

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie



**SLEDOVÁNÍ VÝDEJE HYPNOSEDATIV
S NÁVYKOVÝM POTENCIÁLEM V LÉKÁRNĚ
ZÁKLADNÍHO TYPU**

Mgr. Gabriela SVOBODOVÁ

Rigorózní práce

Hradec Králové

2006

*Rigorózní práce vznikla pod vedením Prof. MUDr. Petera Višňovského, CSc.,
kterému tímto děkuji za příspěvní cenných rad a ochotnou spolupráci.*

OBSAH

<i>1. Seznam zkratek</i>	<i>5</i>
<i>2. Úvod do problematiky zneužívání léčiv</i>	<i>6</i>
<i>3. Klasifikace psychofarmak</i>	<i>8</i>
3. 1. Sedativa – hypnotika	9
3. 2. Chemické třídění	10
<i>4. Psychfarmaka působící negativně na vigilitu vědomí – hypnotika</i>	<i>11</i>
4. 1. Mechanismus receptorového působení	13
4. 2. Indikace hypnotik	13
4. 3. Lékové interakce	15
<i>5. Barbituráty</i>	<i>17</i>
5. 1. Mechanismus účinku	17
5. 2. Farmakokinetika	18
5. 3. Nežádoucí účinky, intoxikace	18

6. Benzodiazepiny	19
6. 1. Mechanismus účinku	19
6. 2. Farmakokinetika	21
6. 3. Nežádoucí účinky, intoxikace	22
6. 4. Benzodiazepinová axiolytika s převažujícím hypnotickým účinkem	24
6. 5. Rozdělení benzodiazepinových hypnotik podle délky působení	25
6. 6. Selektivní agonisté Ω_1 - benzodiazepinových receptorů	26
6. 7. Hypnotika a sedativa rostlinného původu	28
7. Praktická část	29
7. 1. Metodika, tabulky a grafy	29
8. Diskuse	50
9. Závěr	53
10. Literatura	54

1. SEZNAM ZKRATEK

amp ampule

BZD benzodiazepiny

CNS centrální nervová soustava

cps kapsle

GABA kyselina γ - aminomáselná

GIT gastrointestinální trakt

i. m. intramuskulární

Cl⁻ chloridové ionty

i. v. intravenózní

inj. injekce

p. o. perorální

s. c. subkutánní

tbl. tablety

sol. roztok

2. ÚVOD DO PROBLEMATIKY ZNEUŽÍVÁNÍ LÉČIV

Lékové závislosti se v poslední době staly značným problémem společnosti, který postihuje jak osoby středního a staršího věku, tak i mladou generaci.

Část léků s návykovým potenciálem je mimo kontrolu preskripce a o rozsahu jejich zneužívání nejsou vždy k dispozici přesné údaje. Přitom skupina návykových látek uvedená v mezinárodní klasifikaci nemocí (MKM.10) pod označením F-13 „léky vyvolávající závislost“ se týká výslovně skupiny analgetik, hypnotik a anxiolytik (Tomková, 2005).

Jak tedy celkový pohled na problematiku lékových závislostí ukazuje, je tato záležitost stále aktuální. Přestože klesá spotřeba některých dříve zneužívaných léčiv, bude se v budoucnosti zneužívat jistě i mnoho dalších léků, o kterých předběžné studie tvrdily, že při nich nebezpečí závislosti nehrozí. Je proto potřebné při každém nově zavedeném léku, zejména ze skupiny látek s psychotropními účinky, sledovat i možnost vzniku lékové závislosti a na tuto možnost nezapomínat ani při pozorování zvýšené spotřeby léčivých látek.

Spánková medicína se dostala v posledním desetiletí minulého století do popředí zájmu a do širokého povědomí českých lékařů právě tak jako v zahraničí. Statistiky udávají nekompromisní čísla. Nespavost patří mezi nejčastější poruchy v populaci, současné výzkumy odhadují její výskyt na 5 - 35 %. S přibývajícím věkem je častější. Dá se předpokládat, že se stárnutím populace bude nespavců přibývat. Nespavost je definována jako porucha iniciace nebo kontinuity spánků včetně časného probouzení. V důsledku nižší kvality a efektivity spánku patří do symptomového komplexu nevyspalost, neodpočatost a různé stesky ovlivňující kvalitu denních činností (únava, různé somatické stesky, poruchy nálady).

Dělení nespavostí existuje několik, podle nejnovější klasifikace ICSD – 2 je definováno 11 základních druhů insomnie a dále nespavost v rámci jiných onemocnění. Jednou z nejčastěji diagnostikovaných jednotek je psychofyziologická insomnie, kdy u predisponovaných jedinců dochází v důsledku vyvolávajícího inzultu (stres, úzkost) ke vzniku nespavosti, která je poté udržována díky rozvoji nesprávných kognitivně – behaviorálních schémat i po odeznění vyvolávajících faktorů. Sekundární podmíněné insomnie jsou působeny nejčastěji obstrukční spánkovou apnoí a syndromem neklidných končetin a periodickými pohyby končetinami, poruchami cirkadinní rytmicity. Z psychiatrických příčin jsou to hlavně úzkostné poruchy a deprese. Dále existuje celá řada interních onemocnění zapříčiňujících nespavost.

Nejoblíbenější terapií na všech úrovních jsou hypnotika. Mezi odbornou veřejností je nejuznávanější léčbou kognitivně – behaviorální terapie. Její smysl spočívá v odhalení a následném odstraňování příčinných faktorů nespavosti (Psychiatrie pro praxi, 3/2006).

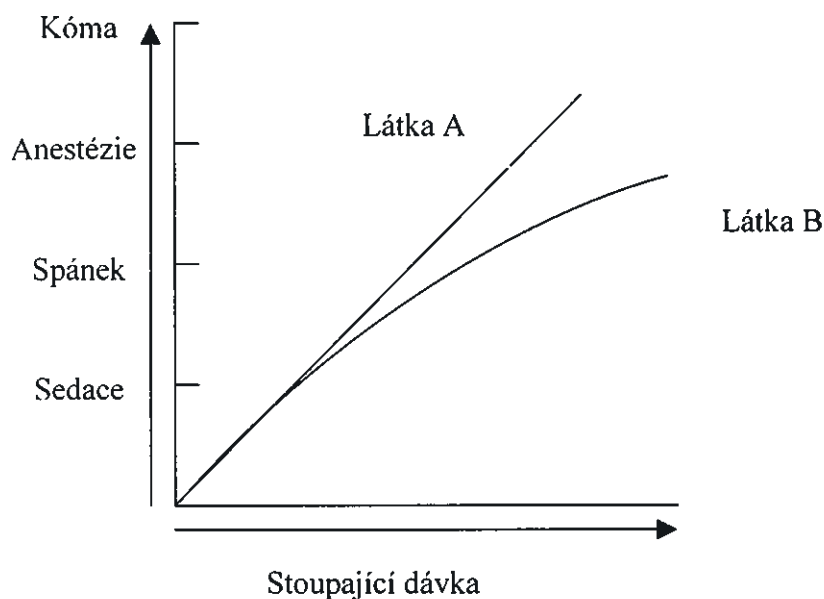
Zabývala jsem se preskripcí léků uplatňujících se v léčbě nespavosti a současně výdejem hypnosedativ s možným návykovým potenciálem v podmínkách běžné lékárny.

3.1. SEDATIVA - HYPNOTIKA

Zařazení určitého léčiva do třídy sedativa-hypnotika znamená, že hlavní terapeutické využití tohoto léčiva spočívá v tom, že navodí zklidnění (sedaci provázenou zmírněním úzkosti) nebo podporuje spánek. Klinické indikace sedativ-hypnotik jsou tak závažné, že jsou to nejčastěji předepisované léky na světě.

