Hypnotika

Hypnotika jsou léčiva působící tlumivě na CNS. Léky první generace (barbiturátová a nebarbiturátová hypnotika) působí především na ascendentní část retikulární formace, hypothalamus, thalamus a mozkovou kůru. Hypnotika druhé a třetí generace působí zejména na limbický systém.

Hypnotika snižují vigilitu (bdělost). Účinek je odstupňován podle velikosti dávky v pořadí **sedace**–**hypnóza**–**narkóza**.

Sedace znamená uklidnění pacienta (motorické i psychické). Za sedativa se považují takové léky, které nevedou samy o sobě k navození spánku. Jsou to např. výtažky z rostlin (kozlík lékařský – *Tinctura valerianae*, mučenka – *Passiflora incarnata* – NEOPASSIT®, dále bromisoval, guaifenezin – sedativum, anxiolytikum, myorelaxans). Některé léky, řazené do této skupiny však ve větších dávkách mohou spánek přece jenom navodit (bromisoval, phenobarbital). Jsou považována za léčiva doplňková.

🔎 *Podrobnější informace naleznete na stránce Sedativa.*

Hypnóza představuje stav podobný fyziologickému spánku. Ideální hypnotikum by mělo zachovat fyziologický sled fází REM a nonREM. Většina léků však REM spánek zkracuje, což vede k pocitu nedostatečného „vyspání“. Po vysazení léčby se může projevit „rebound fenomén“ tj. převaha REM spánku, jež přináší až nepříjemné sny a opakovaná probuzení (tj. vyúsťuje v probouzení a následnou insomnii).

Mechanismus účinku

Všechna hypnotika působí na GABA-benzodiazepinový makromolekulární komplex, který souvisí s činností chloridového kanálu v biomembráně neuronu. GABA (kyselina gama-aminomáselná) je inhibiční mediátor, který obsazuje svůj specifický receptor, čímž vede k otevření kanálu a proudění chloridových iontů směrem dovnitř, intracelulární potenciál tedy ještě dále klesá. Následkem je hyperpolarizace biomembrány a inhibice funkce neuronu. Obsazení a ovlivnění benzodiazepinového (BZ) receptoru v blízkosti GABA receptoru zesiluje inhibiční vliv samotného mediátoru – tedy GABA.

Indikace

- Poruchy spánku
- Nespavost (insomnie): neschopnost usnout, krátký spánek s předčasným probuzením, mělký spánek s častým probouzením

První generace

V současnosti se v této indikaci už nepoužívají pro jejich nespecifický účinek, snadné navození lékové závislosti, vysokou toxicitu (útlum dechového centra) a četné interakce s jinými léky (indukce metabolizmu zejména barbituráty). Do této skupiny patřila především **barbiturátová hypnotika**.

Druhá generace – benzodiazepinová hypnotika

Představují v současnosti **léky volby** v terapii nespavosti.

Tato hypnotika potlačují REM spánek lehce nebo středně silně. Jaterní mikrosomální enzymy pod jejich dlouhodobějším vlivem nepodléhají indukci. U těchto léků je rozpětí mezi toxickými a terapeutickými dávkami (tj. farmakoterapeutické okno) široké.

Při opakovaném podání je riziko lékové závislosti menší než u barbiturátů. Abstinenční syndrom probíhá pod obrazem nespavosti, tremoru, v těžších případech jako epileptický záchvat, halucinace a delirium. Závažnost abstinenčních příznaků závisí na posledních dávkách hypnotika (čím vyšší dávka, tím nebezpečnější projevy abstinenčního syndromu), na hodnotě biologického poločasu léku (čím kratší poločas, tím větší nebezpečí vyvolání abstinenčního syndromu).

Benzodiazepiny mají *specifického antagonistu na BZ receptorech* – ***flumazenil***. S jeho využitím lze rychle zrušit efekt benzodiazepinů (nikoliv barbiturátů ani alkoholu).

🔎 *Podrobnější informace naleznete na stránce Intoxikace benzodiazepiny.*

Benzodiazepiny jsou synergisty všech léků tlumících CNS. Mají nepříznivé vlivy na paměťové a jiné kognitivní funkce (koncentrace pozornosti a úsudku, schopnost učení), což se může projevit jako amnézie, poruchy kontinuity vědomí, a to zejména u starších lidí. Nehodí se u lidí, u nichž se vyžaduje zvýšená pozornost a reaktivita (řízení motorového vozidla, obsluha strojů). Zesilují také účinky alkoholu a opačně alkohol inhibuje metabolizmus dlouhodobě působících benzodiazepinů (např. inhibice se projevuje ještě 10 hod po požití poslední dávky diazepamu).

Mezi hypnotiky existuje *zkřížená tolerance* a lze sem přiřadit i alkohol. Tím je vysvětleno, proč vlivem standardních dávek hypnotik nelze navodit dostatečný efekt u jedinců s anamnézou recentního nadměrného používání těchto hypnotik nebo alkoholu.

Léky obou skupin anxiolytik procházejí rychle placentární bariérou. Plodem jsou metabolizována pomaleji. Teratogenní efekt nebyl prokázán, ale někteří autoři popisují častější výskyt rozštěpů rtů, patra, nižší porodní hmotnost a délku u plodů matek, kde byly tyto léky používány v 1. trimestru těhotenství. Jsou-li podávána v posledním trimestru, pak mohou vést k toxickým projevům u novorozence (k letargii, hypotonii, hypotermii – tzv. "floppy infant") nebo k abstinenčnímu syndromu (třes, tachypnoe, křečové projevy aj). Proto se doporučuje vysadit anxiolytika již měsíc před porodem. Benzodiazepinová anxiolytika přecházejí do mateřského mléka a mohou vést k nadměrné sedaci kojence. Proto matky užívající anxiolytika se středním až dlouhým $t_{1/2}$ by neměly kojit.

