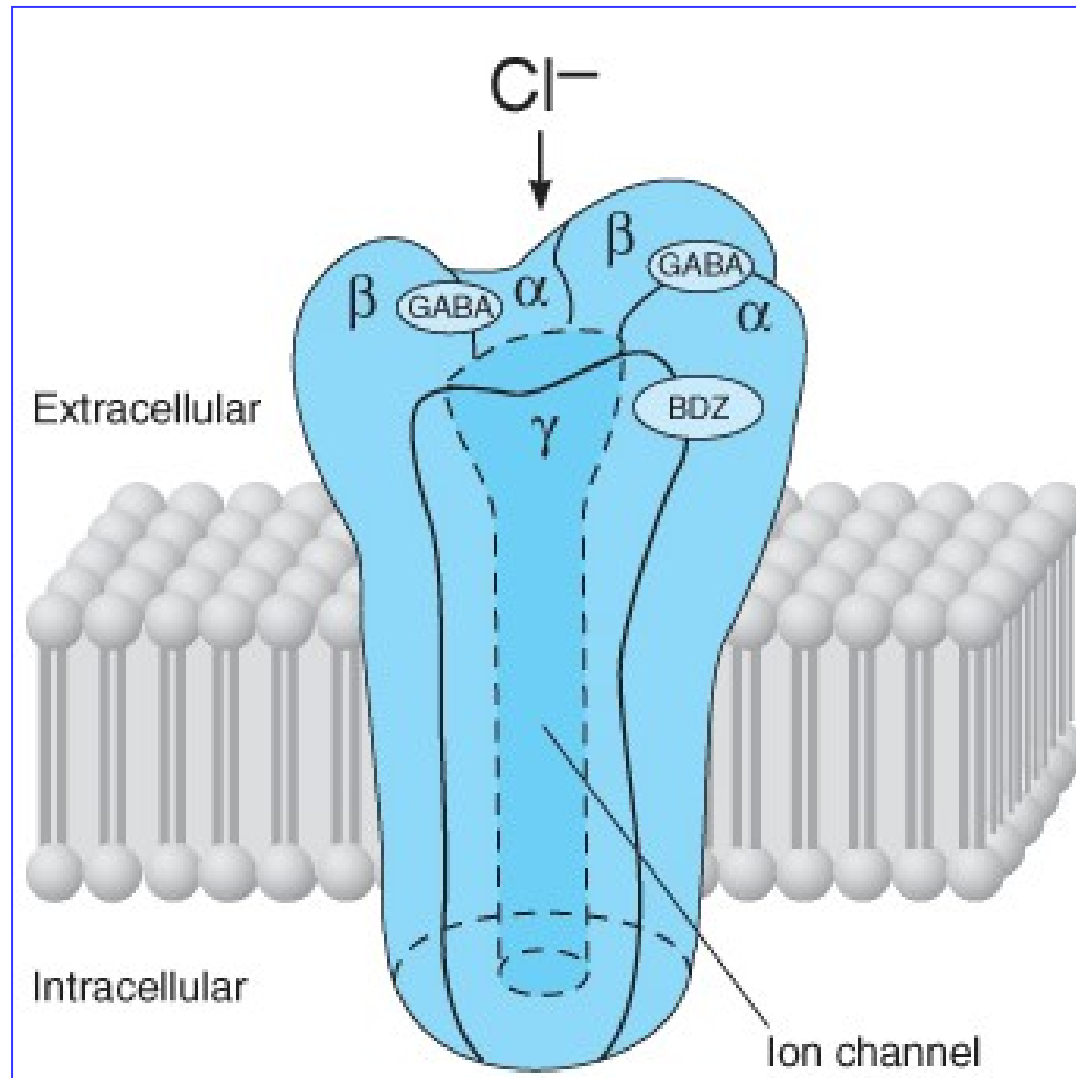


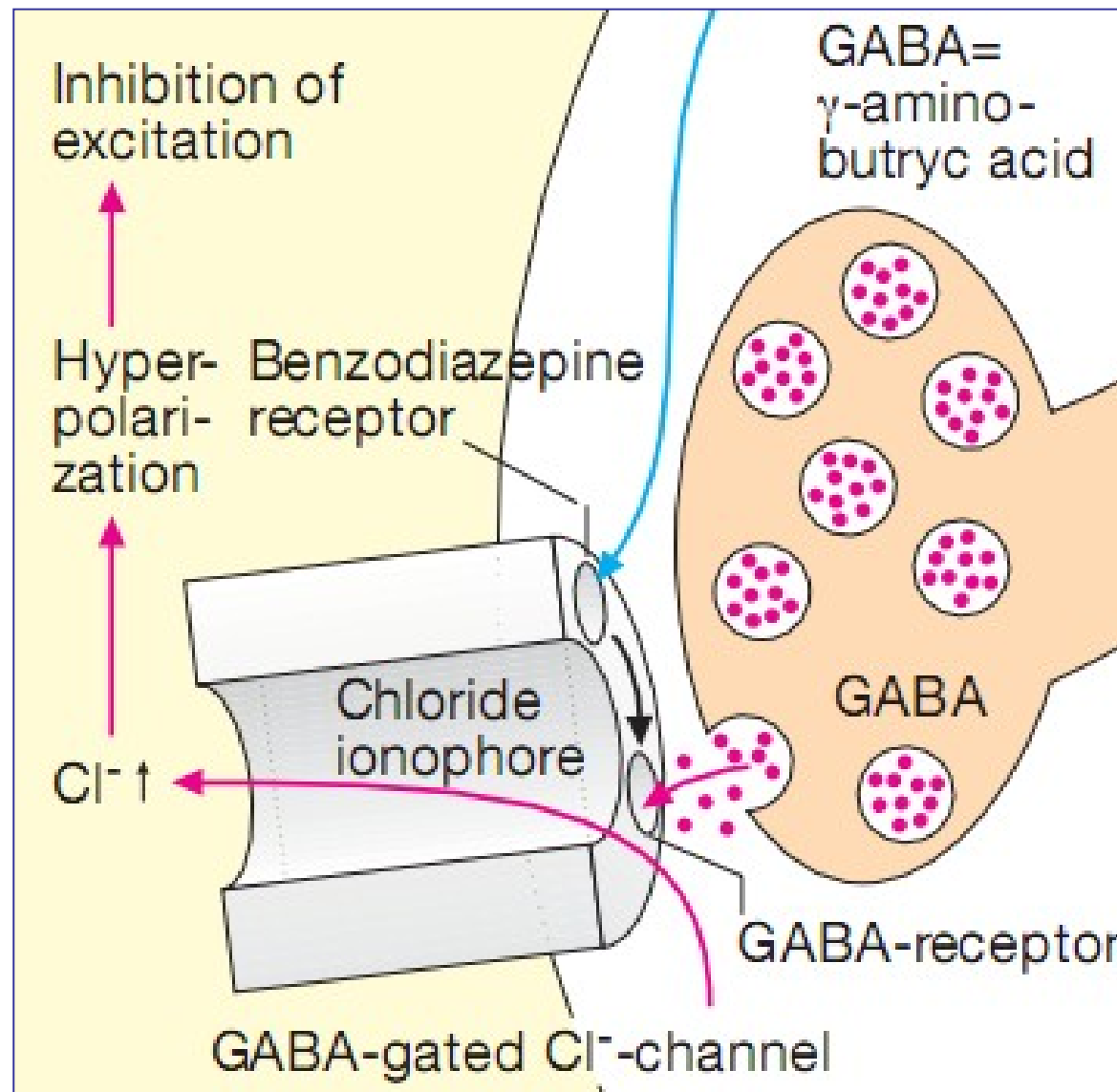
Anxiolytika  
= ataraktika = „malé trankvilizéry“

