

ANXIOLYTIKA, SEDATIVA A HYPNOTIKA

JANA HROUDOVÁ

FARMAKOLOGICKÝ ÚSTAV

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA, UNIVERZITA KARLOVA



OPAKOVÁNÍ

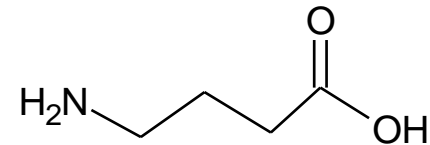
Inhibiční AMK:

GABA

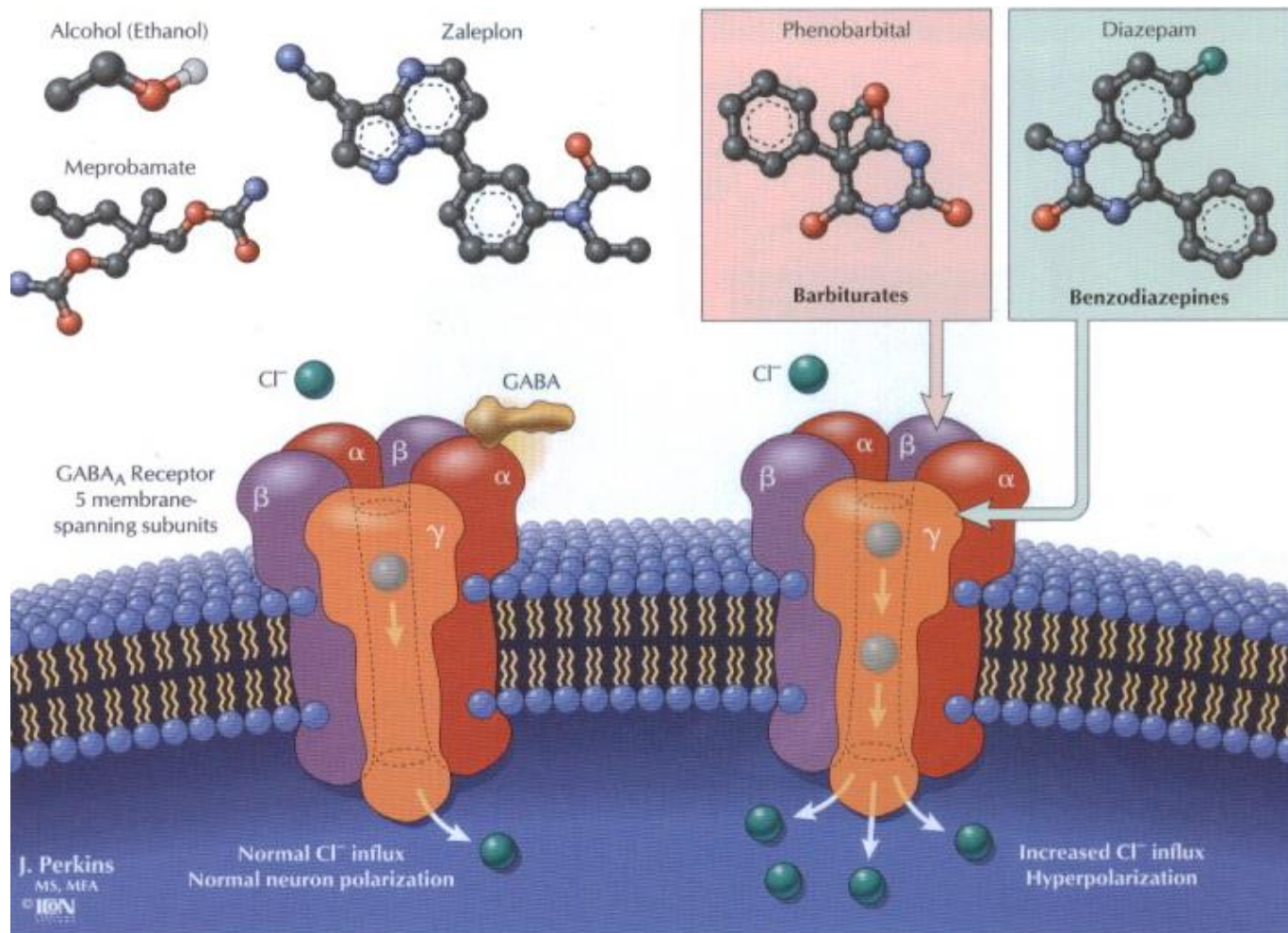
- početně v kortexu, BG, cerebellu, hipokampu, kmenu, MO, retině
- GABA_A receptor – ionotropní, otevírají Cl⁻ kanály
- Podílejí se na záchvatovité pohotovosti, spánku, anxietě, drogové závislosti a spasticitě
- GABA_B receptor – metabotropní