Benzodiazepiny se silným účinkem hypnotickým a slabým anxiolytickým

Působí rovněž slabě myorelaxačně. Jejich účinek je tedy nespecifický.

Krátce působící (do 6 hod po poslední dávce)

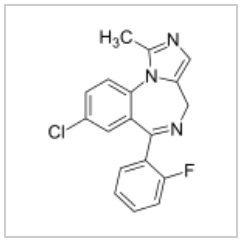
- **Midazolam** – působí rovněž do 6 hod po poslední dávce. Používá se v premedikaci před krátkodobými chirurgickými nebo interními výkony – gastroskopie, kolonoskopie.

Středně dlouho působící (8–10 hod)

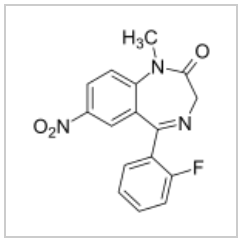
- **Flunitrazepam**.

Dlouhodobě působící

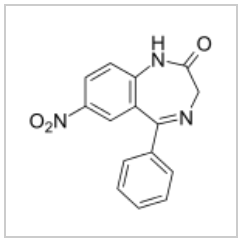
- **Nitrazepam, Flurazepam** – vyznačují se reziduálními ranními účinky (ospalost) a možností kumulace.



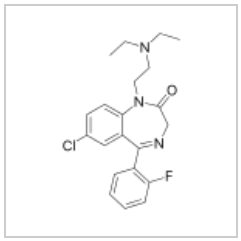
Midazolam



Flunitrazepam



Nitrazepam



flurazepam

Benzodiazepiny se silným účinkem anxiolytickým a slabším hypnotickým

- viz Anxiolytika

Výběr léků se řídí typem insomnie

1. při potížích s usínáním se používají krátce nebo středně dlouho působící hypnotika v obvyklých dávkách, flunitrazepam v nízké dávce do 1 mg
2. při opakovaném nočním probouzení vyšší dávky krátce působících hypnotik nebo obvyklé dávky středně dlouho působících hypnotik, flunitrazepam do 1 mg
3. časné probouzení bez nutnosti ranní vigility se léčí dlouhodobě působícími léky; je-li třeba navodit ranní vigilitu, je možno použít středně dlouho působící hypnotika v obvyklé dávce

Je hrubou chybou předepisovat hypnotika dlouhodobě (obvykle více než 2–3 týdny).

Přehled nežádoucích účinků nespecificky působících hypnotik

- Reziduální somnolence a únava po ránu zejména vlivem léků s dlouhým biologickým poločasem.
- Nebezpečí kumulace.
- Zmatenost (u starších jedinců).
- Stimulační efekt místo inhibice, excitace u dětí (po barbiturátech).
- Diazepam bývá spojován s depresí a suicidálními pokusy.
- Popisovány jsou také „noční můry“ po diazepamu.
- Amnézie po dobu působení léku (tj. amnézie anterográdní, lze ji využít pro nepříjemná klinická vyšetření).
- Po vysazení „rebound insomnie“.
- Potenciace tlumivých účinků na CNS v kombinaci s jinými látkami.

Třetí generace

Nezkracují REM spánek, nevyvolávají ranní kocovinu ani ospalost během dne. V souvislosti s jejich podáním nevznikají poruchy paměti, ani rebound insomnie. Nedochází k toleranci, snad ani k lékové závislosti. Amnézie pouze během prvních dvou hodin po podání. Uvedené léky mají středně dlouhý účinek (5–7 hod): **zolpidem, zopiklon**.

*Poslední dobou se však ukazuje, že k závislosti na lécích třetí generace dochází a mají vedlejší účinky. Zde jsou uvedeny kazuistiky: http://www.solen.sk/pdf/Pilch.pdf https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2009/05/10.pdf, http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=990

Ostatní léky navozující spánek

Poskytují možnost vyhnout se užití klasických hypnotik.

Lze využít hypnosedativních účinků **neuroleptik** – malých dávek levomepromazinu, chlorprotixenu. Jestliže k ranní nespavosti přispívá deprese, je možné předepsat dosulepin v jediné dávce na noc. Podobně lze postupovat, je-li třeba současně potlačit intenzivní bolest. Další možností je použít hydroxyzin. Pro děti je vhodný **prometazin** (H1 lytikum) ke zklidnění např. během alergických příhod, svědění a pod.

Odkazy

Související články

- Benzodiazepiny
- Benzodiazepiny (pediatrie)
- Intoxikace benzodiazepiny
- Psychofarmaka
  - Sedativa
  - Anxiolytika

Externí odkazy

- Hypnotika (česká wikipedie)

Použitá literatura

- MARTÍNKOVÁ, Jiřina, Stanislav MIČUDA a Jolana ČERMÁKOVÁ. *Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Hypnotika, sedativa* [online]. ©2001. [cit. 2010-07-01]. <https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/cns/hypnotika-bak.doc/>.
- RABOCH, Jiří a Petr ZVOLSKÝ, et al. *Psychiatrie.* první vydání. Praha : Galén, 2001. 622 s. s. 413. ISBN 80-7262-140-8.