

Hypnotika a sedativa

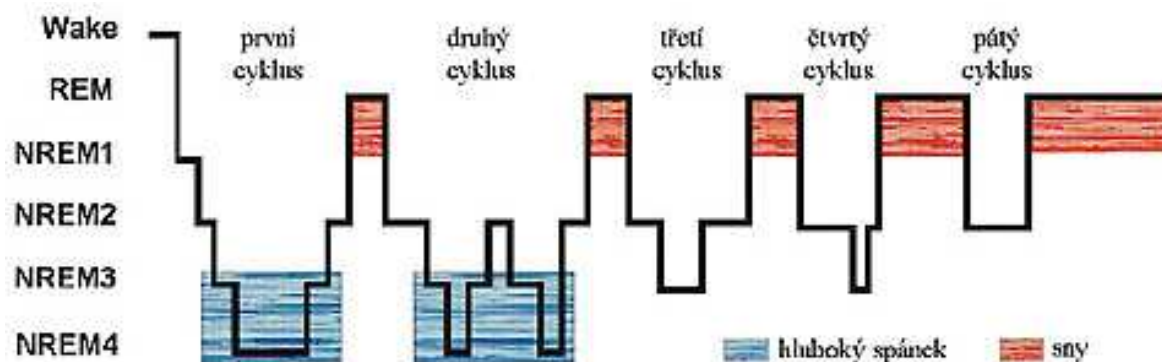
B. Sokolová

Hypnotika

- vyvolávají v přiměřené dávce stav podobný fyziologickému spánku
- jedinou indikací pro hypnotika jsou poruchy spánku, které se dělí na tři základní typy – ztížené usínání, neklidné a přerušované spaní, časně ranní buzení

Spánek: existují dva druhy spánku

- **Spánek s pomalými vlnami – non REM**, neboli ortodoxní, lehký (pomalé EEG vlny) – zotavování celého organismu, rozděluje se do 4 stádií
- **spánek s rychlými očními pohyby – REM** (rapid eye movement), neboli paradoxní, hluboký REM – regenerace mysli a mozku (snění, rychlé pohyby očních bulbů), 25% celkové doby spánku



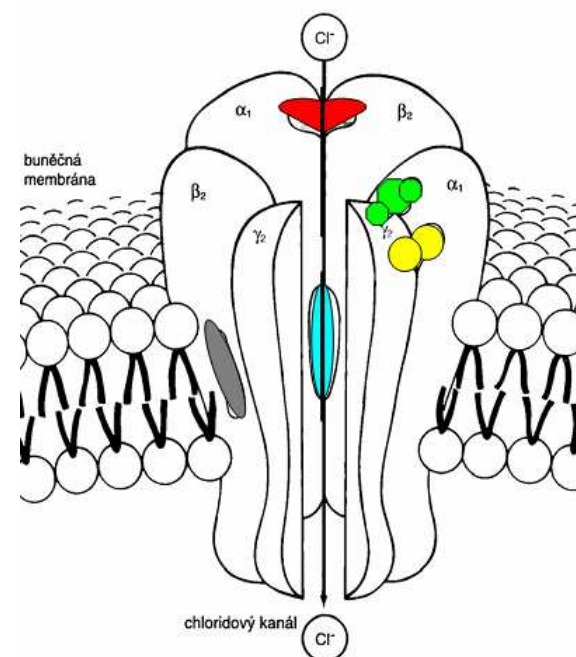
Dle dávky se účinek rozděluje na působení **sedativní – hypnotické - narkotické**

Rozdělení hypnotik

- I. **Generace** – především **BARBITURÁTY** a některé další látky (např. některá antihistaminika a antipsychotika)
- II. **Generace** – **BENZODIAZEPINY** (relativně selektivní působení na Ω receptory GABA komplexu)
- III. **Generace** - Selektivní agonisté Ω_1 receptorů, nejrozšířenější tzv. **Z – Drugs** (*Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon*)

- hypnotika se specificky vážou na receptory systému kyseliny gamaaminomáselné, kde posilují jeho účinek a zesilují inhibiční účinek tohoto systému v CNS

SCHÉMA PENTAMERNÍ STRUKTURY GABA_A RECEPTORU A JEHO VAZEBNÝCH MÍST

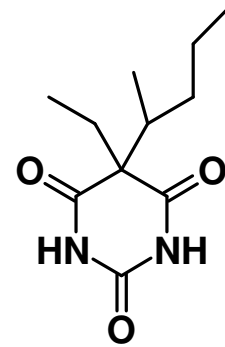
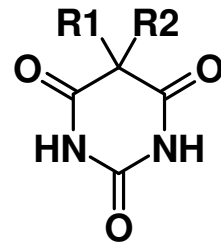