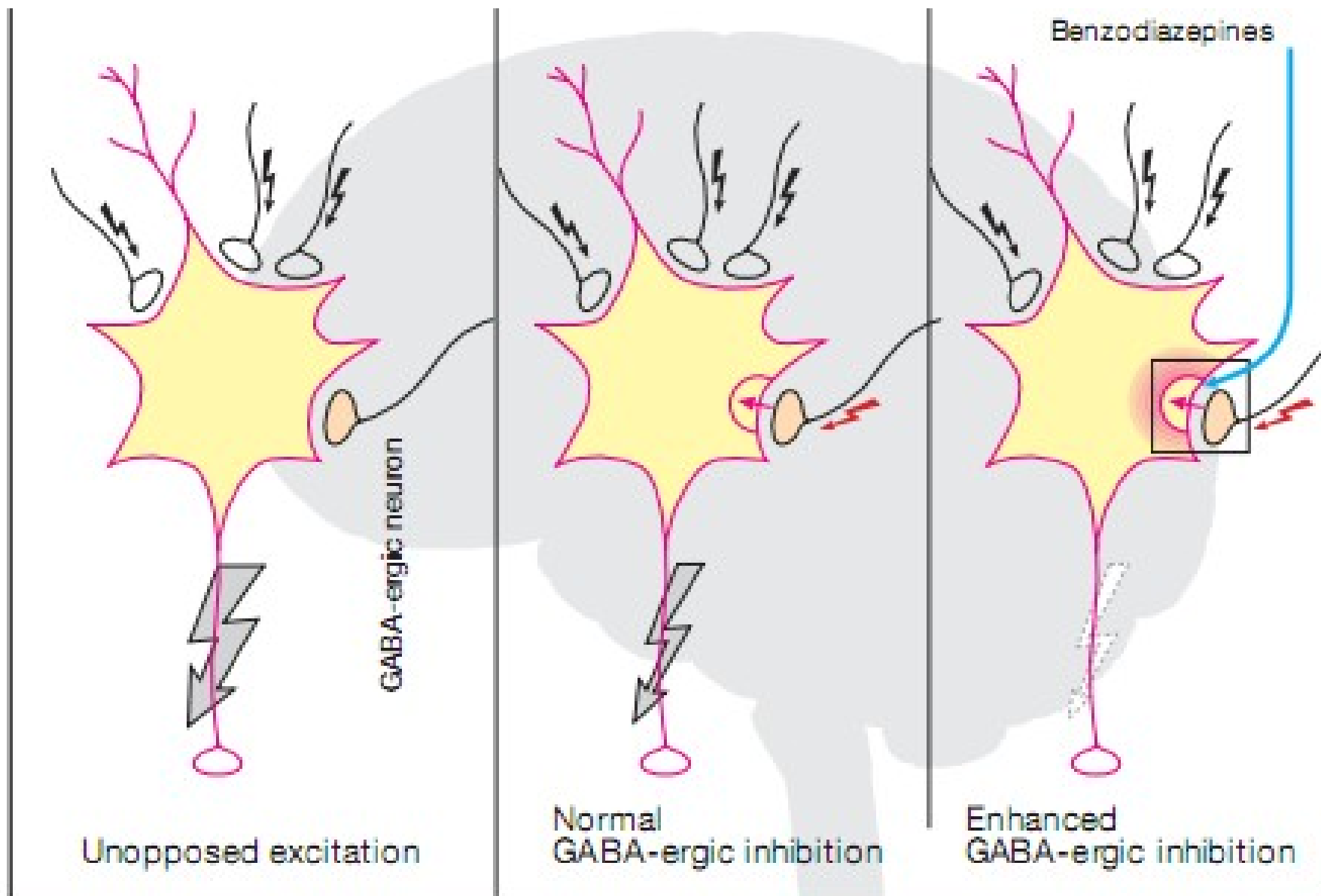
## Benzodiazepiny

- vazba GABA na GABA<sub>A</sub> receptor  $\Rightarrow$  nárůst permeability Cl<sup>-</sup> kanálu  $\Rightarrow$   $\uparrow$  konc. Cl<sup>-</sup> uvnitř neuronu  $\Rightarrow$  pokles excitability
- benzodiazepiny zvyšují účinnost GABA tím, že snižují její koncentraci potřebnou k otevření kanálu