Účinné sedativum (anxiolytikum) by mělo snižovat úzkost a zklidňovat pacienta, aniž by zřetelněji ovlivňovalo motorické nebo mentální funkce. Stupeň deprese centrálního nervového systému vyvolaný sedativem, který doprovází léčebný účinek, by měl být co nejmenší. Ideální hypnotikum by mělo naopak vyvolávat ospalost a podporovat nástup a trvání spánku, který by co nejvíce připomínal přirozený spánek. Hypnotické účinky se dostaví až při výraznějším útlumu centrálního nervového systému, než jaký je třeba pro sedaci, a lze jich docílit u většiny sedativ pouhým zvýšením dávky.

Pro sedativa-hypnotika je příznačná postupná, na dávce závislá deprese centrálního nervového systému. Jednotlivá sedativa-hypnotika se však mohou odlišovat charakterem vztahu mezi dávkami a stupněm útlumu centrálního nervového systému. Dva příklady takového vztahu dávky a účinku jsou znázorněny na obrázku (1.1.) Lineární závislost látky A je typická pro mnohá starší sedativa-hypnotika, zvláště pro třídu barbiturátů. Vyšší dávky, než které jsou potřebné pro spánek, mohou vyvolat stav celkové anestezie. V ještě vyšších dávkách taková sedativa-hypnotika mohou tlumit respirační a vazomotorická centra v prodloužené míše a vést ke kómatu a smrti. Odklon od lineárního vztahu dávky a účinku (naznačeno pro látku B) způsobí, že pro dosažení hlubšího útlumu centrálního nervového systému je potřebné podstatné zvýšení dávek. To je příklad většiny léčiv ze třídy benzodiazepinů. Větší rozmezí bezpečnosti, které benzodiazepiny poskytují, je důležitou vlastností, která přispěla k jejich širokému léčebnému použití v terapii stavů úzkosti a poruch spánku (Katzung, 1994)



Obrázek 1.1. Teoretické křivky závislosti dávka – účinek pro sedativa - hypnotika

3.2. CHEMICKÉ TŘÍDĚNÍ

Benzodiazepiny jsou nejdůležitější sedativa-hypnotika. Většina z nich obsahuje v sedmičlenném heterocyklickém kruhu karboxamidovou skupinu. Pro sedativně-hypnotickou aktivitu je potřebná substituce v poloze 7, například halogenem nebo nitroskupinou. Struktury triazolamu a alprazolamu mají v poloze 1,2 doplněn triazolový kruh. Takové látky se někdy označují jako triazolobenzodiazepiny.

Jako prototypy celé třídy jsou uvedeny barbituráty, které byly zavedeny asi před 80 lety a široce se používají. Motivace vyvinout jiná sedativa-hypnotika spočívala ve snaze odstranit některé nežádoucí účinky barbiturátů včetně jejich tendence k vyvolání návyku a fyzické závislosti. Tyto snahy nebyly vždy úspěšné. Například piperidindiony, jako je glutethimid, které byly zavedeny jako "nebarbiturátová" léčiva, jsou ve skutečnosti s barbituráty chemicky příbuzné a jsou od nich z hlediska farmakologických vlastností nerozlišitelné. Třída sedativ-hypnotik zahrnuje též látky s jednoduchou chemickou strukturou jako jsou alkoholy (etanol, chloralhydrát) a cyklické étery.

4. PSYCHOFARMAKA PŮSOBÍCÍ NEGATIVNĚ NA VIGILITU VĚDOMÍ - HYPNOTIKA

Spánek je fáze klidu, při které probíhají v mozku častěji se opakující stádia aktivity, ta se dají registrovat encefalograficky (EEG). Spánková stádia se během noci opakují 4 – 5 x , přičemž jednotlivé cykly jsou přerušovány spánkovou REM – fází (rapid eye movement). Fáze REM se vyznačuje EEG – aktivitou, podobnou bdělému stavu, rychlými pohyby očí, živými sny a příležitostnými záškuby jednotlivých svalových skupin při jinak atonickém kosterním svalstvu. Za normálních okolností nastává REM – fáze jedině po předchozím NREM – stádiu (NREM – no rapid eye movement). Časté přerušování nočního spánku proto vede ke zkrácení podílu REM. Zkrácením REM – spánku (normálně 25 % celkové doby spánku) způsobuje zvýšenou dráždivost a neklid během dne. Deficit REM – spánku se běžně vyrovnává v následujících nocích s nerušeným spánkem .

Všechna hypnotika zkracují spánkovou REM – fází. Podávají-li se hypnotika po několik za sebou následujících dnů, vztah mezi spánkovými fázemi se znovu normalizuje. Při vysazení hypnotika však nastane příliš velká protiregulační reakce, zvětšuje se podíl REM – fází a k normalizaci dochází až v průběhu mnoha dní. Poněvadž jsou REM – fáze provázeny živými sny, pociťuje se spánek s příliš velkým REM – podílem jako málo zotavující. U pacienta, který se snaží odvyknout hypnotikům, tak vzniká dojem, že pro zotavující spánek hypnotikum potřebuje, to podporuje vývoj lékové závislosti.

V závislosti na koncentraci v krvi benzodiazepiny a barbituráty uklidňují a působí sedativně a ve vyšší dávce navozují spánek a konečně účinkují nutkavě hypnoticky. Benzodiazepiny v nízkých dávkách mají především anxiolytický efekt .

Na rozdíl od barbiturátů benzodiazepinové deriváty při perorálním podání neúčinkují narkoticky, neinhibují generalizovaně aktivitu mozku (deprese dechu je téměř nemožná) a neovlivňují autonomní funkce, jako krevní tlak, srdeční frekvenci nebo tělesnou teplotu. Terapeutická šíře benzodiazepinů je tedy podstatně větší než u barbiturátů (Lüllmann, 1994).

Spánkový práh a spánková pohotovost.

Hypnotika podporují spánkovou pohotovost tak, že se dosáhne stavu (spánkového prahu), při němž člověk usíná a spí. Poruchy spánku se mohou chápat jako následek patologického zvýšení spánkového prahu a týkají se buď usínání (latence do usnutí), nebo trvání samotného spánku (častost probuzení za noc a celková doba spánku). Podle charakteru poruchy spánku je nutné zvýšit spánkovou pohotovost buď jen krátkodobě (asi 1 hodinu), nebo dlouhodoběji

(maximálně 6 – 8 hodin). Tyto požadavky se dají splnit použitím rychle resorbovatelných a eliminovatelných derivátů benzodiazepinů a kyseliny barbiturové (triazolam, brotizolam, hexobarbital).

Při použití látek s delším účinkem ($t_{1/2}$ větší 8 hodin) přetrvávající vysoké plazmatické koncentrace i po ukončení nočního spánku. Toto “přesahování“ by se pak příští den projevovalo únavností, sníženou schopností koncentrace a zmenšenou reakční pohotovostí. Zdá se, že cirkadiální změny spánkové pohotovosti vznik těchto jevů normálně nedovolují. Spánková pohotovost je ráno nízká, pomalu narůstá do časného odpoledne (polední spánek) a potom opět klesá. K půlnoci dosahuje maxima, z něhož postupně klesá k ranním hodnotám. Hypnotika zmenšují odstup mezi spánkovou pohotovostí a spánkovým prahem, při terapeutickém dávkování však dosahuje spánkový práh potřebných hodnot pouze ve fázi fyziologicky zvýšené spánkové pohotovosti (hypnotický efekt ve 24.00 hodin, podprahový efekt v 6.00 hodin při přibližně stejné plazmatické hladině, např. u nitrazepam s $t_{1/2} > 20$ hodin).

Farmakologicky indukované zvýšení spánkové pohotovosti se však během dne projeví, jestliže byly současně podány další sedativně účinné látky (alkohol !), neboť jejich účinky se pak sčítají (snížení koncentrační schopnosti a reakční rychlosti).

Léčení poruch spánku.