Předpokládané umístění vazebných míst na GABA_A receptoru pro

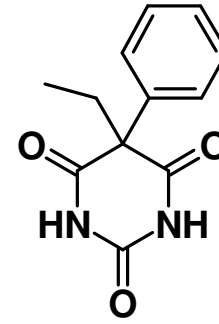
- | | | | |
|---------------|--|---|--|
| - GABA | | - pikrotoxin (clomethiazol) | |
| - ethanol | | - benzodiazepiny (zopiclon, zolpidem, flumazenil) | |
| - barbituráty | | | |

Lincová D., Farghali H.: Základní a Aplikovaná farmakologie, Galén 2002

Barbituráty



THIOPENTAL



FENOBARBITAL

1903 – *barbital* (R1=R2=Et, Veronal)

1912 – *Fenobarbital* (Luminal)

- ✓ závažné nežádoucí účinky, dnes se používají jen fenobarbital a primidon jako antikonvulziva, thiopental jako centr. anestetikum.
- ✓ nízký terapeutický index, indukce jaterních enzymů, nezachovávají architekturu spánku.

Intoxikace barbituráty:

10 násobek terapeutické dávky – hluboká toxická narkóza s útlumem dechu a srdeční činnosti

20 násobek terapeutické dávky – obvykle smrtelná dávka, hypoxie a respirační acidóza, šok, porucha činnosti ledvin

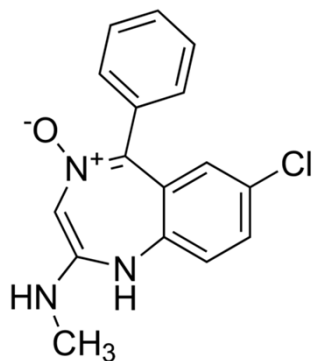
Benzodiazepiny

1955 – *Leo Sternbach* syntetizoval chlordiazepoxid, látka nebyla nijak testována, 1957 nalezena náhodně v laboratoři při jarním úklidu a 1960 zavedena do klinické praxe (*Librium*) jako první z benzodiazepinů

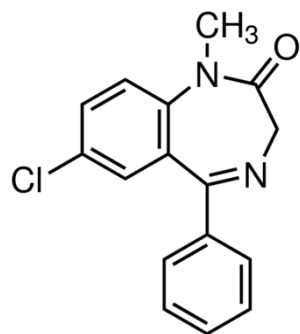
1963 – Diazepam (*Valium*)

- celkem 32 různých BZD v medicíně
- převažující účinek různý dle struktury:

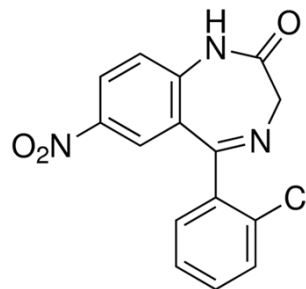
anxiolytický, hypnotický, antikonvulzivní, myorelaxační



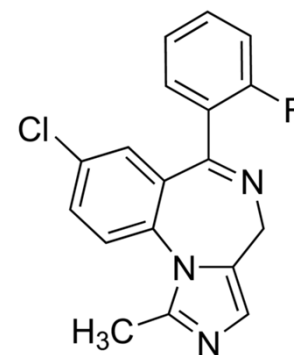
Chlordiazepoxid



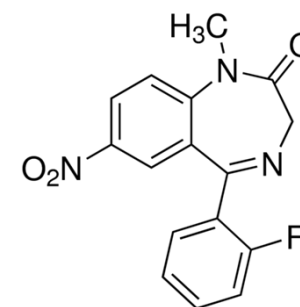
Diazepam



Clonazepam



Midazolam



Flunitrazepam

Toxicita benzodiazepinů

- ve srovnání s hypnotiky 1. generace je toxicita relativně nízká, mají široké terapeutické rozpětí, jsou dobře snášeny
- ✓ velmi nebezpečné jsou kombinované intoxikace s alkoholem
- ✓ vzhledem ke snadné dostupnosti a širokému využití jsou nicméně jednou z nejčastěji zneužívaných skupin NL a nejčastěji používané při lékových sebevražděných intoxikacích
- ✓ používány proti symptomům jako je strach, vnitřní neklid, svalové napětí, podrážděnost, poruchy spánku
- potenciál vzniku psychické i fyzické závislosti je vysoký (srovnatelný s opiáty) – známý je vznik tolerance k sedativnímu, myorelaxačnímu a antikonvulzivnímu účinku. Po náhlém vysazení hrozí abstinenční příznaky.
- ✓ abúzus zůstává často skryt a bývá podporován nevhodnou preskripcí, resp. chybnou diagnózou (benzodiazepiny nejsou antidepresiva ani antipsychotika)
- ✓ abúzus BZD se často týká vyšších věkových skupin.