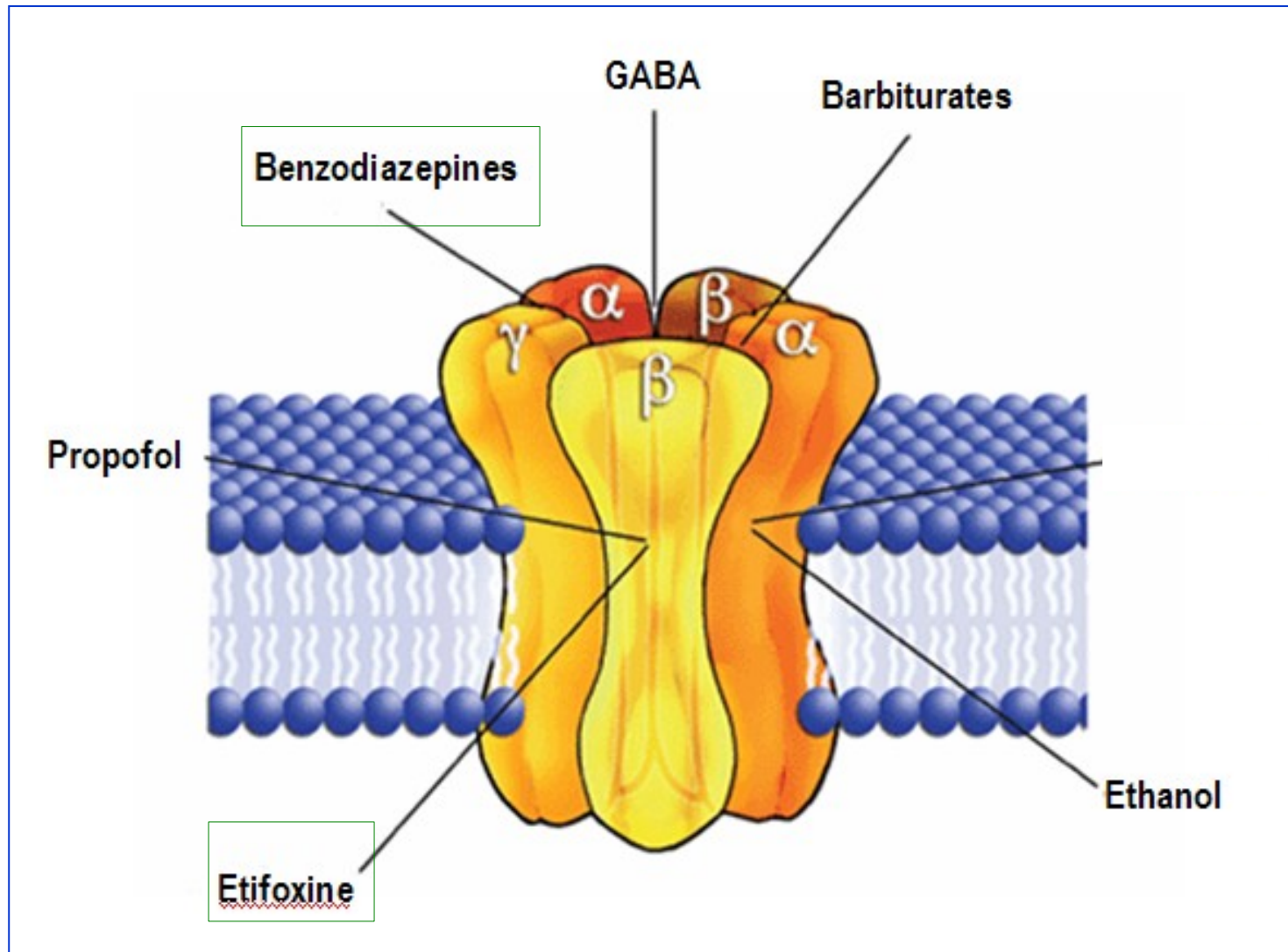


Benzodiazepinový receptor je součástí chloridového kanálu (ionoforu)



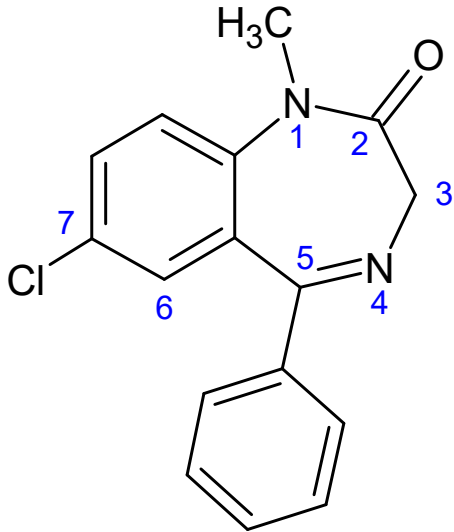


Benzodiazepiny zesilují GABA-ergní inhibici vedení vzruchu v CNS



GABA<sub>A</sub>-receptor-chloridový kanál s naznačenými vazebnými místy pro různé typy tlumivých léčiv