Glycin

- Hl. inhibiční mediátor v kmenu a míše
- Koagonista NMDA rec.
- Aktivace β-alaninem, taurinem x antagonist **strychnin**



GABA_A RECEPTOR A VAZEBNÁ MÍSTA:



ANXIOLYTIKA

- Anxiolytika jsou léky předepisované pro léčbu symptomů úzkostné nálady a dalších symptomů s tím souvisejících, odstraňují strach a napětí.
- „Ideální anxiolytikum“ by mělo:
 - ✓ Ovlivňovat pouze panickou úzkost, tenzi a fobii
 - ✓ Bez vlivu na vigilitu a kognitivní funkce
 - ✓ Nevyvolávat závislost



ANXIOLYTIKA - INDIKACE

- Generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha, agorafobie, sociální fobie, OKP
- Nespavost, reakce na stres
- Delirium tremens
- Premenstruální dysforická porucha
- Depresivní stavy – **vhodné v úvodu léčby antidepresivy**
 - Nástup účinku antidepresiv 2-4 týdny
 - V úvodu vhodné kombinovat s anxiolytiky, po efektu antidepresiv postupně anxiolytika vysadit
- Jako antiepileptika
- Křečové stavy - febrilní křeče, eklampsie
- Před premedikací CA, premedikace u stomatologického nebo jiného drobného výkonu

ANXIOLYTIKA

V patogenezi ovlivněno více neuromediátorových systémů:

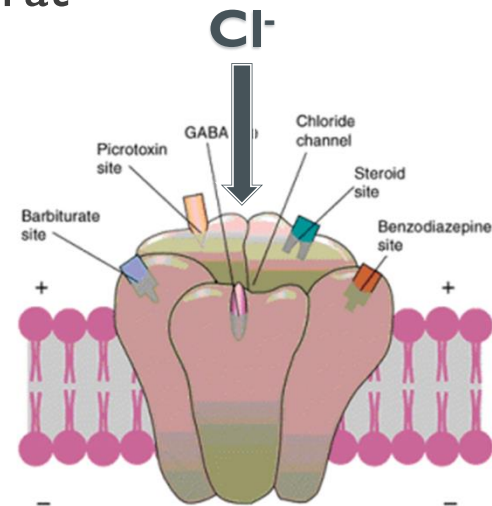
- ✓ GABA
- ✓ noradrenalin
- ✓ serotonin
- ✓ hyperaktivita β -rec.

Rozdělení:

- **barbiturátová** – vysoké riziko závislosti, nepředepisovaná
- **benzodiazepinová**
- **nebenzodiazepinová** – propandioly, hydroxyzin, buspiron
- jiná anxiolyticky působící psychofarmaka – antidepressiva, antipsychotika, β -blokátory