Received: 23 September 2019 | Accepted: 28 March 2020
DOI: 10.1002/gps.5307

RESEARCH ARTICLE

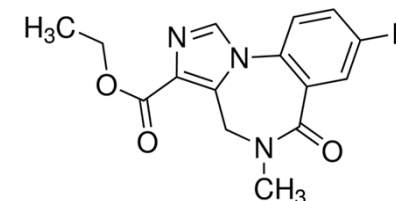
Journal of
Geriatric Psychiatry WILEY

Do older people know why they take benzodiazepines? A national French cross-sectional survey of long-term consumers

Edouard-Jules Laforgue^{1,2,3} | Alexandra Jobert^{3,4} | Morgane Rousselet^{1,2,3} | Marie Grall-Bronnec^{2,3} | FAN network⁵ | Pascale Jolliet^{1,3} | Fanny Feuillet³ | Caroline Victorri-Vigneau^{1,3}

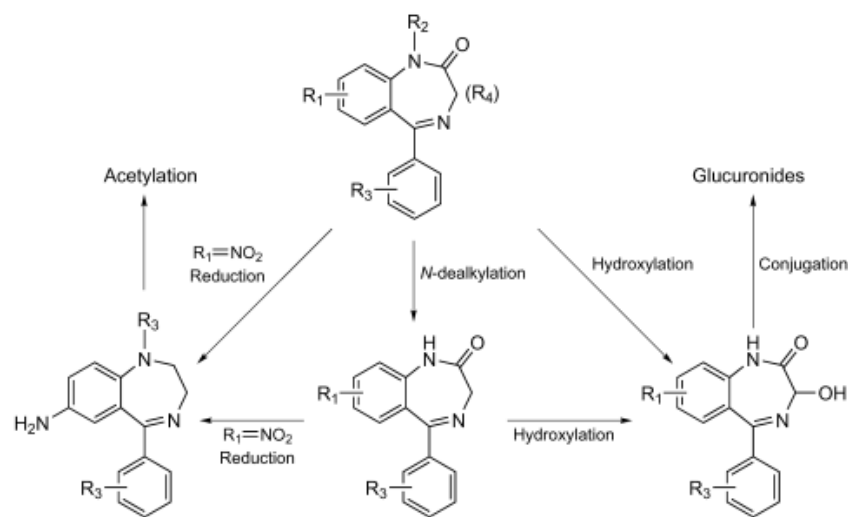
- **klinické příznaky intoxikace:** ospalost, ataxie, špatná artikulace, svalová hypotonie, útlum dýchacího centra, zpomalení tepové frekvence a pokles krevního tlaku, kóma

spec. antidotum – Flumazenil



Farmakologický profil BZD

- po absorpci z GIT rychlá distribuce do CNS.
- **metabolismus:** bohatý, převážně CYP 450, řada metabolitů aktivních
- **eliminace:** převážně ve formě glukuronidů močí



Akutní toxicita diazepamů:

LD50 (oral) rat: 1200 mg/kg

LD50 (oral) dog 1000 mg/kg

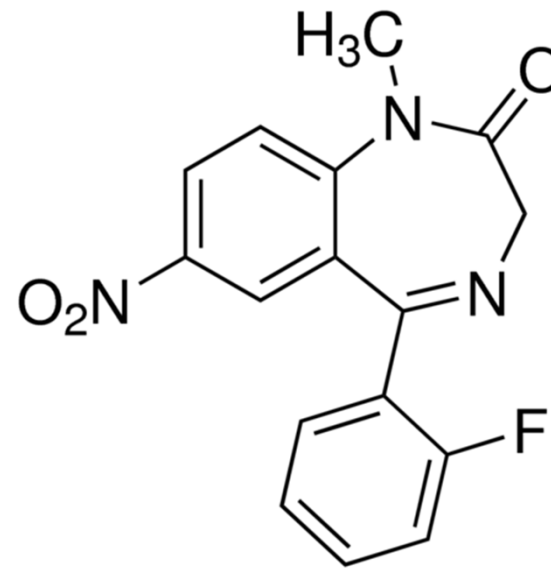
LD50 (oral) mice 700 mg/kg

| Název | Průměrný poločas (hod.) | Rozmezí hodnot (hod.) |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Ultrakrátký poločas | (< 5 hod.) | |
| Midazolam | 1,8 | 1,3 – 2,4 |
| Triazolam | 2,6 | 1,8 – 3,9 |
| Brotizolam | 5,0 | 3,1 – 6,1 |
| Krátko- až střednědobý poločas | (6 – 12 hod.) | |
| Tofisopam | 6 | |
| Temazepam | 10 | 8 – 22 |
| Alprazolam | 11 | 6 – 16 |
| Oxazepam | 12 | 7 – 25 |
| Bromazepam | 12 | 10 – 19 |
| Lorazepam | 12 | 10 – 20 |
| Dlouhodobý poločas | (> 12 hodin) | |
| Flunitrazepam | 15 | 9 – 25 |
| Chlordiazepoxid | 18 | 10 – 29 |
| Nitrazepam | 28 | 26 – 33 |
| Diazepam | 32 | 14 – 61 |
| Clonazepam | 34 | 19 - 42 |

Převzato z: Netík V., Kazuistika osoby se závislostí na benzodiazepinových preparátech, UK 2008

Flunitrazepam

- 1975 (Hoffmann-Roche)
- 7-10 x vyšší sedativní účinek oproti diazepamu
- výrazně vyšší potenciál vzniku lékové závislosti
- hojně zneužíván při suicidiálních pokusech, při kriminálních deliktech (jako narkotikum a pro navození amnézie)
- zákaz distribuce: 1996 USA, Kanada, 2006 ČR



Syntetické benzodiazepiny

- během posledních let se začaly objevovat nové analogy benzodiazepinů, tzv. designer benzodiazepines.

Neurotoxicology 73 (2019) 8–16



Contents lists available at ScienceDirect

Neurotoxicology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/neuro



Review

An expanding world of new psychoactive substances—designer benzodiazepines



Jolanta B. Zawilska*, Jakub Wojcieszak

Department of Pharmacodynamics, Medical University of Łódź, 90-151 Łódź, Muszynskiego 1, Poland

ARTICLE INFO

Keywords:

Benzodiazepines
New psychoactive substances
Toxicity
Metabolism
Impaired driving

ABSTRACT

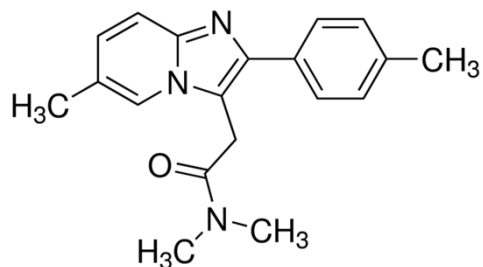
The abuse of new psychoactive substances (NPS) has been increasing dramatically since the late 2000s world-wide. Between 2009 and 2017, a total of 803 individual NPS were reported to the United Nations Office of Drugs and Crime by 111 countries and territories. Although the most popular compounds are synthetic cannabinomimetics and psychostimulatory derivatives of cathinone (so-called β -keto-amphetamines), novel benzodiazepines have recently emerged on the recreational drug market. The misuse/abuse of “designer benzodiazepines” (DBZD), a common name for the benzodiazepine class NPS, has become an increasing problem in many countries. The DBZD group includes pharmaceutical drug candidates that have never been approved for medical use, compounds that were synthesized by a simple structural modification of a registered drug, and some active metabolites of registered benzodiazepines. This survey presents members of the DBZD group, describes the epidemiological trends and clinical effects associated with DBZD use, and discusses available data on their metabolism. Special emphasis is given to cases of intoxications involving these compounds.

Z - drugs

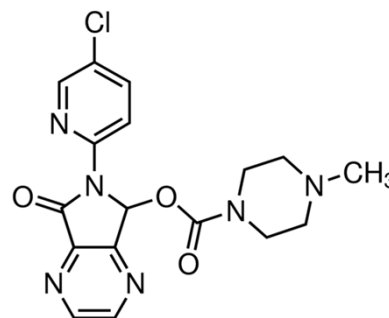
Zopiclon, Zolpidem, Zaleplon

- oproti BZD významně lepší vlastnosti – zejména relativní zachování architektury spánku, krátký poločas vylučování, nicméně i u těchto látek byl zjištěn vznik závislosti

Zolpidem



Zopiclon



Zolpidem:

- ✓ terapeutická konc.: 0,08 – 0,15 (0,20)
- ✓ toxická konc.: 0,5
- ✓ letální konc.: 2-4 mg/l

Schulz M., Schmoldt A.: *Anaesthesist*, 43, 835-844 (1994)