## Benzodiazepiny 1,4-benzodiazepiny



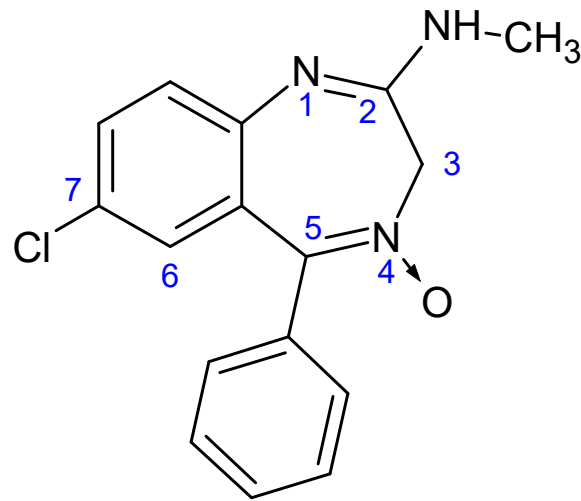
### **diazepam**

*Diazepamum* ČL

•též prevence febrilních  
křečí kojenců a batolat

Apaurin<sup>®</sup>, Diazepam

Slovakofarma<sup>®</sup>



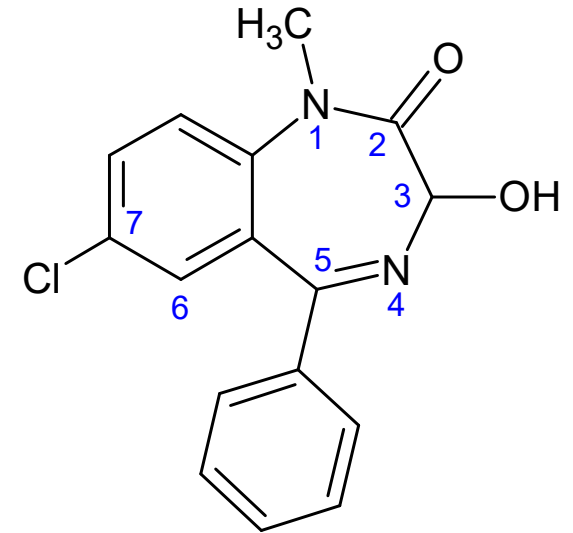
### **chlordiazepoxid**

•od r. 1960

•N-oxid

•amidinová struktura  
umožňuje tvorbu solí s  
kyselinami

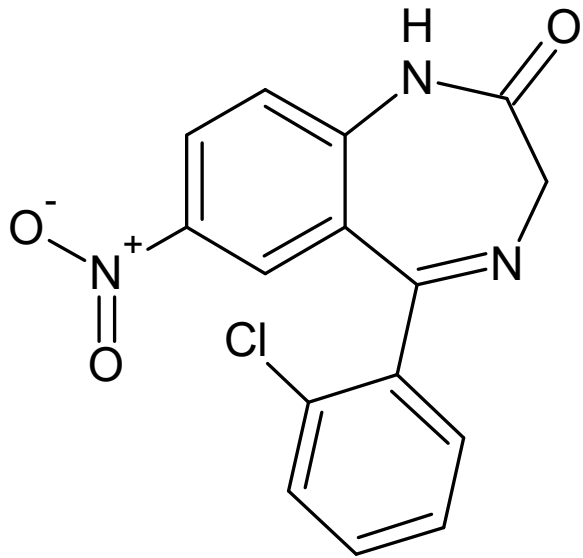
Elenium<sup>®</sup>



### **oxazepam**

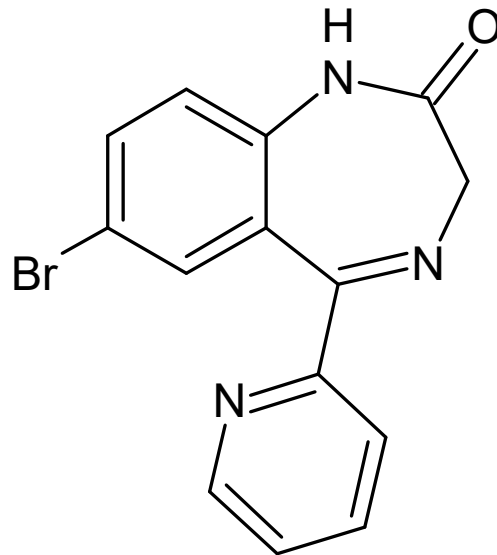
Oxazepam Léčiva<sup>®</sup>

Benzodiazepiny  
1,4-benzodiazepiny



**klonazepam**

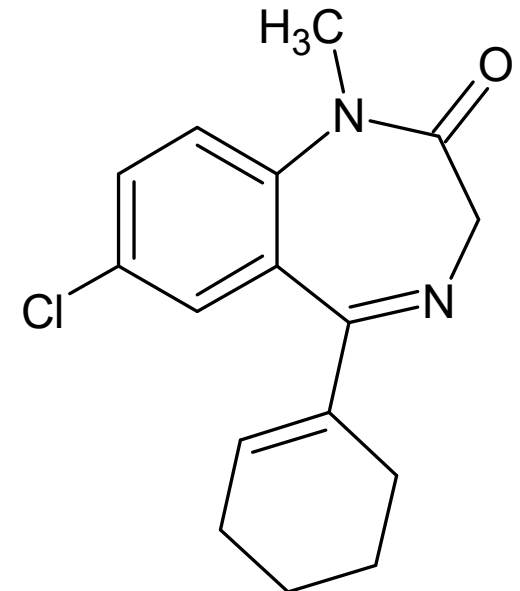
*Clonazepamum* ČL



**bromazepam**

*Bromazepamum* ČL

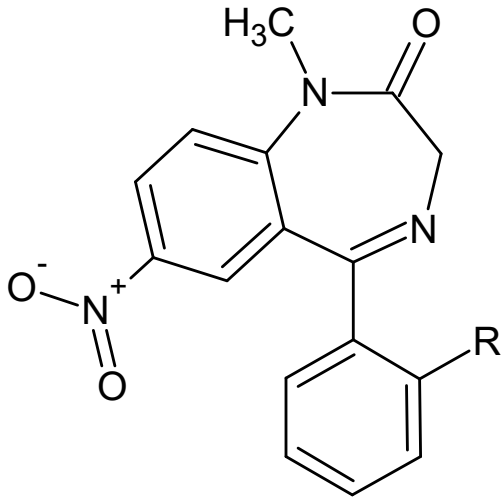
Lexaurin<sup>®</sup>



**tetrazepam**

*Tetrazepamum* ČL

Benzodiazepiny  
1,4-benzodiazepiny



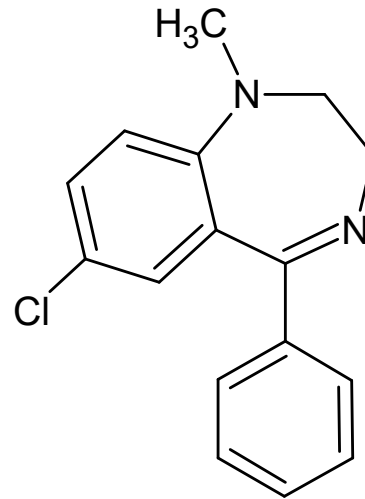
R = H

**nitrazepam**

R = F

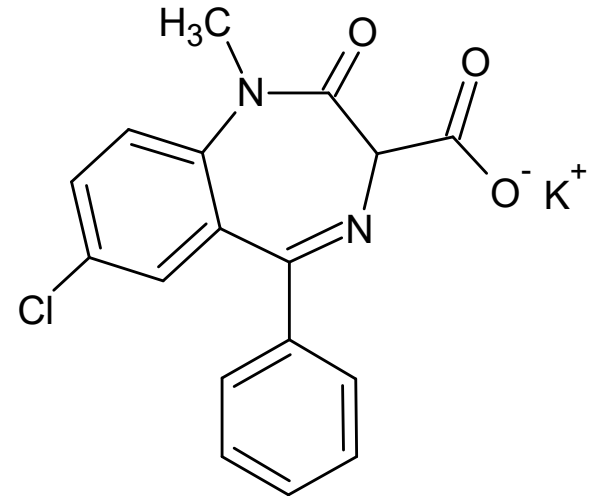
**flunitrazepam**

(Rohypnol<sup>®</sup>)