Farmakologické zásahy jsou indikovány pouze v případech, kdy je kauzální terapie neúčinná. Příčinami poruch spánku jsou emocionální zátěže (strach, stres), somatické potíže (kašel, bolest) a užívání pochutin a léčiv s centrálně stimulačním působením (nápoje obsahující kofein, sympatomimetika, theofylin nebo antidepresiva). Pro medikamentózní léčení spánkových poruch jsou k dispozici benzodiazepiny s krátkým ($t_{1/2}$ 4 – 6 h, triazolam, brotizolam) a středně dlouhým účinkem ($t_{1/2}$ 10-15 h, nitrazepam, lormetazepam, temazepam). Požívání hypnotika by nemělo přesahovat období 4 týdnů, protože se může vyvinout tolerance. Riziko, že se po vysazení terapie sníží spánková pohotovost, lze zmenšit postupnou redukcí dávek.

Při předepisování hypnotik je vždy nutné pomýšlet na možnost jejich použití k sebevražednému pokusu. Poněvadž intoxikace barbituráty je snažší a její terapie obtížnější než u benzodiazepinů, dává se benzodiazepinům přednost.

Zvláště u starších osob mohou hypnotika vyvolat “paradoxní“ účinky (neklid, agresivitu) a stavy zmatenosti (Lüllmann, 1994).

Hypnotika jsou léky, které působí tlumivě na CNS a jejich efekt závisí na použité dávce. Při aplikaci v nižších dávkách účinkují sedativně, ve středních hypnoticky a ve vysokých dávkách

způsobují kvantitativní poruchy vědomí (somnia, sopor, event. koma). Na rozdíl od anxiolytik v jakýchkoliv dávkách více či méně snižují luciditu vědomí, zatím co anxiolytika potlačují psychickou tenzi a anxiozitu v dávkách, které ještě podstatně vigilitu vědomí neovlivňují. Liší se rovněž cílovým místem svého působení v CNS: hlavním místem zásahu barbiturátových a nebarbiturátových hypnotik je ascendentní část retikulární formace, hypotalamus, talamus a kůra mozková, kdežto u anxiolytik s hypnotickým účinkem (zvláště benzodiazepinových) a hypnotik III. generace je to především limbický systém.

Hypnotika stejně jako řada dalších psychofarmak (např. antidepressiva, neuroleptika aj.) zkracují REM – spánek, a to nejvíce barbituráty a nejméně benzodiazepinové preparáty. Teprve hypnotika III. generace nenarušují podstatněji architekturu spánku, REM – stadium a denní aktivitu (Švestka, 1995).

4.1. MECHANISMUS RECEPTOROVÉHO PŮSOBENÍ

Všechna hypnotika účinkují ovlivněním $GABA_A$ – benzodiazepinového / Cl^- - kanál - makromolekulárního receptorového komplexu. Barbituráty a tzv. nebarbiturátová hypnotika působí přímo na chloridový kanál. GABA je jedním z nejrozšířenějších inhibičních neurotransmiterů v mozku a má svůj vlastní GABA – receptor, přes který působí gamaaminobutyryát a progavid. Benzodiazepinový receptor agonizuje působení GABA na $GABA_A$ – receptor. Benzodiazepinová hypnotika na rozdíl hypnotik III. generace působí na jiná vazební místa benzodiazepinového Ω_1 - centrálního receptoru (Švestka, 1995).

4.2. INDIKACE HYPNOTIK

Hlavními indikacemi podávání hypnotik jsou poruchy spánku, které nelze upravit odstraněním provokující příčiny a úpravou spánkového režimu. V současné době jsou lékem volby nespavosti benzodiazepiny, které se používají jak při poruchách schopnosti usnout, tak při časném probouzení.

Nespavost je vážná porucha, kterou je třeba vždy upravit, aby nedošlo k vyčerpání organismu. Pro nebezpečí, které podávání hypnotik přináší, musíme vždy usilovat jen o krátkodobé podávání těchto látek a úpravu příčiny nespavosti.

Předpisu hypnotik je lépe se vyhnout. zjistíme-li u nemocného, že:

- trpí psychickou poruchou, která by se mohla podáním hypnotika zhoršit;
- jsou přítomny somatické a jiné faktory, které ruší spánek;
- je současně alkoholikem;
- současně používá další farmaka, která interagují s hypnotiky;
- jde o starého pacienta, který by mohl díky cerebrální skleróze reagovat paradoxně excitací;
- má sníženou schopnost biotransformovat hypnotika, čímž hrozí nebezpečí nadměrně velké odpovědi na podané látky;
- jeho zaměstnání mu nedovoluje použití hypnotik, jejichž efekt může přetrvávat do druhého dne (řízení motorového vozidla apod.);
- trpí onemocněním, které by bylo kontraindikací podávání hypnotika.

Vždy budeme volit takové hypnotikum, které má naději na úspěšnou terapii, ale poskytuje malou možnost zneužití jako suicidální látky. Tento požadavek především splňují látky rostlinného původu a pak benzodiazepiny. Použití ostatních látek je z tohoto hlediska vždy rizikovější.

Pacient musí být vždy poučen, že podání hypnotika je jen velmi krátkodobá terapie, která má umožnit zjištění příčiny nespavosti a poskytnutí času na její odstranění. Dále musí být pacient poučen o škodlivosti dlouhodobého používání hypnotik a nebezpečí jejich kombinace s alkoholem. Předepsaný prostředek nutno brát jen bezprostředně před spaním a nikdy nesmí být používán ke zklidnění během dne. Součástí poučení musí být i informace o přetrvávání útlumu druhý den po podání hypnotika (Hynie, 1995).

Mnohé společné nežádoucí účinky látek této skupiny vyplývají z útlumu centrálního nervového systému v závislosti na dávce. U ambulantních pacientů mohou již poměrně nízké dávky působit ospalost, zhoršení soudnosti, omezení motorické zručnosti, někdy s významným vlivem na schopnost řízení vozidla, pracovní výkonnost a osobní vztahy. Benzodiazepiny způsobují v závislosti na dávce významnou anterográdní ztrátu paměti. Tato léčiva mohou významně zhoršovat schopnost učení se novým informacím, zvláště takovým, které vyžadují usilovné kognitivní pochody.

Sedativa-hypnotika jsou nejčastějším typem farmak používaných pro vyvolání záměrné intoxikace. Zčásti je to pro jejich snadnou dostupnost, neboť jsou velmi často předepisovanými léky (Katzung, 1994).

Při chronickém podávání sedativ-hypnotik, zvláště při zvyšujících se dávkách, se vyvine stav fyzické závislosti. Může nastat nezávisle na stupni závislosti k jiným skupinám léčiv včetně opiátů, a proto náhlé odnětí sedativ-hypnotik může mít u závislého jedince velmi vážné a život ohrožující projevy. Abstinenční příznaky postupují od neklidu, úzkosti, slabosti a ortostatické hypotenze k hyperreflexii a k celkovým křečím.

Z hlediska postupného zavádění do praxe dnes třídíme hypnotika na I. generaci (barbituráty, meprobamát, glutethimid), II. generaci (benzodiazepiny: z nich sem patří např. nitrazepam, flunitrazepam, diazepam, oxazepam, triazolam, flurazepam a midazolam) a III. generaci (zopiclon, zaleplon a zolpidem). Od první do třetí generace roste selektivita účinku na specifická místa GABA-receptorového komplexu zároveň se selektivitou účinku klinického, klesá toxicita a riziko interakcí s jinými léčivy, snižuje se přetrvávající ospalost ráno po probuzení a přetrvávající tlumivý účinek na psychomotorické funkce (Katzung, 1994).

4.3. LÉKOVÉ INTERAKCE

Nejčastějšími interakcemi sedativ – hypnotik jsou interakce s jinými léčivy tlumícími CNS, se kterými dochází k aditivnímu působení. Tyto interakce jsou někdy terapeuticky užitečné při premedikaci nebo v anestetické kombinaci. Mohou však způsobit vážné nežádoucí účinky, včetně zvýšeného útlumu při současném požití několika látek. Nápadné aditivní účinky lze předvídat při požití alkoholických nápojů, opioidních analgetik, protikřečových látek, fenothiazinu nebo jiných sedativ – hypnotik. Méně nápadné, ale stejně důležité, je stupňování útlumu CNS při interakci s různými antihistaminiky, antihypertenzivy a tricyklickými antidepresivy.

