

Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován
Evropským sociálním fondem a státním
rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ
KOMORA OLOMOUC

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

HYPNOTIKA

Hypnotika

- = léčiva navozující a udržující spánek
- Působí tlumivě na CNS – v nižších dávkách sedativně, ve vyšších hypnoticky, event. celkově anesteticky
- Léčba přechodné a krátkodobé nespavosti
- Jedny z nejčastěji předepisovaných léčiv
- Některá také anxiolytický účinek (proti úzkosti, stresu)
- Potenciál pro vyvolání závislosti!

Vývoj

- Rostlinné drogy: Kozlík lékařský, Chmel otáčivý, meduňka lékařská – dnes součástí volně prodejných přípravků na spaní
- Ethanol – útlum je druhou fází účinku, v praxi jeho deriváty či vyšší homology
- V 2. polovině 19. stol. využívání bromidů (KBr), chloralhydrátu (metabolizace na trichlorethanol)
- Začátek 20. stol. barbituráty, od r. 1954 benzodiazepiny
- V současnosti hypnotika III. generace (zolpidem, zopiclon, zaleplon)

Spánek

- Střídání fází REM a non-REM v 90 min. intervalech
- non-REM: 70-75% spánku, pokles nervové aktivity, pomalé vlny na EEG
- REM (rapid eye movement): zvýšení mozkové aktivity, snění, záškuby svalů
- Ideální hypnotikum – co nejmenší vliv na délku a střídání jednotlivých fází

Poruchy spánku

= insomnie

- Úbytek kvality a/nebo kvantity spánku
- Obtížné usínání, časté noční probouzení, brzké ranní probouzení
- Jet lag – narušení cirkadiánního rytmu při časovém posunu (cestování) či změně pracovní doby
- Akutní (stresor) x chronická (primární x sekundární)
- Většina insomnií způsobena vnějšími vlivy – léčba hypnotiky pouze symptomatická

Ideální hypnotikum

- Navození spánku je rychlé
- Udržení spánku po celou požadovanou dobu
- Zachování přirozeného profilu spánku
- Účinek po probuzení plně odezní
- Neovlivňuje psychomotorické funkce během dne
- Nízký stupeň nežádoucích účinků
- Nevzniká na něj tolerance a závislost ani při opakovaném podání
- Náhlé vysazení nevyvolá abstinenční příznaky ani rebound fenomen (nespavost)

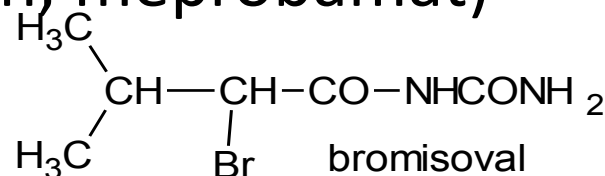
Obsolentní hypnotika

Bromidy

- Bromid sodný, draselný, amonný
- vytěsnění Cl^- iontů nutných pro normální funkci CNS
- Nutný iontový charakter (organický Br ani bromičnanové ionty nefungují)
- Při dlouhodobém podávání kumulace v organismu (poločas 12 dní)

Alifatické amidy a ureidy

- Estery kyseliny karbamové (ethyluretan, meprobamát)
- Ureidy (bromisoval)

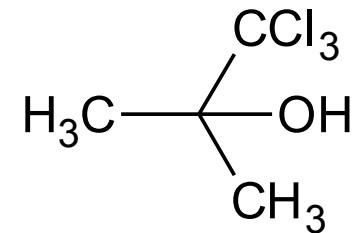


Obsolentní hypnotika

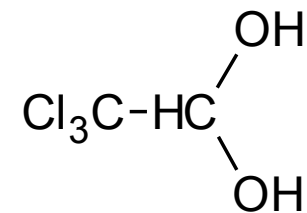
Alkoholy a jejich deriváty

Účinek se zvyšuje:

- S vyšším počtem uhlíků po hexanol až oktanol, s dalším přidáváním uhlíků klesá (vyšší mastné alkoholy jsou pevné látky)
- Se snížením počtu OH skupin
- S rozvětvením uhlovodíkového řetězce
- S počtem halogenů v molekule
- Zavedením násobné vazby
- Chlorbutanol, chloralhydrát
- Ethanol – pozor na kombinace s léky tlumícími CNS



chlorbutanol

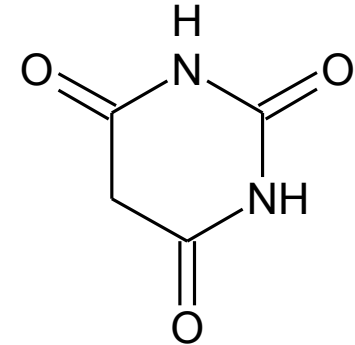


chloralhydrat

I. Generace hypnotik

Barbituráty

- Deriváty kyseliny barbiturové



- Obsolentní – vyvolávají závislost, závažný abstinенční syndrom, vývoj tolerance na terapeutický účinek nikoli na účinky toxické, riziko intoxikace
- Působí na receptor pro GABA (γ -aminomáselná kyselina – hlavní inhibitor CNS)
- Některé lze využít jako celková anestetika (thiopental, methohexital)

Barbituráty

- Kyselina barbiturová a její monosubstituované deriváty jsou v krvi zcela disociovány, neprochází proto hematoencefalickou bariérou – nemají hypnotický účinek
- Účinné až disubstituované deriváty

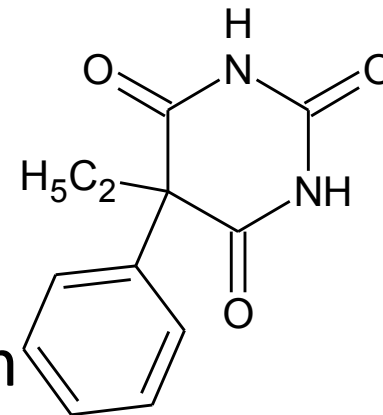
Účinek se zkracuje a prohlubuje:

- Se zvětšováním jednoho alkylu (do 5-7C)
- S rozvětvením alkylu
- Se zavedením násobných vazeb
- S přechodem od uspořádání symetrického k nesymetrickému
- Se substitucí na jednom dusíku (hlavně methyl)
- Izosterní záměnou jednoho kyslíku za síru
- ! Tetrasubstituované deriváty vyvolávají křeče!

Barbituráty

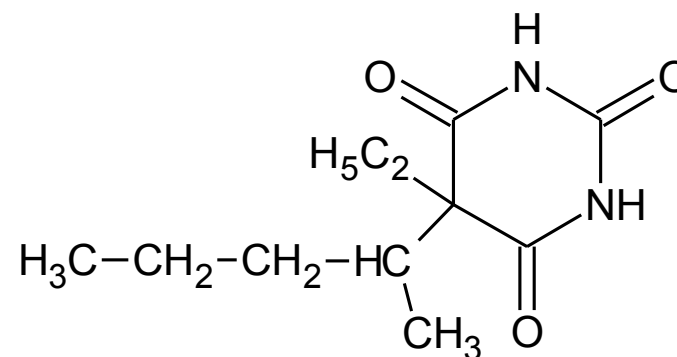
Fenobarbital

- Dlouhodobě působící
- Nízké dávky – sedativum, antiepileptikum



Pentobarbital

- Středně dlouze působící



II. Generace hypnotik

Benzodiazepiny

- Působí na obou benzodiazepinových receptorech - ω_1 a ω_2 - (podpora inhibiční aktivity GABA) => účinek sedativní a hypnotický (nespavost) + antikonvulzivní a myorelaxační (křeče, uvolnění svalů, epilepsie)
- Podle dávkování se dají využít jako anxiolytika, sedativa až hypnotika
- Krátkodobě působící – při poruše usínání
- Středně dlouho působící – časté či předčasné probouzení

Benzodiazepiny

- Dříve velmi často využívané preparáty, dnes stále oblíbené, nicméně často nadužívány či podávány v indikacích, kde by se daly využít látky s menšími nežádoucími účinky
- Široké využití limitováno možností vzniku závislosti, syndromem z náhlého vysazení (zejména u starších lidí – zmatenost, dezorientace)
- U látek s dlouhým biologickým poločasem hrozí kumulace v organismu (opět problém především u starších pacientů) a únava během dne
- Útlum dechového centra
- Pozor na použití u pacientů důchodového věku!
- Mění přirozenou strukturu spánku (méně než barbituráty)