**medazepam**

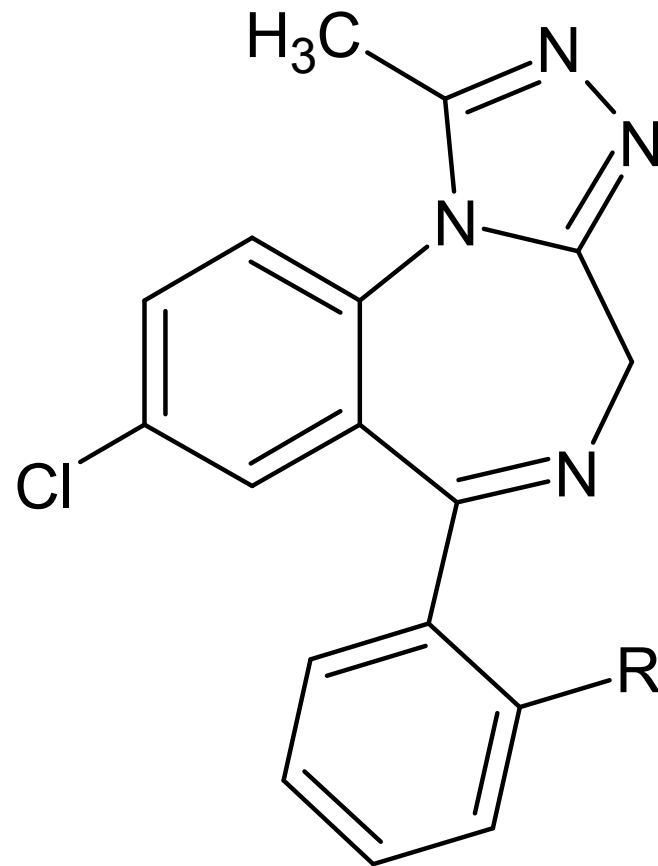
Ansilan<sup>®</sup>



**klorazepát draselný**



Benzodiazepiny  
Orthokondenzované 1,4-benzodiazepiny



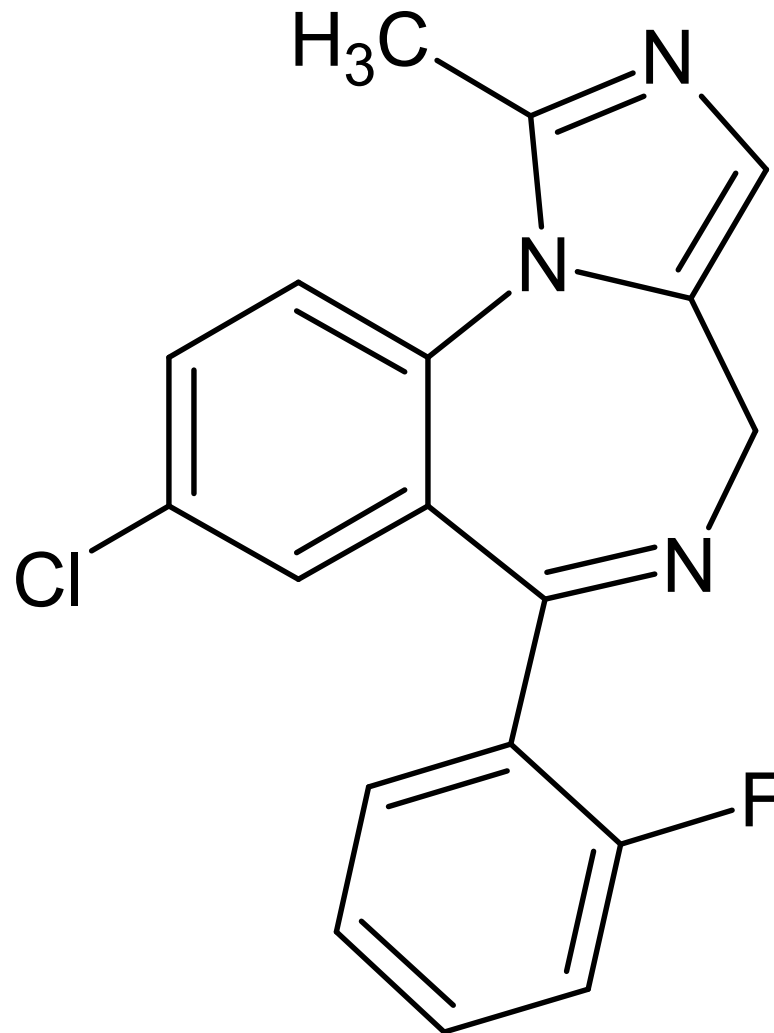
R = H

**alprazolam**

R = Cl

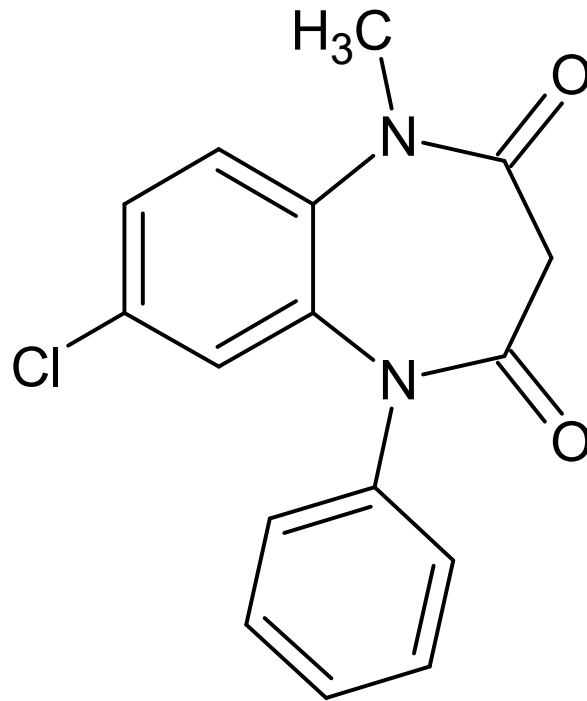
**triazolam**

Benzodiazepiny  
Orthokondenzované 1,4-benzodiazepiny



**midazolam** Dormicum® inj.

Benzodiazepiny  
1,5-benzodiazepiny

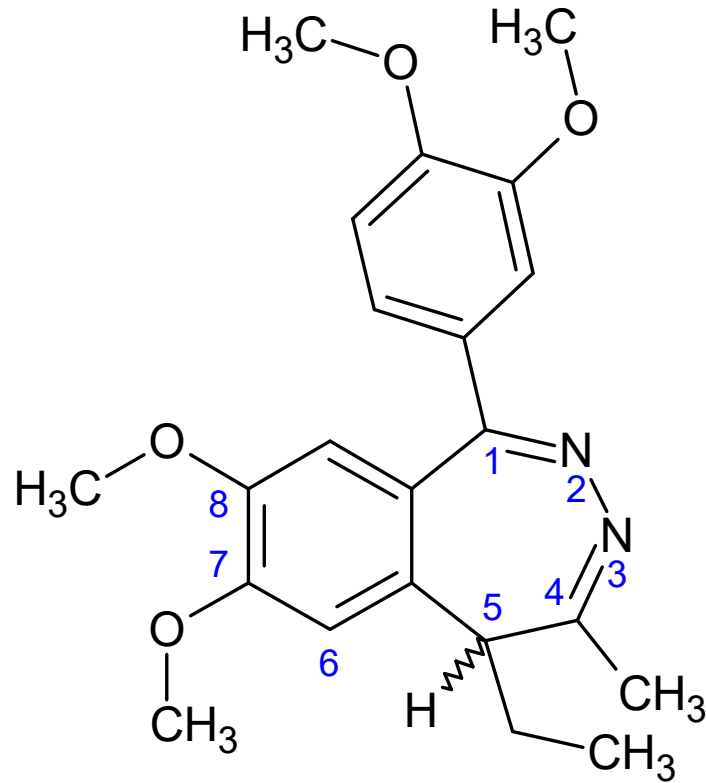


**klobazam**

*Clobazamum* ČL

Frisium<sup>®</sup>

Benzodiazepiny  
2,3-benzodiazepiny



R,S-(±): **tofisopam**

Grandaxin<sup>®</sup>

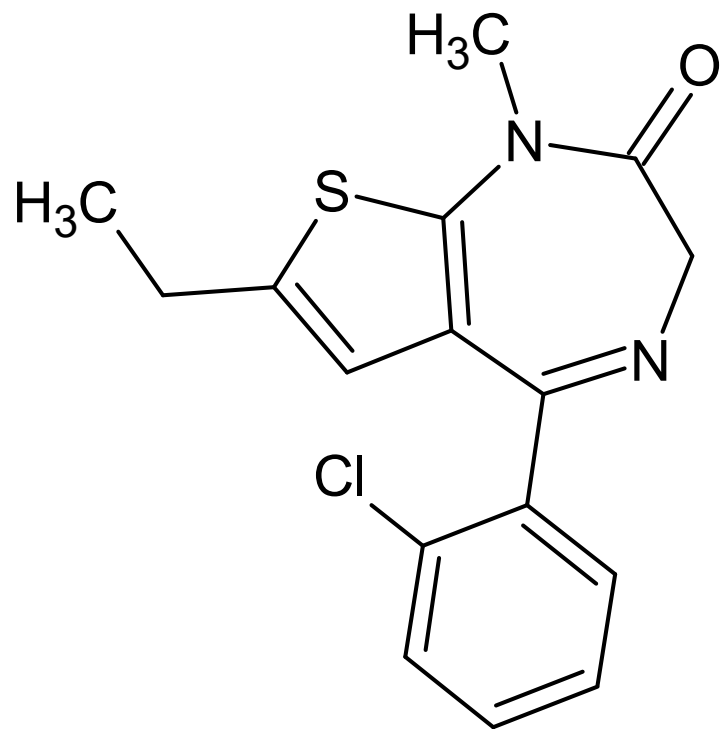
R-(+): **dextofisopam**

•anxiolytikum, léčivo dráždivého tračníku a Crohnovy choroby

S-(-): **levotofisopam**

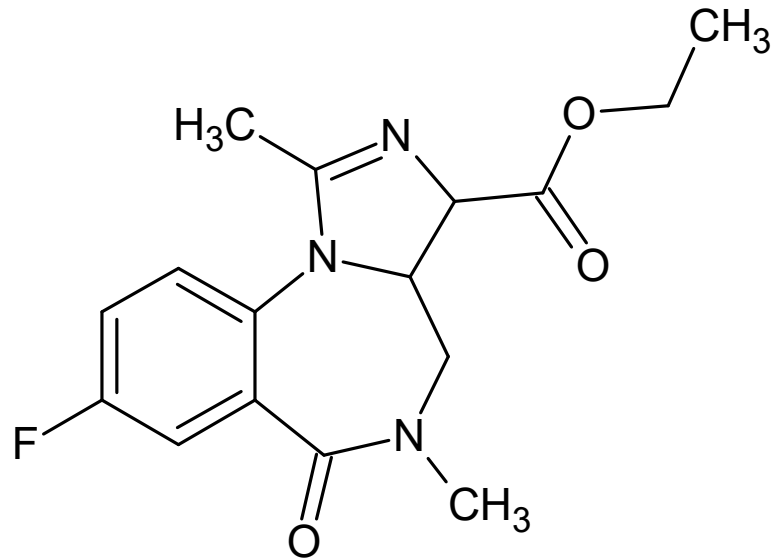
•anxiolytikum

Izosterní analoga benzodiazepinů



klotiazepam

## Antagonista benzodiazepinového receptoru



**flumazenil**

*Flumazenilum* ČL 2009

•léčba intoxikací

## Účinky benzodiazepinů

- anxiolytické
- antikonzulzivní
- myorelaxační