K interakcím může docházet na základě změn aktivity jaterních enzymatických systémů metabolizující léčiva, zvláště po trvalém užívání barbiturátů.

Prokázalo se, že barbituráty u lidí zvyšují metabolické odbourávání dikumarolu, fenytoinu, digitalisových derivátů a griseofulvinu. Tyto účinky mohou způsobit snížení terapeutické odpovědi na uvedená léčiva (Katzung, 1994).

Rozdělení: Hypnotika dělíme podle chemické struktury na:

- a. I. generace - barbiturátová
- nebarbiturátová
- b. II. generace - benzodiazepinová
- c. hypnotika III. generace
- d. ostatní
(Švestka, 1995)

Na této stránce budou zmíněny v krátkosti nebarbiturátová hypnotika. O dalších preparátech se zmiňují následující kapitoly.

Nebarbiturátová hypnotika

Z této skupiny byly u nás distribuovány tři chemicky rozdílné preparáty: glutethimid, metachon a klomethiazol. Všechny byly uvedeny na trh proto, že neměly zanechávat žádné nepříjemné pospánkové obtíže, neměly vyvolávat závislost a měly být méně toxické. Tato hypnotika nesplnila očekávání, neboť riziko vzniku závislosti zůstalo vysoké, intoxikace jimi jsou závažné a v případě glutethimidu jsou zatíženy stejnou, ne - li větší letalitou než barbituráty. Svůj význam si uchoval jen klomethiazol v léčbě alkoholového abstinčního syndromu.

Klomethiazol (*klomethiazolum, Heminevrin cps.*) zesiluje GABA - ergní transmissi mechanismem, který se částečně liší od barbiturátů a benzodiazepinu. Klomethiazol je hypnotikem a antikonvulzivem, které je nejčastěji používáno v léčbě abstinčních syndromů při chronickém stylismu pro svůj rychlý pacifikující účinek, zvláště při parenterálním podání a pro krátký poločas odbourávání kolem 3 – 4 hodin. U starých osob může být vylučovací poločas prodloužen na 8 hodin a u alkoholiků s jaterní cirhózou až na 9 hodin. Klomethiazol se méně často používá jako hypnotikum zvláště u geriatrických nemocných, aniž způsobuje ranní kocovinu, a dále u agitovanosti a neklidu v gerontopsychiatrii. Riziku vzniku závislosti je poměrně vysoké (Švestka, 2005).

5. BARBITURÁTY

5.1. MECHANISMUS ÚČINKU

Nejznámějšími hypnotiky jsou barbituráty, které jsou kondenzačními produkty močoviny a kyseliny malonové. Charakter jejich substituce, především na C-5 určuje základní farmakologické účinky dané látky. Hlavní rozdíly jsou v biotransformaci látek, která pak určuje délku působení daného derivátu. Důležité je zmínit se o protikřečových vlastnostech všech derivátů, které mají fenylovou skupinu v molekule (Antiepileptika), a o látkách, které mají na C-2 síru místo kyslíku. Tyto látky, jako např. thiopental, se používají jako celková intravenózní anestetika.

Mechanismus účinku barbiturátů lze také částečně vysvětlit působením na receptorový komplex Cl⁻ kanálu, který je stimulován GABA (kyselina γ -aminomáselná). Jde však o ovlivnění jiného receptorového místa, než na které působí benzodiazepiny.

Barbituráty v závislosti na dávce vedou postupně od sedace, přes navození spánku k úplnému utlumení CNS, který je charakteristický pro celkovou anestezii. Při ještě vyšších dávkách tlumí životně důležitá centra v prodloužené míše. Protože neexistuje specifický kompetitivní antagonist účinku barbiturátů, je jejich předávkování velmi nebezpečné (Hynie, 1995).

5.2. FARMAKOKINETIKA

Barbituráty lze dělit podle délky působení na dlouze, středně dlouze a krátce působící. Dlouhodobě působící mají poměrně malou lipofilii, dlouhý poločas eliminace a např. 70% fenobarbitalu je vyloučeno v nezměněné podobě. Středně dlouze působící látky jsou lipofilnější, jsou více metabolizovány v játrech a navozují středně dlouhý spánek. Krátce působící látky jsou velmi lipofilní, jsou silně metabolizovány v játrech a vylučují se jako metabolity (Hynie, 1995).

Přehled základních barbiturátových hypnotik

Skupina (nástup účinku v min., délka účinku v hod.)	Látka	Dávka p.o. (g)
Dlouhodobě účinná: (45min., 8 – 10 hod)	Barbital Fenobarbital	0,1 – 0,2
Střednědlouze účinná: (30 min., 6 – 8 hod)	Amobarbital Cyklobarbital	0,1 – 0,2 0,1 – 0,2
Krátce účinná: (15 min., 2 – 4 hod)	Pentobarbital Hexobarbital	0,1 – 0,2 0,2 – 0,5

5.3. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, INTOXIKACE

Léková závislost může vzniknout na kteroukoliv hypnosedativní látku. Přesto však jsou mezi jednotlivými skupinami značné rozdíly. Léková závislost vzniká častěji na barbituráty než na benzodiazepiny. Mezi závažné účinky patří deprese dechového centra, alergie (zvláště kožní vyrážky), hepatitida, cholestáza a fotosenzitivita. Dále byly popsány exfoliativní dermatitida, deficit folátoreduktázy. Pro silně alkalickou povahu látky často dochází po s.c. injekcích barbiturátů k tkáňové nekróze. Nitrožilní podání je též nevhodné pro závažné nežádoucí účinky, s výjimkou použití vhodných barbiturátových přípravků k navození celkové anestezie. Předávkování barbituráty vede k hlubokému spánku, narkóze a kómatu, při kterém dochází k úmrtí poškozením dechového a kardiovaskulárního centra. Oproti benzodiazepinům není na účinky barbiturátů specifický antagonist.

6. BENZODIAZEPINY

6.1. MECHANISMUS ÚČINKU

Benzodiazepiny ovlivňují afektivní reakci na vnější podněty, zvláště vyvolávají lhostejnost vůči dojmům navozujícím strach (**anxiolytický efekt**). Benzodiazepiny uklidňují (**sedativní efekt**), potlačují sklony ke křečím (**antikonvulzivní účinek**) a snižují tonus kosterního svalstva (**myotonolitický efekt**). Všechny tyto účinky benzodiazepinů vyplývají z jejich zesilujícího účinku na inhibiční neurony v mozku a míše. Je to důsledek jejich interakce se specifickými vazebnými místy, „benzodiazepinovými receptory“, které jsou součástí GABA_A-receptoru, což je ligandem řízený iontový kanál. Inhibiční mediátor GABA (γ-aminomáselná kyselina) otevírá chloridové kanály: prostupnost membrány nervového vlákna pro chloridy vzrůstá, čímž se oslabují reakce na depolarizující podněty. Benzodiazepiny zvyšují afinitu GABA ke svým receptorům; při stejné koncentraci GABA se jí více váže na receptor a její efekt je zesílen. Dráždivost buňky je snížena (Lüllmann, 1994).

Tento účinek benzodiazepinů se terapeuticky využívá u neuróz z strachu, u fobií a depresí vyvolaných strachem. Benzodiazepiny však neřeší žádné problémy, zmírňují pouze reakce na ně a usnadňují potřebnou psychoterapii. Dále jsou indikovány k potlačování stimulace srdeční činnosti vyvolané strachem při infarktu myokardu, k odstranění poruch spánku, k předoperační přípravě, k léčení záchvatů křečí nebo ke snížení tonu kosterního svalstva (myotonolýza u spastických stavů).

GABA-ergní synapse se vyskytují pouze v CNS a benzodiazepiny ovlivňují jen ty jeho funkce, které na GABA-ergních synapsích závisí. K nim *nepatří* např. centra regulující krevní tlak, srdeční frekvenci a tělesnou teplotu. Terapeutická šíře, tedy rozdíl mezi dávkou vyvolávající žádoucí účinky a dávkou toxickou (vyvolávající depresi dechu) je u benzodiazepinů >100 a přesahuje tak více než desetinásobně terapeutickou šíři barbiturátů a jejich sedativ. Při intoxikaci je k dispozici specifické antidotum.