GABA_A RECEPTOR

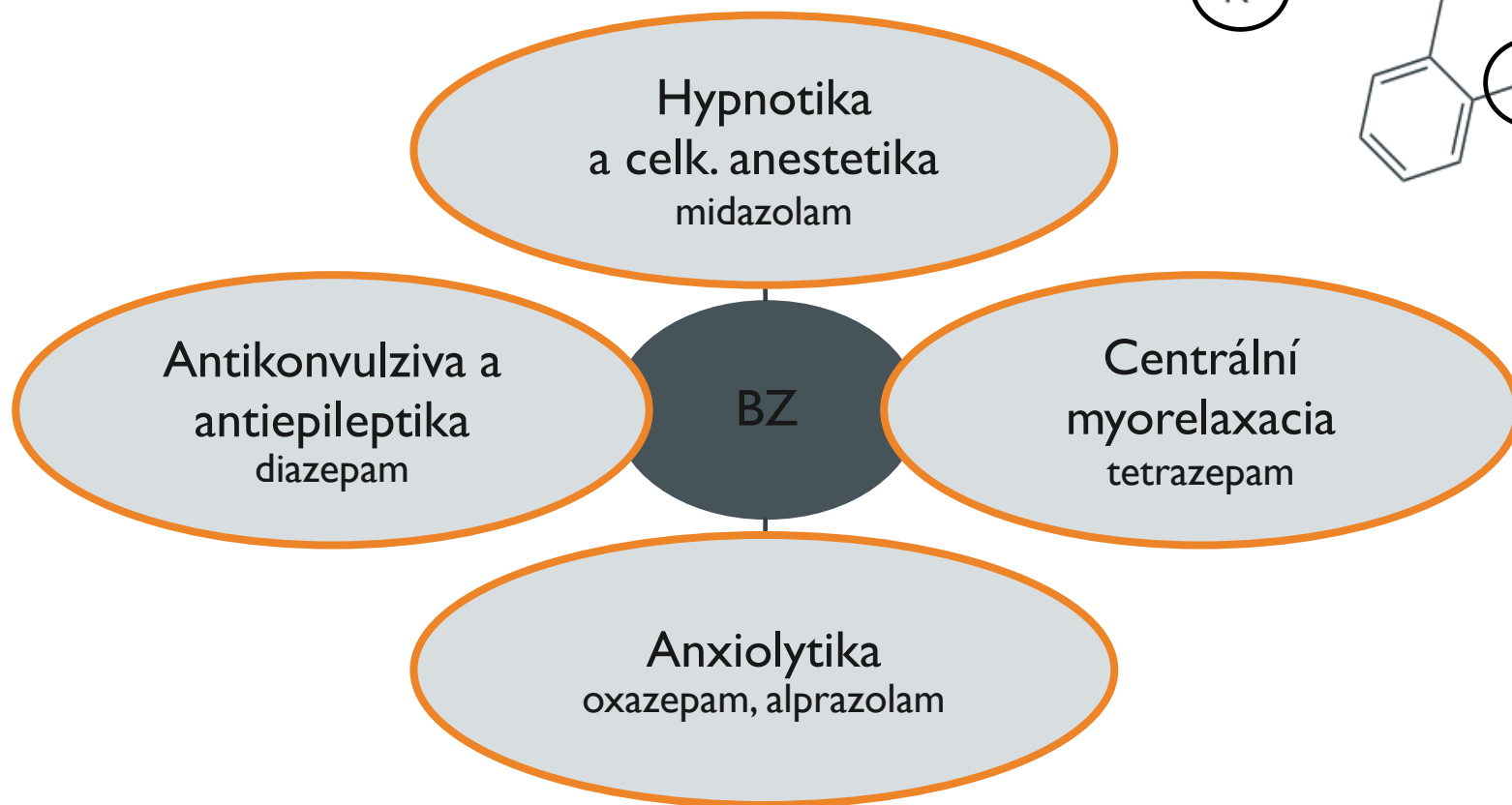
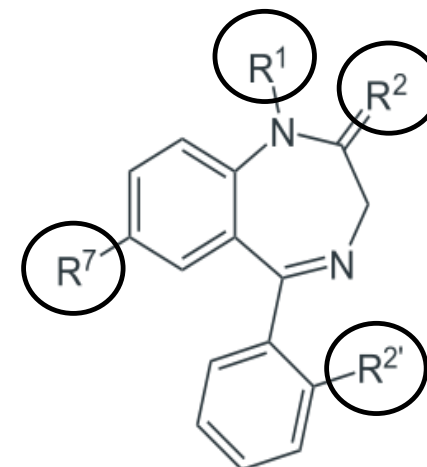
- Efekt BZ spojen s potenciací GABAergní transmise agonisté zvyšují propustnost chloridových iontů
 - Pikrotoxinové v. místo ... klomethiazol
 - Barbiturátové v. místo ... barbituráty, bikukulin
 - Alkoholové v. místo ... ethanol, chlorhydrát
 - BZ místo ... BZ – působí agonisticky
 - ... Flumazenil
 - působí antagonisticky