- sedativní – hypnotické

### M.Ú.

- alosterické efekty  $\text{GABA}_A$ -receptoru
- zesilují inhibiční účinek GABA, jenž se realizuje vstupem  $\text{Cl}^-$  do buňky
- zvýšení intracelulární koncentrace  $\text{Cl}^-$  vede ke snížení dráždivosti membrány neuronu
- mezi účinností benzodiazepinů a afinitou k receptoru existuje těsná korelace
- endogenní ligandy benzodiazepinového vazebného místa zatím neznámé

## Vztahy mezi strukturou a aktivitou (SAR)

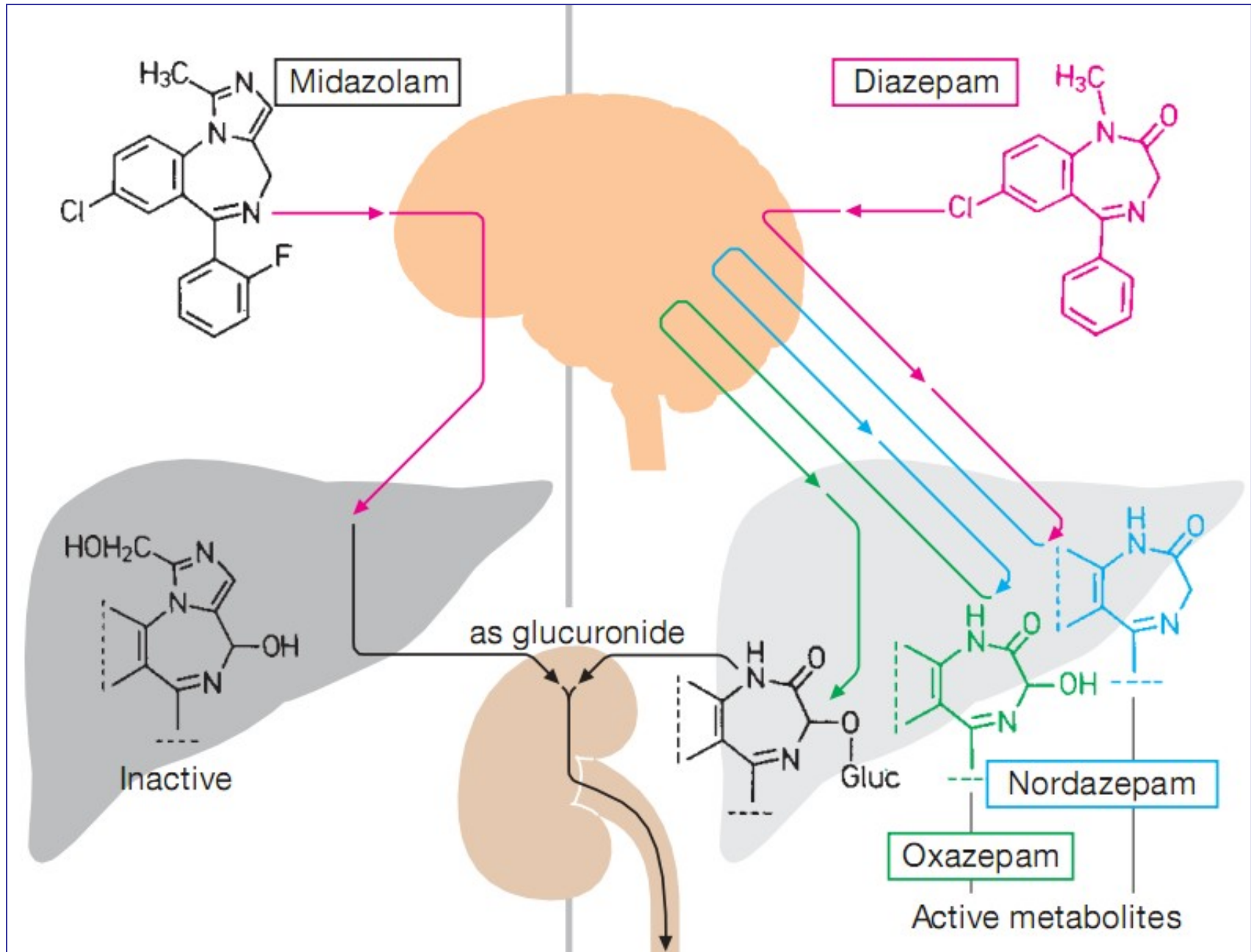
- pro účinek nezbytný diazacykloheptanový kruh přikondenzovaný na arom. systém
- kondenz. benzen může být nahrazen thiofenem
- benzenový kruh v pol. 5 lze nahradit pyridinovým beze ztráty účinku
- aktivitu zvyšuje methyl v pol. 1
- elektronakceptorové subst. v pol. 7 zvyšují aktivitu v pořadí  $F < Cl < Br < NO_2$
- akt. zvyšuje i F nebo Cl v *o*-poloze fenylu v pol. 5
- účinnost snižují větší substituenty v pol. 1 nebo jakákoliv substituce v pol. 3 nebo v *p*-poloze fenylu v pol. 5
- OH v pol. 3 zkracuje účinek