Pod vlivem benzodiazepinů jsou reakce na vnější podněty opožděné a neadekvátní (např. při řízení motorového vozidla).

I při dobré akutní snášenlivosti benzodiazepinů je však třeba nezapomínat na možnost změn osobnosti (lhostejnost) a při dlouhodobém podávání i na možnost vzniku lékové závislosti. Tato závislost souvisí pravděpodobně s návykem a po vysazení se projevují abstinenční příznaky - neklid a strach. Tyto příznaky pak zase podporují další používání benzodiazepinů.

Antagonisté benzodiazepinů, např. *flumazenil*, mají afinitu k benzodiazepinovým receptorům, obsazují je, ale nemění funkci GABA-receptorů. Flumazenil se používá jako antidotum při předávkování benzodiazepiny nebo k probuzení po operaci, při které byly u pacienta použity benzodiazepiny.

Zatímco benzodiazepiny, jako agonisté na benzodiazepinových receptorech, nepřímo zvyšují prostupnost membrány pro Cl^- , ovlivňují inverzní agonisté tuto funkci opačně. Vyvolávají silný neklid, strach a záchvaty křečí. Pro tyto látky nejsou žádné indikace (Lüllmann, 1994).

6.2. FARMAKOKINETIKA

Všechny benzodiazepiny působí prostřednictvím benzodiazepinových receptorů. Výběr léčiva pro různé indikace závisí na rychlosti nástupu účinku, na intenzitě a délce trvání účinku a tím i na fyzikálně - chemických a farmakokinetických vlastnostech látky. Jednotlivé benzodiazepiny přetrvávají v organismu různě dlouho, eliminují se převážně biotransformací. Inaktivace probíhá buď jednostupňově, jedinou chemickou reakcí, anebo stupňovitě, několika reakcemi (např. u diazepamu), než vznikne interaktivní produkt metabolismu, který se vyloučí ledvinami. Poněvadž některé meziproducty jsou farmakologicky účinné a některé se vylučují podstatně pomaleji než výchozí látka, mohou se při pravidelném užívání kumulovat a výrazně spoluúčtovat konečný účinek.

Benzodiazepiny jsou téměř kompletně absorbovány z GIT, i když některé látky mohou být absorbovány až jako aktivní metabolity. Vrcholu hladin je dosaženo za půl až 8 hodin podle typu použité látky. Pro hypnotické účinky jsou vhodné látky, které jsou rychleji absorbovány. Benzodiazepiny se intenzivně váží na plazmatické proteiny. U alprazolamu je ve formě vázané okolo 70% zatímco u diazepamu je navázáno 99%. Vylučování benzodiazepinu probíhá převážně močí ve formě metabolitu podaných látek. V játrech nastává dealkylace a hydroxylace, což umožňuje konjugaci s kyselinou glukuronovou.

Triazolam, oxazepam a lorazepam jsou relativně rychle eliminovány. Mají malý distribuční objem a velké vylučování ledvinami. Ty látky, které nevedou k vytvoření dlouho přetrvávajících metabolitů a kumulací, jsou vhodné při poruchách spánku a k navození celkové anestezie v kombinaci s jinými látkami. Druhou skupinu tvoří diazepam, chlordiazepoxid, klorazepát, které mají dlouhý poločas nebo z nich vznikají dlouho přetrvávající aktivní metabolity. Tyto látky se především používají k léčbě strachu a k odstraňování křečí.

6.3. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, INTOXIKACE

Benzodiazepiny patří mezi relativně bezpečné látky, u nichž závažné nežádoucí účinky vznikají jen vzácně, a to až po velmi vysokých dávkách. Oproti barbiturátům vyvolávají benzodiazepiny menší množství nežádoucích účinků, které mají navíc menší intenzitu. Z nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytují závratě, pocit prázdné hlavy, bolesti hlavy, zmatenost, deprese, patlavá řeč, změny libida, ataxie, tremor, zamlžené vidění, retence moči, inkontinence, gastrointestinální poruchy, změny v salivaci. Benzodiazepiny mohou vést k anterográdní amnézii nebo ke vzniku paradoxní excitace (Hynie, 1995).

Akutní předávkování se projevuje následujícími symptomy:

- ospalost a apaticko - abulický projev
- anterográdní anamnéze
- zpomalení psychomotorického tempa
- svalová slabost
- diplopie
- dysartrie a ataxie
- závratě, nauzea a bolesti hlavy

Při předávkování benzodiazepiny chybí popisy smrtelného průběhu. Nebezpečné mohou být zejména smíšené intoxikace s alkoholem nebo s antidepresivy. Vedle symptomatické terapie lze k léčení poruchy vědomí použít kompetitivního antagonistu – flumazenil (Anexate, amp.).

Chronické užívání benzodiazepinu může vést k následujícím symptomům:

- dysforickodepresivní rozlady
- zapomnětlivost a snížení mentálního výkonu
- extrémní svalová slabost se ztrátou reflexů
- ztráta chuti k jídlu

Po vyšších dávkách benzodiazepinů jsou popsány paradoxní jevy:

- agitovanost
- euforická nálada
- podrážděnost
- nespavost

Paradoxní jevy se objevují poměrně často v noci u starších pacientů s organicky postiženým CNS, mohou probíhat jako stav zmatenosti s následnou amnézií.

Závislost na benzodiazepinech.

Benzodiazepiny jsou poměrně často – jak pro jejich vysokou účinnost, tak pro jejich dobrou snášenlivost a vysoké rozšíření deprese a úzkosti v běžné populaci – podávány po mnoho měsíců až let. Vedle projevu předávkování, ať náhodného nebo v sebevražedném úmyslu, se u nich setkáme i se závislostí a odvykacími stavy.

Rizikem rozvoje závislosti je podávání krátkodobých účinných benzodiazepinů, především alprazolamu (*Neurol, tbl., Xanax, tbl.*) a podávání benzodiazepinu déle než čtyři měsíce. Míra rizika je hodnocena protichůdně, v zásadě se hodnotí nízko, ale často se poukazuje na velké rozšíření proskripce těchto léků, které i nízká relativní čísla promění na vysoká čísla absolutní. Preventivně je zapotřebí dbát na přísné stanovení indikací s tím, že není - li možno terapii ukončit do 4 – 6 týdnů, měl by být pacient odeslán k psychiatrovi. Vždy by měly být ordinovány nejnižší účinné dávky (např. 0,5 mg. alprazolamu nebo 2,5 mg diazepamu denně). Proti všeobecnému doporučení, které říká, že po 4 – 6 týdnech má být léčení benzodiazepiny ukončeno, se v praxi ukazuje, že jsou klienti, kteří užívají s prospěchem benzodiazepiny po léta bez rozvoje tolerance a závislosti. Pokud se jim nedá pomoci antidepresivem, neuroleptikem, psychoterapií nebo režimovými opatřeními a pokud se neprojevuje poškození organismu dlouhodobou terapií, lze tuto indikaci tolerovat (Causa Subita 9/2005).

6.4. BENZODIAZEPINOVÁ ANXIOLYTIKA S PŘEVAŽUJÍCÍM HYPNOTICKÝM ÚČINKEM

Benzodiazepinová anxiolytika, u nichž převažuje hypnotické působení nad anxiolytickým, navozují spánek, avšak nikoliv fyziologicky. Rozpětí terapeutické a toxické dávky je vysoké, takže jde o relativně bezpečné preparáty i při předávkování. Neindukují jaterní enzymy a většinou neztrácejí v čase na svém účinku. Riziko vzniku závislosti je relativně malé. Spánek, navozený benzodiazepinovými hypnotiky, má tyto charakteristiky:

1. spánková latence se zkracuje,
2. snižuje se počet nočních probouzení,
3. snižuje se čas strávený bděním,
4. zvyšuje se celková délka spánku, výlučně zvýšením 2. stádia NREM,
5. je redukováno 3. a 4. stádium NREM spánku,
6. dochází k lehkému a střednímu potlačení REM spánku,
7. zlepšuje se subjektivní kvalita spánku.