Benzodiazepiny

- Základem struktury je 1,4-benzodiazepin, účinné jsou ale také deriváty 1,5- a 2,3-benzodiazepinu
- Benzodiazepin musí být v poloze 5 substituován fenylem, účinek může být dále zvýšen substitucí fenylu v o-poloze atomem Cl či F
- Nutná přítomnost dvojné vazby v poloze 4
- Důležitá je substituce v poloze 7 – vhodné halogeny, trifluormethylová či nitroskupina
- Kvantitativně ovlivňuje účinek substituce v polohách 1, 2, 3, 4, také možnost připojení pětičetného dusíkatého heterocyklu

Benzodiazepiny

Nitrazepam: $X = \text{NO}_2$

$R_1 = R_2 = Y = \text{H}$

Flunitrazepam: $X = \text{NO}_2$

$Y = \text{F}$

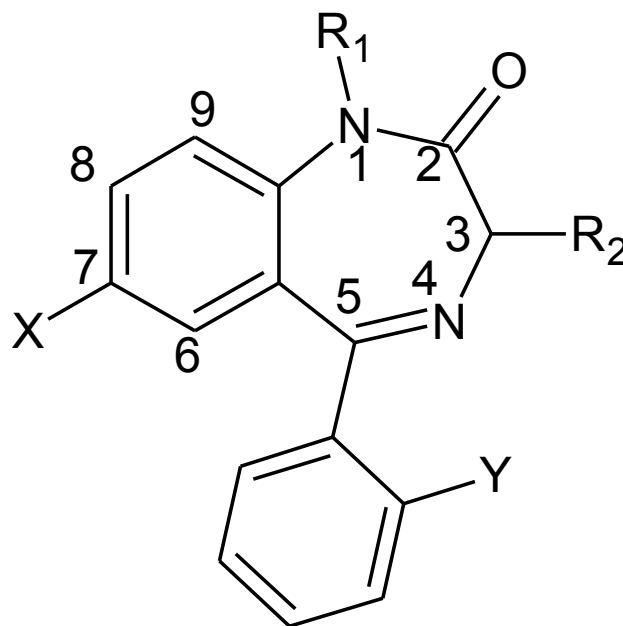
$R_1 = \text{CH}_3$

$R_2 = \text{H}$

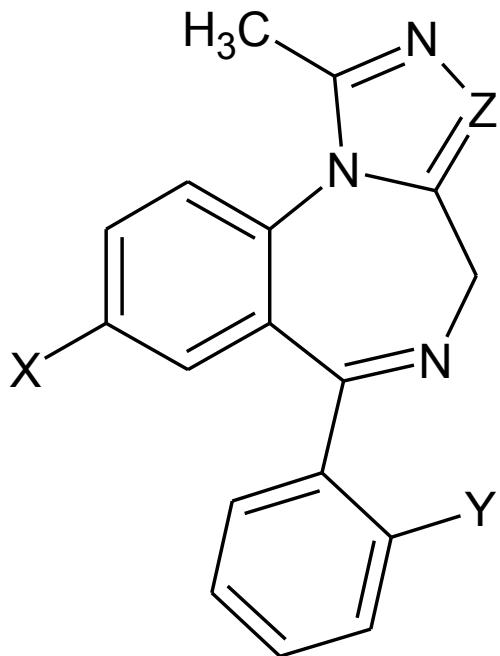
Oxazepam: $X = \text{Cl}$

$R_2 = \text{OH}$

$R_1 = Y = \text{H}$



Benzodiazepiny



Midazolam: X = Cl

Y = F

Z = CH

Triazolam: X = Cl

Y = Cl

Z = N

Benzodiazepiny

Flunitrazepam – středně dlouho působící benzodiazepin známý především díky přípravku Rohypnol

- nástup účinku za 0,5 – 1,5 hodiny, poločas 12 – 18h

Nitrazepam – svými vlastnostmi velmi podobný flunitrazepamu, pomalý nástup účinku a dlouhý biologický poločas