## Biotransformace

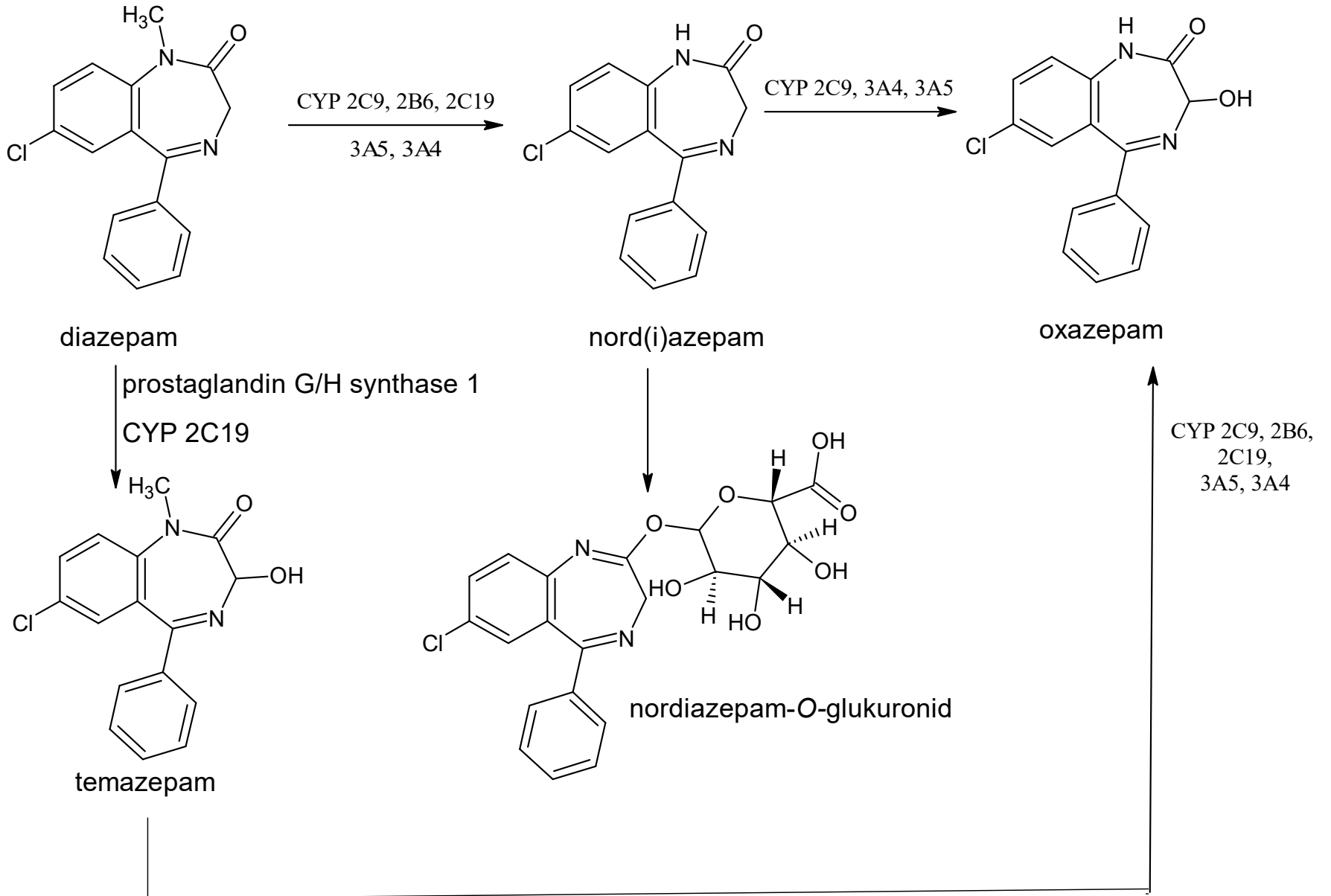
- játra: oxidativní dealkylace na N(1), hydroxylace v pol. 3, konjugace s kys. glukuronovou, vyluč. ledvinami
- 7-nitrobenzodiazepiny (flunitrazepam, nitrazepam):  $-NO_2 \rightarrow -NH_2$ , *N*-acetylace n. glukuronace