Po jejich náhlém vysazení po dlouhodobějším podávání může dojít k opětovnému přechodnému objevení se insomnie. Potencují účinek alkoholu.

Tyto preparáty lze používat jako anxiolytika, neboť neztratily své anxiolytické působení, a dále účinkují antikonvulzivně a myorelaxačně.

Nežádoucí účinky

S používáním benzodiazepinových hypnotik jsou spojeny i nežádoucí účinky. Z nich nejzávažnější jsou:

1. reziduální příznaky po ránu
2. poteciace s jinými útlumovými látkami
3. abstinční syndrom po vysazení při dlouhodobém podávání
4. riziko vzniku závislosti
5. anterográdní amnézie
6. paradoxní uvolnění afektu vzteku
7. po vysazení "rebound" insomnie

6.5. ROZDĚLENÍ BENZODIAZEPINOVÝCH HYPNOTIK PODLE DÉLKY JEJICH PŮSOBENÍ DO 4 SKUPIN

1. krátce působící
2. středně dlouho působící
3. dlouhodobě působící
4. perzistentně působící

ad. 1 krátce působící benzodiazepinová hypnotika nepůsobí déle než 6 hodin po poslední dávce, a proto se v organismu nekumulují. Náleží mezi ně triazolam a midazolam.

Triazolam (*triazolamum, Halcion, tbl.*) je charakterizován vylučovacím poločasem okolo 3 hodin. Jde o hypnotikum účinné v dávce 0,125 mg na noc a délka podávání nemá přesáhnout tři týdny. Triazolam je zásahem do GABA – ergního systému CNS, který reguluje 24 hodinový cirkadiánní rytmus, bdění a spánku, schopen upravovat spánkové poruchy při změnách tohoto rytmu. V posledním období byly po něm popsány poruchy všípivosti paměti a zmatenost v kombinaci s alkoholem. Experti v FDA (Food and Drug Administration) totiž zjistili, že při analýze násilných trestných činů spáchaných pod vlivem drog se triazolam umístil na prvním místě. Proto v některých evropských státech i v ČR byl stažen z trhu.

Midazolam (*midazolamum, Dormicum, tbl., amp.*) má vylučovací poločas kolem dvou hodin. V dávce 7,5 - 15 mg. Je indikován především u ztíženého usínání a vzhledem ke svému krátkodobému působení může být požit i pozdě v noci. Pacient nemá šest hodin po perorálním použití řídit motorová vozidla či obsluhovat složité stroje. Midazolam způsobuje anterográdní amnézii častěji než diazepam, zvláště po intravenózním podání, čehož se hodně využívá při kardioverzích a malých, ale nepříjemných chirurgických výkonech.

ad. 2 středně dlouho účinkující benzodiazepinová hypnotika působí kolem 8 až 10 hodin se zanedbatelnou kumulací organismu při jediném večerním podání. Účinkují velmi rychle vzhledem k velmi rychlé absorpci a průniku hematoencefalickou bariérou. Patří sem flunitrazepam, alprazolam.

Flunitrazepam (*flunitrazepamum, Rohypnol, tbl.*). Se vyznačuje rychlým nástupem účinku a poté rychlým poklesem sérových koncentrací jen v prvních hodinách po požití, protože jeho vylučovací poločas činí asi 20 hodin. V dávce 0,5 - 1 mg na noc nezanechává ráno žádné nežádoucí reziduální příznaky a kumulace v organismu není klinickým problémem.

Alprazolam (*alprazolamum, Neuro, tbl., Xanax, tbl.*) se vyznačují nejen anxiolytickým, ale iantidepressním efektem a vysokou miligramovou účinností. Má schopnost příznivě terapeuticky ovlivňovat i záchvatovité stavy panických úzkostí při panických poruchách. V indikaci panické poruchy je nutno podávat vyšší denní dávky a dlouhodobě 6 – 12 měsíců. (alprazolam 4 – 6 mg).

ad. 3 dlouhodobě účinkující benzodiazepinová hypnotika se vyznačují reziduálními nežádoucími účinky ráno a v kumulaci organismu. Patří sem nitrazepam, který není již v ČR registrován a flunitrazepam v dávkách vyšších než 1 mg.

Vzhledem k vysoké kumulaci flunitrazepamu v organismu a následných nežádoucích účincích a přes skutečnost, že byl flunitrazepam vázán na recept s modrým pruhem, není již v ČR registrován.

ad. 4 perzistentně působící anxiolytika s hypnotickým účinkem

Diazepam (*diazepamum, Diazepam, tbl., Apaurin, amp.*). Je odbouráván na biologicky aktivní metabolit desmetyldiazepam s vylučovacím poločasem kolem 50 hodin. Proto dochází k jeho postupné kumulaci v organismu. Indikací diazepamů jsou jak insomnie tak anxióza přes den. Anxiolyticky působí např. p. o. dávky 2 x denně 5 mg.

Chlordiazepoxid (*chlordiazepoxidum, Elenium, tbl., Defobin, tbl.*) je prvním benzodiazepinem, který byl v roce 1960 uveden na trh. Odbourává se pomalu přes nordiazepam, a proto jeho indikacemi jsou stavy anxiózy, při nichž vítáme prodloužené anxiolytické působení, které je slabší než u diazepamů. Není vhodný u nemocných staršího věku a s jaterními chorobami. Denní dávka činí 20 – 50 mg (Švestka, 1995).

6.6. SELEKTIVNÍ AGONISTÉ Ω_1 – BZD RECEPTORŮ

V poslední době bylo zavedeno několik nových hypnotik, které se strukturálně liší od benzodiazepinů. Některé z nich jsou dokonce výrobci označovány jako hypnotika třetí generace. O mechanismu jejich působení i farmakokinetických parametrech je zatím jen málo objektivních údajů (Hynie, 1995).

III. generace hypnotik je reprezentována zolpidemem, zopiclonem, zaleplonem a eszopiclonem, který není v EU registrován.

Jsou to látky nebenzodiazepinové chemické struktury. Selektivně obsazují Ω_1 – benzodiazepinový receptor, který je spojován s čistě hypnotickým působením. Zolpidem a zopiclon se považují za čisté atomisty omega receptoru. U zopiclonu byla shledána též další mírná aktivita jako o benzodiazepinů (zejména anxiolytická). Hypnotika III. generace představují z hlediska hypnotického efektu optimální léky – při podání zdravému člověku neovlivní strukturu spánku (Psychiatrie pro praxi, 6/2005).

Do této skupiny léků náleží především dva preparáty, a to zolpidem, patřící do chemické skupiny imidazopyridinů, a zopiclon, který je cyklopyrolonovým derivátem. Obě tyto látky působí agonisticky na $GABA_A$ – receptory, a to v jiném vazebném místě benzodiazepinového receptoru než benzodiazepinová hypnotika. Jejich účinek je možno antagonistovat flumazenilem.

Obě zmíněná hypnotika III. generace ovlivňují architekturu spánku fyziologičtějším způsobem a tedy příznivěji než benzodiazepiny. Stejně jako ony zkracují spánkovou latenci, snižují počet nočních probouzení, prodlužují celkovou dobu spánku a snižují probdělý čas v noci. Hypnotika III. generace nevyvolávají žádnou ranní "kocovinu" ani ospalost přes den. Na rozdíl od benzodiazepinů po jejich vysazení nevznikne žádná "rebound" insomnie ani abstinenční příznaky, dále nemají být zatíženy rizikem vzniku závislosti ani nemají vyvolávat další dny poruchy paměti. V prvních dvou hodinách po podání způsobují stejně jako benzodiazepiny anterográdní amnézii. Přitom jejich účinek je minimálně potencován alkoholem a nemají tlumit dýchací centrum, takže chronická respirační insuficience nemá být kontraindikací jejich použití (kontraindikací zůstává spánková apnoe u zolpidemu, nikoliv u zopiclonu).