Profil benzodiazepinů

Základní strukturou je benzodiazepin

- jednotlivé látky se liší substituenty a jejich lipofilitou



BZD PODLE DÉLKY BIOL. POLOČASU A HYPNOSEDATIVNÍHO ÚČINKU

Délka biologického poločasu

Krátkodobě působící:

- ✓ oxazepam, triazolam, midazolam, tofisopam

Středně dlouhodobě působící:

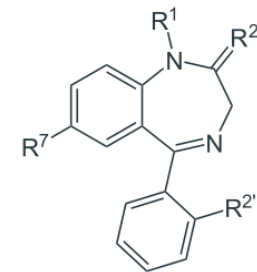
- ✓ flunitrazepam, nitrazepam, alprazolam, lorazepam, temazepam, bromazolam

Dlouhodobě působící:

- ✓ diazepam, chlordiazepoxid, medazolam, clonazepam, clobazam, prazepam

Hypnosedativní účinek

- *Slabý:* oxazepam, alprazolam, tofisopam
- *Silný:* flunitrazepam, nitrazepam, diazepam, klonazepam, midazolam



Drugs	Sedative-hypnotic effects	t_{1/2} hr
medazepam		2
chlordiazepoxide		5-30
clobazam		18
bromazepam		8-20
lorazepam		10-20
oxazepam		5-21
clorazepat		30-100
alprazolam		6-20
diazepam		30-100
nitrazepam		24-29
(triazolam)		1,5-5,5
flurazepam		40-100
midazolam		1,5-2,5
flunitrazepam		20-30

(According to Seifertová 2004)