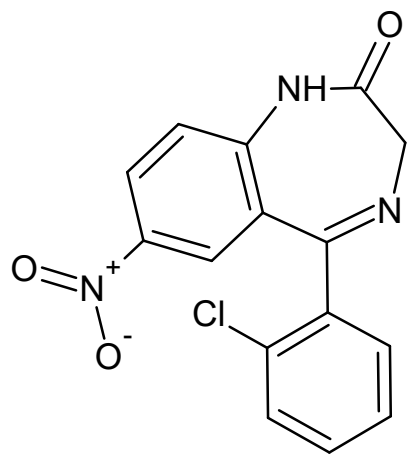
# Biotransformace benzodiazepinů



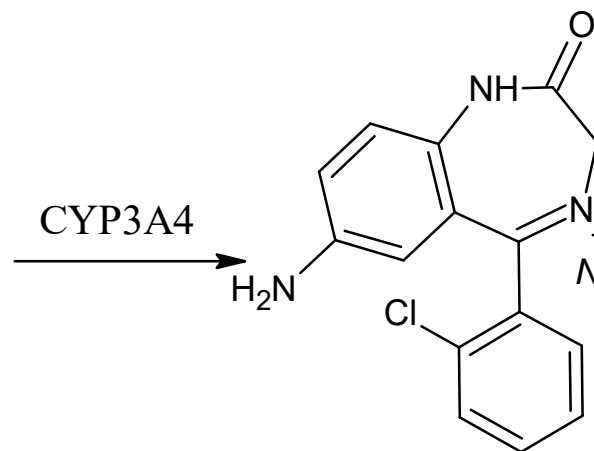
# Metabolismus diazepam



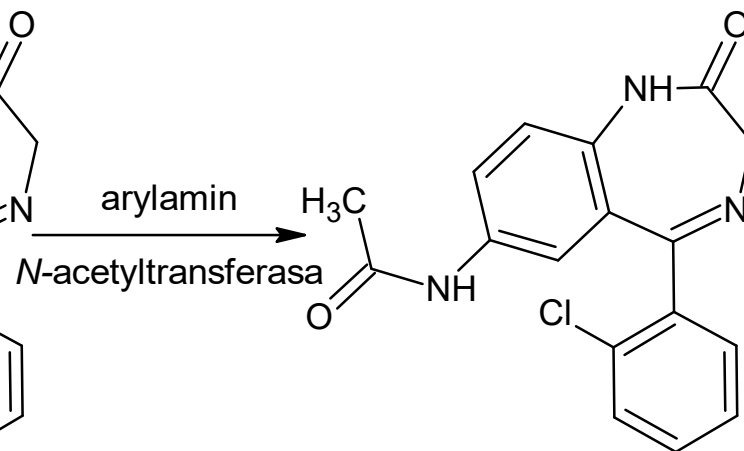
# Metabolismus klonazepamu



klonazepam



7-aminoklonazepam



7-acetamidoklonazepam

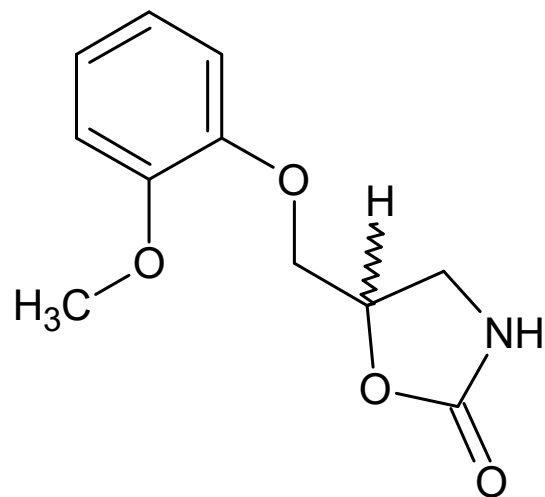
CYP3A4

arylamin

N-acetyltransferasa

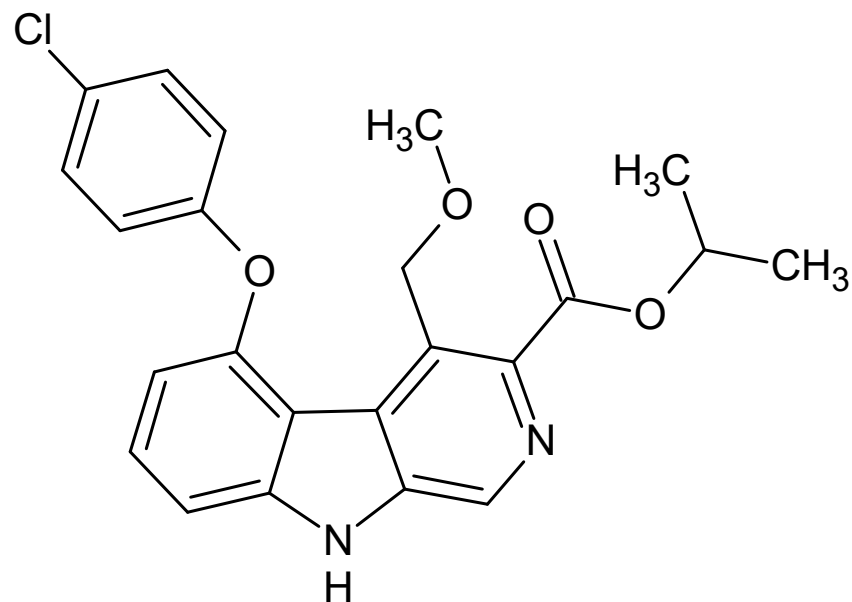
hlavní metabolit zjištěný v plazmě

## Jiná (nebenzodiazepinová) anxiolytika



### **mefenoxalon**

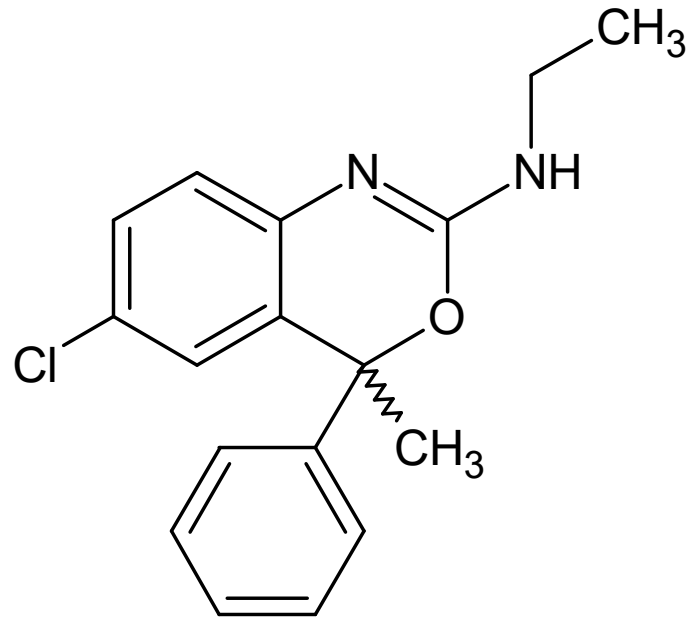
- slabé anxiolytikum
  - centrální myorelaxans
- Dimexol<sup>®</sup>, Dorsiflex<sup>®</sup>



### **gedokarnil**

- β-karbolinový derivát
- připraven jako nekompetitivní antagonist glutamátového receptoru

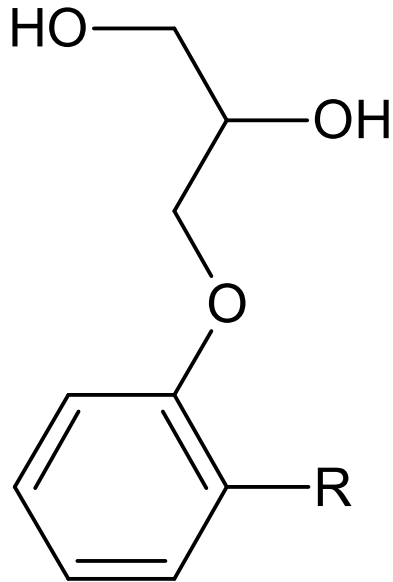
Jiná (nebenzodiazepinová)  
anxiolytika



**etifoxin**

- agonista GABA<sub>A</sub>
- váže se též na translokátorový protein (TPSO),  $M_r \sim 18\ 000$ , dříve periferní benzodiazepinový receptor, umístěný na vnější mitochondriální membráně  $\Rightarrow$  regenerace poškozených periferních neuronů

Jiná (nebenzodiazepinová) anxiolytika  
Deriváty 1,2- nebo 1,3-propandiolu



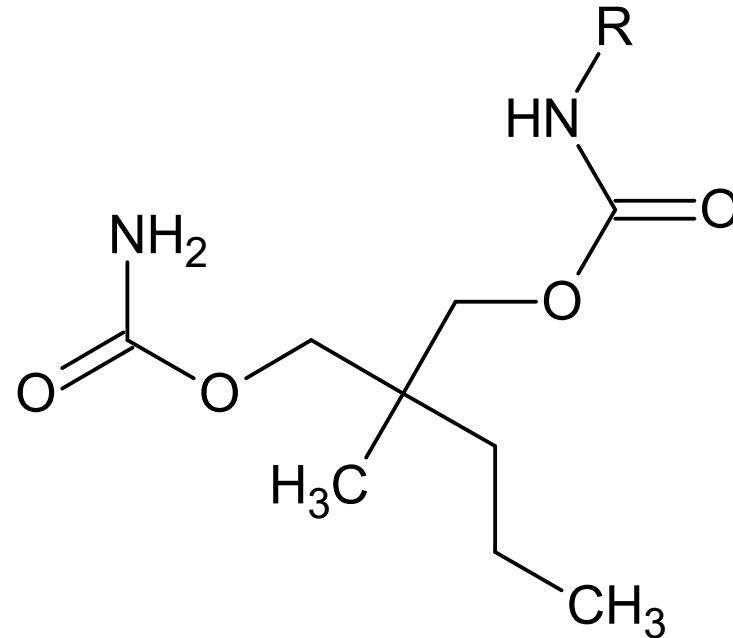
R = CH<sub>3</sub>      **mefenesin**

R = OCH<sub>3</sub>    **guajfenesin**

*Guaifenesinum* ČL

Guajacuran<sup>®</sup>

- anxiolytika
- centr. myorelaxancia
- expektorancia



R = H              **meprobamat**

*Meprobamatum* ČL

R = *iso*-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>      **karisoprodol**

*Carisoprodolum* ČL

- anxiolytika
- centr. myorelaxancia