
11. Sedativa, hypnotika, anxiolytika (6)

Sedativa 3. generace (příklady):

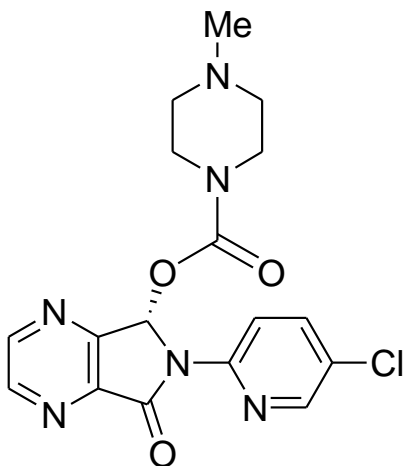


buspiron

Poměrně nové sedativum či spíše anxiolytikum. Přes určitou strukturní podobnost s glutarimidy neovlivňuje GABA receptory a jeho anxiolytické působení je zřejmě způsobeno agonistickým působením na 5-HT_{1A} receptory. Nevytváří se na něj závislost.



zopiclon

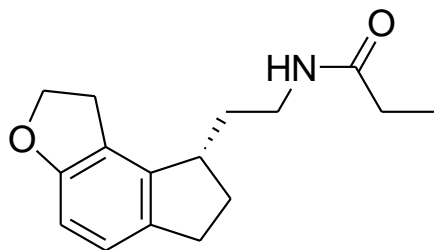


eszopiclon
LUNESTA

(S)-isomer zopiclonu eszopiclon není návykový a je jako jediné „klasické“ hypnotikum (tj zvyšující účinek GABA) v současnosti schválen pro dlouhodobé používání.

11. Sedativa, hypnotika, anxiolytika (7)

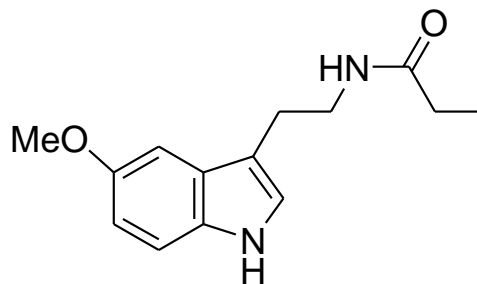
Sedativa 3. generace - pokračování:



ramelteon

Ramelteon je agonistou **melatoninových** M1 a M2 receptorů. Vzhledem k tomuto mechanismu působení se nepředpokládá vznik návyku.

Melatonin (noční hormon) řídí cyklus spánku a bdění. Je produkován epifýzou (šišinkou mozkovou) a jeho hladina v CNS v průběhu dne a noci kolísá v závislosti na osvětlení (světlo inhibuje jeho tvorbu).



melatonin