

Hypnosedativa

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

Hypnosedativa

HYPNOTIKA

- látky, které navozují stav podobný fyziologickému spánku, působí tlumivě na CNS
- používají se na odstranění nespavosti – insomnie, resp. k navození spánku

SEDATIVA

- látky navozující sedaci – zklidnění, častěji podávána i během dne, působí také tlumivě na CNS
- používají se k navození sedace - zklidnění, např. u úzkostných poruch s hyperaktivitou, u agresivních pacientů
- hranice mezi hypnotiky a sedativy je neostrá
=> **hypnosedativa**

Indikace hypnotik

U nespavosti v případě že:

- není možná kauzální léčba
- ještě nezabrala kauzální léčba
- jedná se o závažnou poruchu spánku (v případech, kdy je nespavost vysilující nebo vede k těžkému rozrušení pacienta/pracovní neschopnosti)
- délka léčby by měla být co **nejkratší** - od několika dnů do 2 týdnů (max. 4 týdny nepřetržitě)

Hypnotika 1. generace

klomethiazol

Indikace: u akutních abstinenčních stavů při odvykací léčbě alkoholiků a při delirium tremens; při poruchách spánku ve stáří, k léčbě neklidu, agitovanosti a stavů zmatenosti u starých lidí

barbituráty

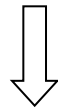
- zcela obsolentní, nízká terapeutická šíře
- není antidotum
- závislost, v současnosti používané jenom v anesteziologii

Hypnotika 2. generace

Benzodiazepiny

- selektivně obsazují benzodiazepinové vazební místo na komplexu **GABA_A receptoru** (spřažen s Cl⁻ kanálem)

- zvyšují afinitu vazeb. místa pro GABA (**pozitivní alosterická modulace**)
- zvýšení frekvence otevírání Cl⁻ kanálu
- hyperpolarizace membrány neuronu



inhibice přenosu vzruchu

- anxiolýza, sedace, spánek, ztráta vědomí, smrt

Účinky BZD

1) hypnosedativní

midazolam

2) anxiolytické

alprazolam, *bromazepam*, *oxazepam*

3) antikonvulzivní

diazepam, klonazepam

4) myorelaxační

klonazepam

5) amnestické (anterográdní amnézie)

většina BZD, historicky typické pro flunitrazepam

Farmakokinetika

- **ABSORPCE:**
 - p.o. výhodné, téměř kompletní resorpce z GIT
 - i.m.– rychlost absorpce často nepředvídatelná
 - možno také i.v., p. rect. (febrilní křeče u dětí)
- **DISTRIBUCE:** intenzivní vazba na plazmatické bílkoviny
- **BIOTRANSFORMACE:** v játrech probíhá dealkylace, hydroxylace, následně konjugace s kys.glukuronovou
- **EXKRECE:** vylučování převážně močí ve formě metabolitů

NÚ benzodiazepinů

- **únava**, denní ospalost, zmatenost, závratě
- **paradoxní reakce** (u dětí, geriatrických pacientů)
- riziko vzniku **závislosti** (psychická i fyzická)
- narušení kognitivních funkcí (poruchy paměti, zpomalení psychomotor. tempa)
- **útlum DC**
- **svalová slabost**
- “rebound“ fenomén, nevysazujeme ze dne na den (tremor, tinnitus, ospalost, narušení spánku prodloužením REM fáze)
- GIT obtíže
- teratogenní v 1. trimestru, „**floppy baby**“ nebo abstinenční syndrom ve 3. trimestru

KI benzodiazepinů

- gravidita a laktace
- myastenia gravis a jiná onemocnění charakteristické svalovou slabostí
- otrava alkoholem a hypnotiky, jejich souběžné podávání
- závažná plicní ventilační insuficience, spánková apnoe
- závislost na alkoholu, drogách, lécivech
- pacienti užívající BZD nesmí darovat krev, nesmí řídit auto

Benzodiazepiny

Febrilní křeče

- věkově vázaný fenomén – který se projevuje jako generalizované křeče v průběhu horečnatého onemocnění, obvykle na jeho začátku – při vzestupu teploty nad 38 stupňů a více
- manifestuje se mezi 3. měsícem a 5. rokem, u 2-8 % dětské populace, u 1/5 dětí se opakují
- geneticky podmíněný idiopatický syndrom
- pozdější riziko epilepsie 2-4%
- lék první volby
 - **diazepam** – rektální mikroklysma + vždy **antipyretika**

Benzodiazepiny

Hypnosedativní BZD

- **midazolam, diazepam, cinolazepam, klobazam, medazepam**
- závislost, narušení struktury spánku (zkrácení REM fáze), únava

Antagonista BZD

flumazenil

- při terapii předávkování a otrav BZD, zrušení centrálně sedativních účinků BZD v anesteziologii
- nástup účinku 1-2 minuty
- $t_{1/2}$ je přibližně 1 hodina = - podat v opakovaně nebo pokračovat po úvodní dávce kontinuální infuzí
- může vyvolat **superakutní syndrom z odnětí** u osob závislých na benzodiazepinech

Hypnotika 3. generace

„Z“ látky

- **selektivní** agonisté benzodiazepinového vazebního místa obsahujícího podjednotku α_1
 - selektivní hypnotický účinek (bez myorelaxačního a anxiolytického)
 - nebenzodiazepinová struktura
 - **může vznikat závislost**, nevyvolávají ranní ospalost, jsou šetrnější, u citlivějších a geriatrických pacientů – zmatenost, halucinace, bludy, somnambulismus
-
- **zopiklon**
 - **zolpidem**
 - **zaleplon**

Antidepressiva

Trazodon

Agomelatin

Mirtazapin – viz téma Antidepressiva

Rostlinná hypnosedativa

- *Melissa officinalis* - meduňka
- *Valeriana officinalis* - kozlík
- *Humulus lupulus* - chmel
- *Passiflora incarnata* - mučenka
- *Hypericum perforatum* - třezalka

Nová hypnosedativa

Melatoninová hypnotika

melatonin (tbl. s prodlouženým uvolňováním)

- neseedativní, ovlivňují cirkadiánní rytmus
- ramelteon (není reg.), tasimelteon
- u pacientů ve věku 55 let a více, 1 až 2 hodiny před ulehnutím na lůžko
- měla by odstranit nevýhody BZD a „Z“ látek
 - zkracují spánkovou latenci, tasimelteon prodlužuje dobu spánku a redukují noční probuzení
 - nepřítomnost denní sedace, tolerance, rebound insomnie a příznaků z vysazení
 - nehrozí rozvoj závislosti, nedochází k poruchám paměti, motoriky ani k útlumu respirace

Rostlinná hypnosedativa

- *Melissa officinalis* - meduňka
- *Valeriana officinalis* - kozlík
- *Humulus lupulus* - chmel
- *Passiflora incarnata* - mučenka
- *Hypericum perforatum* - třezalka

Další hypnosedativa

antipsychotika : quetiapin

chlorprothixen

levomepromazin

H₁ - antihistaminika (I. generace):

promethazin, moxastin, hydroxyzin, bisulepin