Zolpidem (*zolpidemum, Stilnox, tbl., Hypnogen tbl., Eanox tbl.*) je imidazopyridinový derivát, který je také agonistou na benzodiazepinových receptorech. $T_{1/2}$ je 2, 4 h, 56 % se vylučuje močí v inaktivní formě, zbytek stolicí. Jako krátkodobé hypnotikum se podává dávka 10 - 20 mg. Nežádoucí účinky se vyskytují u méně než 5% léčených a jsou charakterizovány závratěmi, cefalgii, slabostí a zcela výjimečně určitou sedací přes den. V malých množstvích přechází do mateřského mléka.

Zopiclon (*zopiclone, Imovane, tbl.*) je cyklopyrolonový derivát, který má vlastnosti podobné jako krátce působící benzodiazepinová hypnotika. Také nežádoucí účinky jsou podobné (navíc se vyskytuje kovová pachuť v ústech a mírné zažívací obtíže). Pokud podávání hypnotika nepřekročilo 4 týdny, nebyl pozorován vznik lékové závislosti. Podává se dávka 7,5 - 15,0 mg.

Zaleplon (*zaleplonum*, *Sonata*, *tbl.*) byl uveden do praxe v druhé polovině devadesátých let a od zolpidemu a zopiclenu se liší hlavně velmi krátkým účinkem. Je nejselektivnějším hypnotikem. Patří mezi pyrazolopyrimidiny. Zaleplon se po perorálním podání rychle absorbuje, maximální plazmatické hladiny dosahuje za hodinu po podání. Eliminační poločas je 1 hodina a jeho plazmatická hladina vymizí za 6 hodin. Vzhledem ke krátkému poločasu neovlivňuje paměť a psychomotorický výkon již za dvě hodiny od podání (Psychiatrie pro praxi, 6/2005).

6.7. HYPNOTIKA A SEDATIVA ROSTLINNÉHO PŮVODU

Rostlinné drogy jsou dosud oblíbenými sedativními léky, které mohou mít i určité hypnotické účinky. Jde především o látky, které mají jen malou toxicitu a nevzniká u nich návyk a léková závislost. Při současných názorech na nespavost lze tyto látky použít k navození návyků, které umožní fyziologický spánek.

Sedativní účinky se přisuzují extraktům z kozlíku lékařského (*Valeriana officinalis*), chmelu (*Humulus lupulus*), hlohu trnitého (*Crataegus oxyacantha*) a mučenky (*Passiflora incarnata*). Příkladem přípravků s některou uvedenou, ale i neuvedenou látkou nebo jejich směsí jsou *Valofyt*, *čaj*, *Novo-Passit*, *sol. aj.*

Pokud pacient vyžaduje opravdové zklidnění, používají se především anxiolytika a trankvilizéry. Jestliže pacient potřebuje spíše psychologický zásah, lze použít některé přípravky obsahující bróm (*calcium bromolactobionas*, *Calabron*, *amp.*) Pro přítomnost vápníkových iontů jsou použitelné i ke snížení cévní propustnosti u některých alergických projevů a některé směsi malých dávek barbiturátů s jinými látkami, především ovlivňujícími vegetativní nervový systém (*Bellaspon*, *dražé, tbl. aj.*) (*Katzung, 1994*).

7. PRAKTICKÁ ČÁST

7.1. METODIKA, TABULKY, GRAFY

V jedné ze soukromých lékáren na blanenském okrese byl sledován výdej 6 druhů léků s návykovým potenciálem. Léky byly vydávány na lékařský předpis v období leden – prosinec 2004.

Město, ve kterém se lékárna nachází, má 11 304 obyvatel a je zde 6 lékáren. Na jednu lékárnu připadá tedy 1884 obyvatel. Lékárna je součástí „*Domu Zdraví*“, ve kterém se nachází psychologická i psychiatrická ambulance. V blízkosti lékárny je též několik soukromých ordinací specialistů. V období leden – prosinec 2004 bylo expedováno na 42 125 receptů.

Analyzovány byly léky ze skupiny benzodiazepinů a selektivních agonistů Ω_1 – BZD receptorů. Jedná se o tyto léky – *ROHYPNOL* (*flunitrazepamum*), *DORMICUM* (*midazolamum*), *HYPNOGEN* (*zolpidemum*), *ZOPICLON* (*zopiclone*), *NEUROL* (*alprazolamum*), *DIAZEPAM* (*diazepamum*).

Pacienti byli rozděleni podle pohlaví a ročníku narození. Sledován byl počet balení v jednotlivých měsících roku, dále počet receptů v jednotlivých měsících roku a věkové rozpětí pacientů, kterým byl lék vydáván.

Neurol 0,25mg, 0,5mg, 1mg

Počet balení

Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	15	103	118
Únor	30	93	123
Březen	16	89	105
Duben	14	81	95
Květen	27	58	85
Červen	18	96	114
Červenec	11	71	82
Srpen	16	64	80
Září	13	50	63
Říjen	35	45	80
Listopad	21	81	102
Prosinec	19	57	76
Celkem	235	888	1123

Neurol 0,25mg, 0,5mg, 1mg

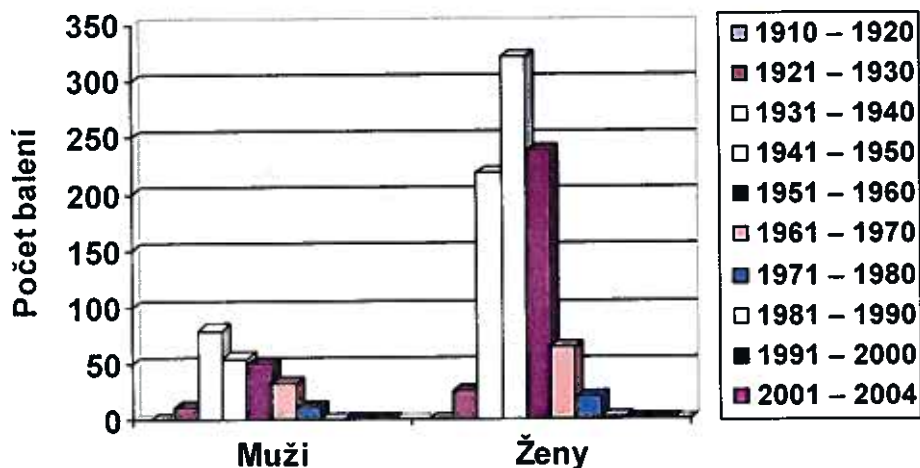
Ročníkové rozpětí	Muži	Ženy	Celkem
1910 – 1920	0	0	0
1921 – 1930	11	25	36
1931 – 1940	79	218	297
1941 – 1950	54	322	376
1951 – 1960	49	238	287
1961 – 1970	31	64	95
1971 – 1980	11	19	30
1981 – 1990	0	2	2
1991 – 2000	0	0	0
2001 – 2004	0	0	0
Celkem	235	888	1123

Neurol 0,25mg, 0,5mg, 1mg

Počet receptů

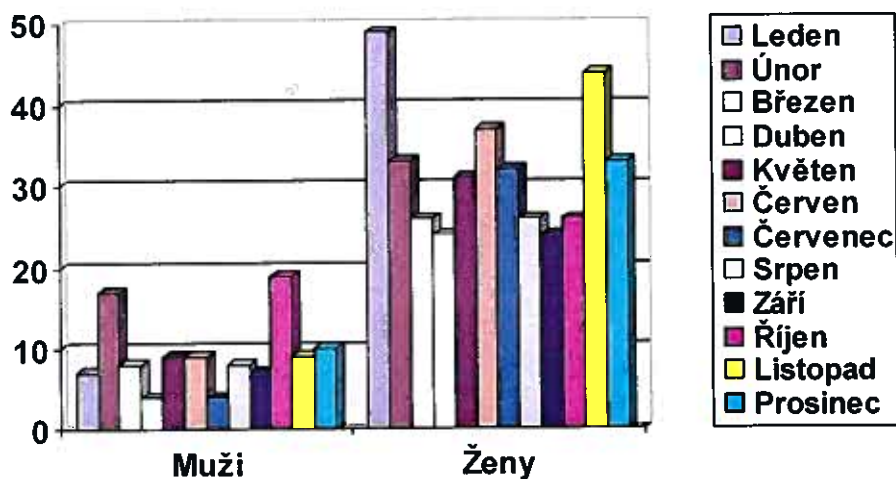
Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	7	49	56
Únor	17	33	50
Březen	8	26	34
Duben	4	24	28
Květen	9	31	40
Červen	9	37	46
Červenec	4	32	36
Srpen	8	26	34
Září	7	24	31
Říjen	19	26	45
Listopad	9	44	53
Prosinec	10	33	43
Celkem	111	385	496