Triazolam – vyznačuje se krátkým a silným účinkem

- biologický poločas 2 – 3,5h

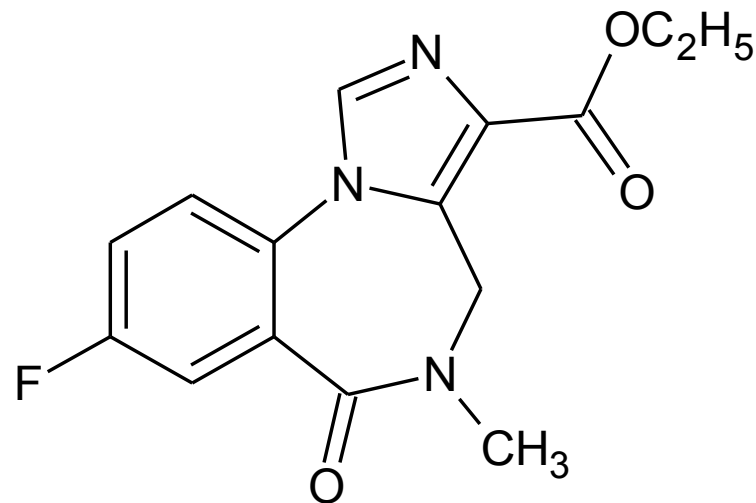
Midazolam – lze využít také jako celkové anestetikum, velmi silný a velmi krátký účinek, hypnotikum pro urychlení usínání

- nástup za 10 – 20min po p.o. podání, poločas 1,5 – 2,5h

Benzodiazepiny

Flumazenil = antagonist na benzodiazepinových receptorech

- získán obměnou struktury – typické chybění fenylu v poloze 5
- využití při intoxikacích nebo přerušení celkové anestezie navozené benzodiazepiny



III. Generace hypnotik

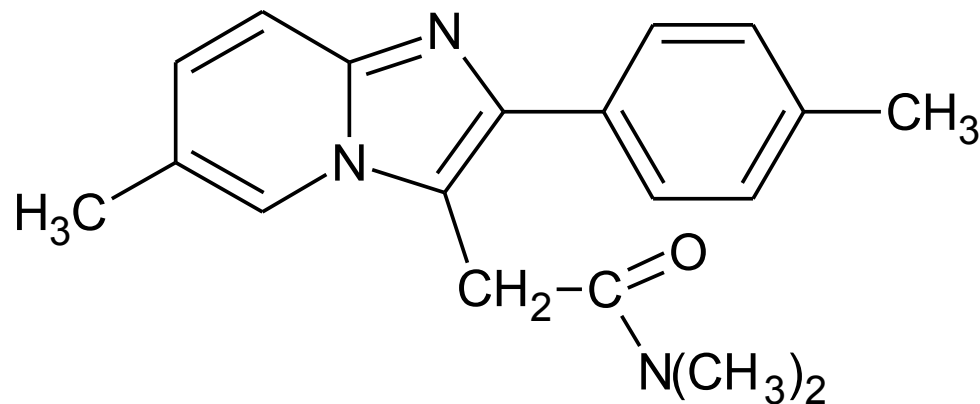
Selektivní agonisté GABA

- Dnes léky 1. volby
- Selektivní působení na benzodiazepinových receptorech ω_1
=> selektivní hypnotické působení (bez účinku myorelaxačního a anxiolytického)
- Velmi malý vliv na strukturu spánku, nepotlačují REM spánek
- Nežádoucí účinky podobné jako u benzodiazepinů, ale významně nižší, včetně rizika vzniku závislosti
- Krátkodobě působící hypnotika s rychlým nástupem účinku

Selektivní agonisté GABA

Zolpidem – nejužívanější lék této skupiny

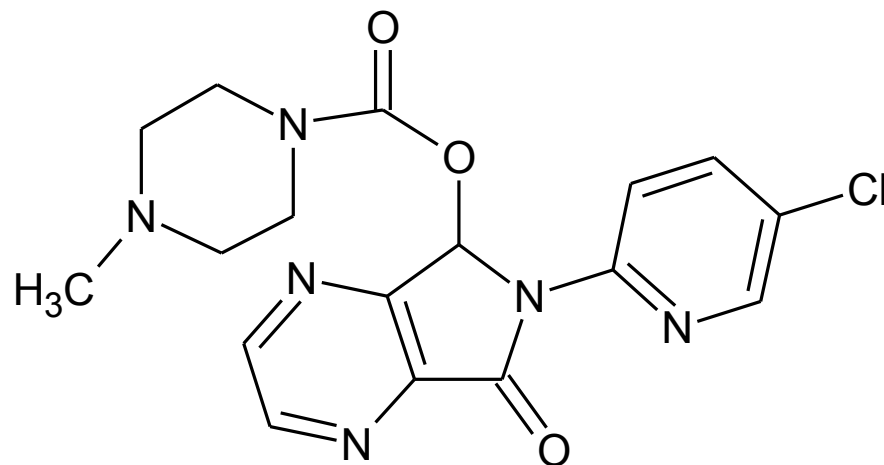
- max. plazmatické koncentrace za 1,6h
- nemá farmakologicky aktivní metabolity
- ze skupiny imidazopyridinů