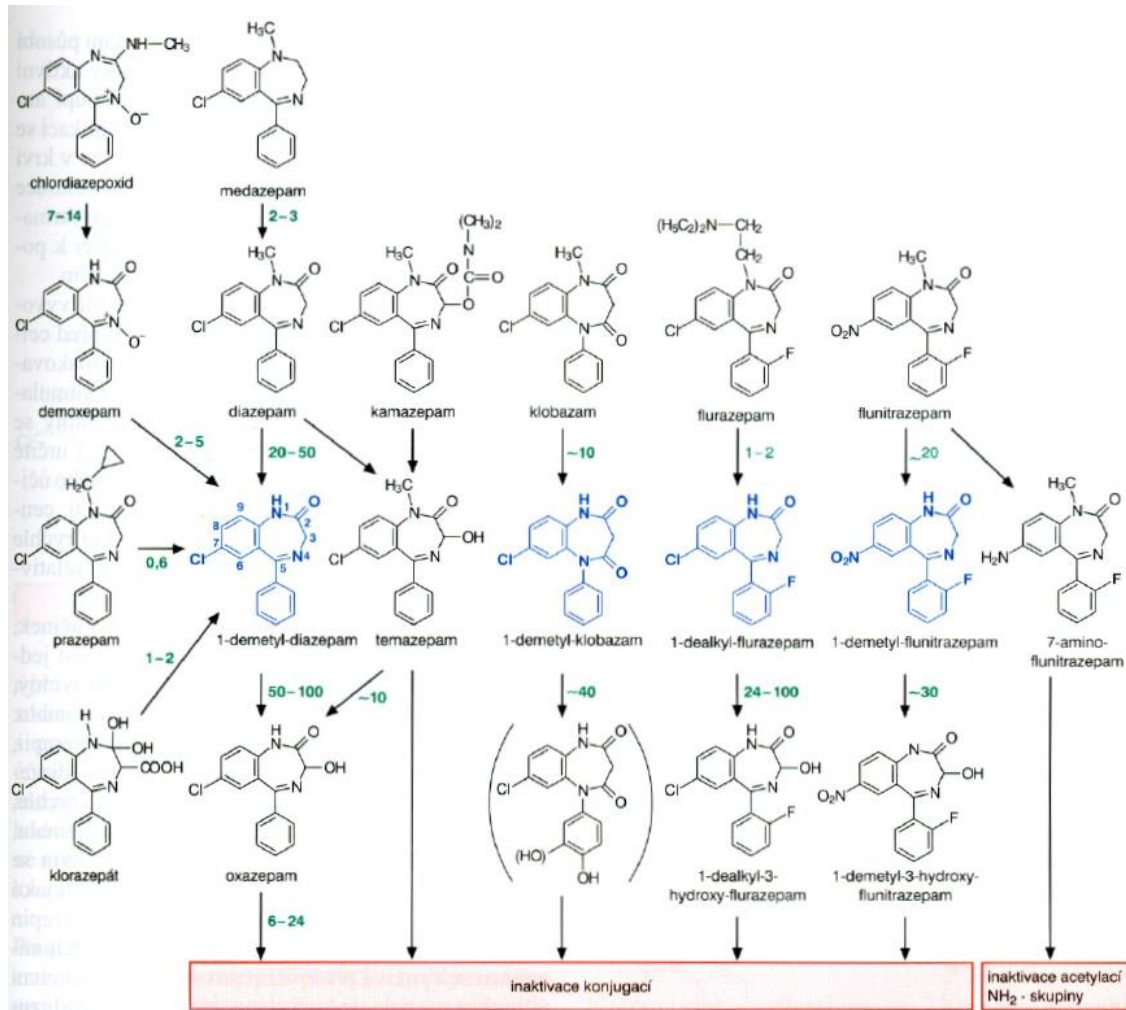
Clonazepam = anticonvulsant, anxiolytic use (t_{1/2} = 50 hr)

BZD - podle délky biol. poločasu a hypnosedativního účinku

BZD – CHARAKTERISTIKA

- Většina metabolizována v játrech za vzniku aktivních metabolitů
- Metabolity mohou mít velmi dlouhý poločas
 - hlavní metabolit chlordiazepoxidu a diazepam: nordazepam - vylučovací poločas 50-200 hodin
- Vysoká biologická dostupnost
- Vysoká vaznost na plazmatické bílkoviny
- Lipofilní molekuly ... přestup přes HEB
- Metabolizace přes cytochrom P 450, následně konjugace s kyselinou glukuronovou - glukuronidy
- Většinou eliminace ledvinami

BZD – METABOLISMUS



CHARAKTERISTIKA BZD

	Max. plazmatické koncentrace [hod]	Vazba na pl. bílkoviny [%]	Poločas eliminace [hod]	Vylučování
diazepam	0,5-2	98-99	20-100	renálně, 10% hepat.
chlordiazepoxid	6-8	97	6-28	renálně
oxazepam	2	85	8	renálně
medazepam	1-2	N/A	2	renálně
bromazepam	1-2	70	8-20	renálně
alprazolam	1-2	70-80	12-15	renálně
tofizopam	1-1,5	50	6-8	60% renálně, 40% hepat.

BZD - NÚ

- ✓ Negativní ovlivnění psychomotorické bdělosti
- ✓ Poruchy kognitivních funkcí, anterográdní amnézie
- ✓ Ospalost, zmatenost, poruchy psychomotoriky, ataxie
- ✓ Riziko vzniku závislosti při dlouhodobém užívání
- ✓ Útlum centrální i periferní složky respirace
- ✓ Výrazná potenciace s alkoholem
- ✓ Syndrom z vysazení – neklid, křeče, epi-paroxysmy
- ✓ Narušení fyziologické architektury spánku

- ✓ Předávkování – prodloužení a prohloubení spánku, různým stupněm útlumu CNS:
 - ✓ Mírná intoxikace - ospalost, zmatenost, letargie
 - ✓ Těžší případy - ataxie, hypotonie, hypotenze, útlum dýchání, vzácně kóma
 - ✓ **Zvýšené riziko toxicity při kombinaci s jinými léky nebo alkoholem**
- ✓ **Flumazenil** – antagonist BZ, použití při předávkování BZ

BZD - KONTRAIINDIKACE

- NE u pacientů se spánkově vázanými poruchami dýchání
 - Obstrukční spánkové apnoe
 - Syndrom spánkové apnoe
- KI u pacientů s myastenia gravis
 - Výjimka: **tofisopam** – bez myorelaxačního účinku
- Při akutní otravě alkoholem, hypnotiky nebo analgetiky či psychofarmaky (neuroleptika, antidepresiva a lithium)
- Při těžké respirační insuficienci (vyvolávají respirační depresi)
- Při těžké jaterní insuficienci
- Gravidita a laktace

DALŠÍ ANXIOLYTIKA

Propandiolová

- ✓ Odvozeny od myorelaxancií typu tolperisonu

Buspiron

- ✓ parciální agonista 5-HT_{1A} receptorů, pomalý nástup účinku
- ✓ srovnatelný s BZ, nevyvolává závislost
- ✓ bezpečný i pro podání starším pacientům
- ✓ NÚ: nauzea, závratě, bolesti hlavy, neklid

Guaifenesin

- ✓ myorelaxační a expektorační účinky
- ✓ indikován u zvýšeného svalového napětí a algických svalových bolestí

Hydroxyzin

- ✓ anxiolytikum s rychlým nástupem účinku, nezpůsobující závislost
- ✓ metabolizován na **cetirizin** - silný periferní antagonist H₁ rec.
- ✓ NÚ: ospalost, únava, bolesti hlavy

OSTATNÍ PSYCHOFARMAKA POUŽÍVANÁ K LÉČBĚ ÚZKOSTI:

Beta blokátory

- ✓ K potlačení somatických a vegetativních projevů (palpitace, tachykardie, tremor)

Antidepresiva

- ✓ Dlouhodobá léčba úzkostných stavů (SSRI, klomipramin, trazodon)

Antipsychotika

- ✓ Augmentace při léčbě obsedantně kompulzivní poruchy a generalizované úzkostné poruchy (př. risperidon, quetiapin)

Antiepileptika

- ✓ Léčba generalizované úzkostné poruchy (pregabalin)

HYPNOTIKA

- Psychotropní látky navozující spánek, v nižších dávkách sedaci a anxiolýzu

„Ideální hypnotikum“ by mělo:

- ✓ způsobovat ospalost
- ✓ navozovat spánek podobný fyziologického spánku
- ✓ nevyvolávat útlum druhý den
- ✓ s minimem nežádoucích účinků,
- ✓ Bez rizika vzniku závislosti
- ✓ Bez rizika efektu vysazení



HYPNOTIKA - ROZDĚLENÍ

1. generace

barbituráty, chloralhydrát, bromisoval,
klomethiazol

OBSOLETNÍ

2. generace

BZD (krátkodobě působící): triazolam,
midazolam

3. generace

z-hypnotika: zolpidem, zopiklon, zaleplon

Psychofarmaka působící
hypnoticky

antidepresiva, antipsychotika,
antihistaminika

HYPNOTIKA I. GENERACE

OBSOLETNÍ – pro úplnost:

Barbituráty

- ✓ Soli kyseliny barbiturové, užívané jako antiepileptika, anestetika
- ✓ Potlačují REM spánek
- ✓ Vazba na GABA_A komplex
- ✓ Při jejich užívání vzniká rychle tolerance, po vysazení rebound insomnie
- ✓ Málo bezpečné - bez antagonisty, riziko vzniku závislosti je vysoké

Chloralhydrát

- ✓ Vazba v alkoholovém vazebném místě
- ✓ Zkracuje spánkovou latenci, potlačuje 3. a 4. stádium non-REM spánku
- ✓ Rychlá tolerance a závislost, útlum dýchání a vazomotorického centru
- ✓ Riziko hepatotoxicity, potence alkoholem

Klometiazol

- ✓ Vazba na pikrotoxinové místo
- ✓ Sedativní, hypnotické a antikonvulzivní účinky
- ✓ Dlouhodobé používání může vyvolávat závislost
- ✓ Indikován k léčbě neklidu, agitovanosti a stavů zmatenosti u starých lidí
- ✓ **Podáván u akutních abstinčních stavů při odvykací léčbě alkoholiků a při delirium tremens**

HYPNOTIKA II. GENERACE

Benzodiazepiny

- ✓ Zkracují spánkovou latenci, zkracují REM fázi a prodlužují 2 non-REM fázi
- ✓ Po vysazení rebound insomnii a narušit fyziologickou architekturu spánku
- ✓ Trvání účinku může působit sedaci a ospalost, zhoršení krátkodobé paměti a prodloužení reakčních časů druhého dne po podání není také žádoucí
- ✓ Nepodávat u pacientů s syndromem spánkové apnoe
- ✓ Vhodná látka s krátkým biologickým poločasem:

midazolam

HYPNOTIKA III. GENERACE

- **z-hypnotika: zolpidem, zaleplon, zopiklon**
- selektivní agonisté ω_1 BZ receptorů
- rychlý nástup účinku, krátký biologický poločas, zolpidem – 2,5 h, zaleplon – 1 h
- určeny k léčbě špatného usínání a znovu-usnutí při nočním probuzení
- nevznikají aktivní metabolity, nízké riziko vzniku závislosti

Z-hypnotikum	Dávka (mg)	Vazba na pl. bílkoviny [%]	Poločas eliminace [hod]
zopiklon	3,75-15	70	5
zolpidem	10-20	92	2,4-4,5
zaleplon	5-10		1

DALŠÍ HYPNOTIKA

■ MELATONIN

- hormon produkovaný epifýzou, produkce podléhá cirkadiánní rytmicitě
- léčba nespavosti při změnách denních rytmů: jet-lag, práce na směny

■ Jiná hypnoticky působící psychofarmaka:

- **Antidepresiva** – mirtazapin, trazodon, (amitriptylin)
- **Antipsychotika** – levomepromazin, chlorprotixen, melperon, quetiapin (off-label)
- **Antihistaminika** – prometazin, bisulepin

PŘÍRODNÍ LÉČBA

■ Kozlík lékařský (*Valeriana officinalis*)

- *Tinctura valerianae* - tinktura z kozlíku, kozlíkové (valeriánské) kapky
- sedativum, hypnotikum a spazmolytikum
- účinné látky - valepotriáty, kyselina valeronová, silice a alkaloidy
komplex látek pravděpodobně ovlivňuje metabolismus GABA receptorů v mozku
- použití: nervové vyčerpání, nespavost a úzkost
- KI u těhotných



Valeriana officinalis

PŘÍRODNÍ LÉČBA

■ Chmel otáčivý (*Humulus lupulus*)

- sedativum, stomachikum a amarum
- součást sedativních čajových směsí

■ Meduňka lékařská (*Melissa officinalis*) - používána pro sedativní a stomachické účinky

■ Mučenka pletní (*Passiflora incarnata*) - k léčbě nespavosti a podrážděnosti



Melissa officinalis



DĚKUJI ZA POZORNOST