Selektivní agonisté GABA

Zopiklon – cyklopyrolon

- má nejdelší poločas (5h)



Zaleplon – pyrazolopyrimidin

- poločas 1h

Melatonin

- Hormon produkováný epifýzou
- Jeho výdej je regulován střídáním světla a tmy
- Podílí se na regulaci celoročního rytmu (střídání léta a zimy) a pravděpodobně i na střídání dne a noci
- Sekrece klesá s věkem, poruchami nálady, s panickou poruchou..., proto se využívá především u pacientů nad 55 let s dalšími komorbidity
- Užívá se zpravidla 1x denně 2mg po dobu 1 měsíce
- Nenávykový

Ramelteon – působí na melatoninových receptorech, ke kterým má několikrát vyšší afinitu než samotný melatonin

Sekundární hypnotika

- Látky z jiných skupin
- Antidepresiva se sedativním působením
 - lze je užívat dlouhodobě bez rizika vzniku závislosti
 - nejčastěji trazodon a mirtazapin
- Antipsychotika
 - pouze u pacientů s organickým postižením CNS či s psychotickými projevy
 - melperon, tiaprid
- Látky s antihistaminergním působením
 - až třetí volba po benzodiazepinech
 - působí na H1 receptorech – také účinek antialergický a protisvědívý
 - hydroxyzin, promethazin

Přírodní látky

- Kořen Kozlíku lékařského – *radix valerianae*
 - nejčastěji užívaná sedativní bylina
 - účinné látky především valepotriáty
- Chmel otáčivý – *Humulus lupulus*
 - sedativní účinek lupulínu
- Mučenka pletní – *Passiflora incarnata*
 - indolové alkaloidy harmín, harman, harmol

Často v kombinaci, volně prodejné jako doplňky stravy, čajové směsi

Alkohol – negativní vliv na strukturu spánku

Nefarmakologické postupy

- U chronické primární insomnie metoda volby (hypnotika nelze užívat dlouhodobě)
- Edukace (nespavost neohrožuje člověka na životě, není problém spát méně než 9 hodin denně,...)
- Nácvik relaxačních technik – jóga, meditace,...
- Kontrola stimulů – zabránění negativní asociace ložnice-nespavost
- postel slouží pouze ke spaní a sexuální aktivitě, jiné aktivity nejsou povoleny (sledování TV, převalování, lenošení, probírání problémů...)
- Spánková restrikce – 2 týdny podrobný spánkový deník – vypočítat průměrnou dobu spánku (ne méně než 4,5h) – výchozí bod, při dostatečné spánkové efektivitě dobu spánku prodlužujeme

Nefarmakologické postupy

Spánková hygiena

- uléhat a vstávat každý den zhruba ve stejnou dobu
- doba uléhání – dostatečná ospalost
- omezit kávu, černý a zelený čaj a pobyt na slunci ve večerních hodinách
- pravidelná fyzická aktivita přes den
- vynechat večer těžká jídla
- nekouřit před usnutím
- po večeri neřešit stresová témata
- v ložnici minimalizovat hluk a světlo, optimální teplota 16-20°C
- omezit pobyt v posteli na nezbytně nutnou dobu
- pokud po 20 min neusne, odejít do jiné místnosti a věnovat se relaxační činnosti, vrátit se, až dojde k ospalosti
- vyvarujte se spánku přes den

Literatura

- Martínková J. a kol.: Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů, Grada 2007
- Lincová D., Farghali H.: Základní a aplikovaná farmakologie, Galén 2002
- Hartl J., Palát K., Doležal M. a kol.: Farmaceutická chemie II., Karolinum 1999
- Lattová Z.: Hypnotika, Psychiatrie pro praxi, Solen 2009