POČET VYDANÝCH BALENÍ NEUROLU PODLE VĚKOVÉHO ROZSAHU



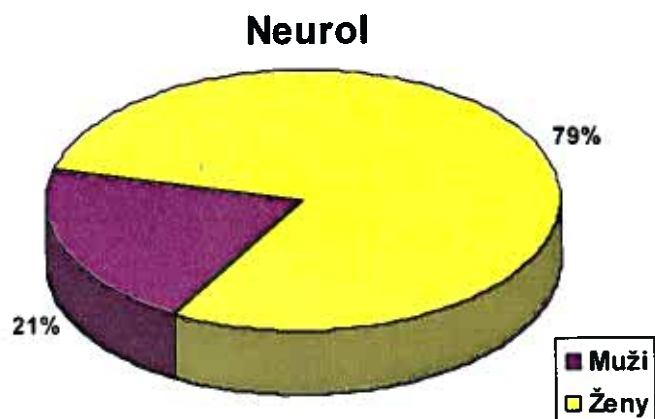
Největší spotřebu v rámci věku pacientů měla skupina ženy 1941 - 1950 a 1951 - 1960. Za rok 2004 bylo expedováno celkem 1123 balení Neurologu. U mužů převažuje výdej ročníku 1931 - 1940.

POČET RECEPTŮ NA NEUROL PODLE MĚSÍCŮ V ROCE 2004



V roce 2004 byl Neurolog napsán na 496 receptech. Muži činí 22% a ženy 78%.

**PROCENTUÁLNÍ VYJÁDŘENÍ POČTU VYDANÝCH BALENÍ
NEUROLU V ROCE 2004**



Za rok 2004 bylo expedováno 21% balení Neurolu mužům a 79% ženám.

Diazepam 5mg, 10mg

Počet balení

Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	8	19	27
Únor	19	19	38
Březen	15	26	41
Duben	21	41	62
Květen	11	32	43
Červen	9	31	40
Červenec	14	30	44
Srpen	7	18	25
Září	11	14	25
Říjen	5	18	23
Listopad	9	26	35
Prosinec	9	30	39
Celkem	138	304	442

Diazepam 5mg, 10mg

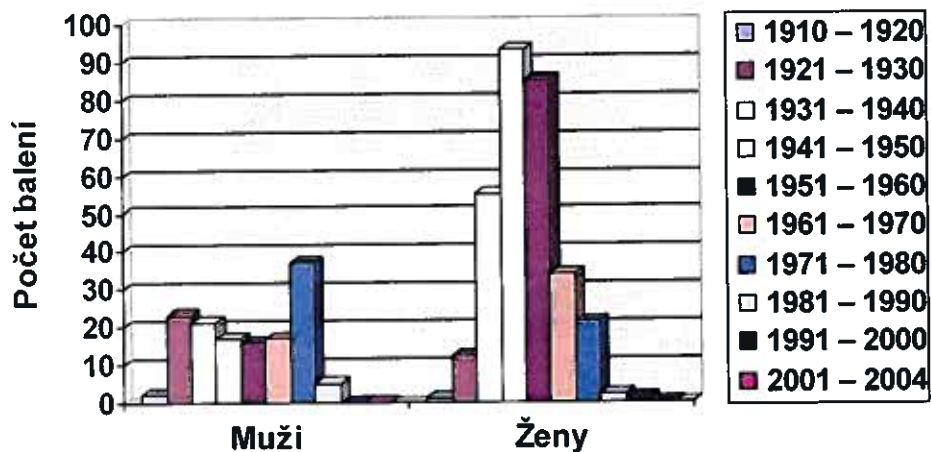
Ročníkové rozpětí	Muži	Ženy	Celkem
1910 – 1920	2	1	3
1921 – 1930	23	12	35
1931 – 1940	21	55	76
1941 – 1950	17	93	110
1951 – 1960	16	85	101
1961 – 1970	17	34	51
1971 – 1980	37	21	58
1981 – 1990	5	2	7
1991 – 2000	0	1	1
2001 – 2004	0	0	0
Celkem	138	304	442

Diazepam 5mg, 10mg

Počet receptů

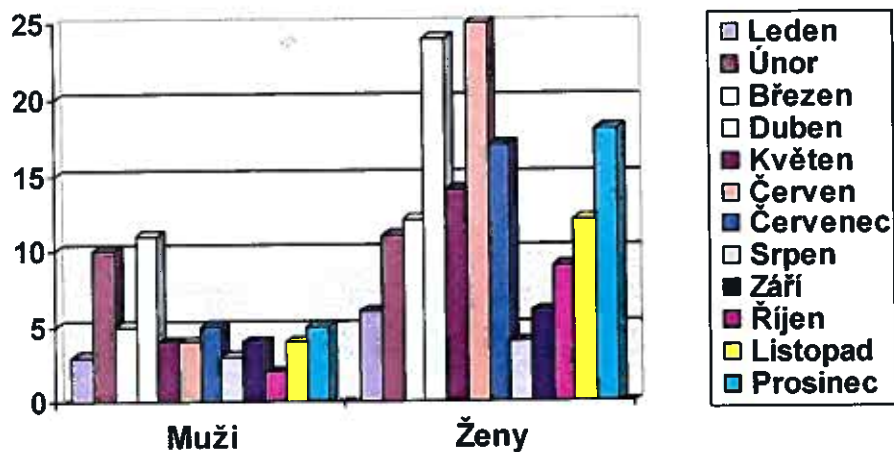
Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	3	6	9
Únor	10	11	21
Březen	5	12	17
Duben	11	24	35
Květen	4	14	18
Červen	4	25	29
Červenec	5	17	22
Srpen	3	4	7
Září	4	6	10
Říjen	2	9	11
Listopad	4	12	16
Prosinec	5	18	23
Celkem	60	158	218

POČET VYDANÝCH BALENÍ DIAZEPAMU PODLE VĚKOVÉHO ROZSAHU



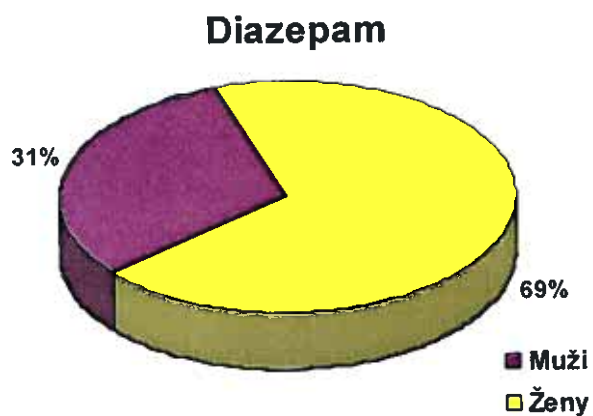
Největší spotřeba léku Diazepam převažovala u skupiny ženy 1941 - 1950. V roce 2004 bylo expedováno celkem na recept 442 balení.

POČET RECEPTŮ NA DIAZEPAM PODLE MĚSÍCŮ V ROCE 2004



V roce 2004 byl vydán lék Diazepam na 218 receptech. Muži činí 28% a ženy 72%.

PROCENTUÁLNÍ VYJÁDŘENÍ POČTU VYDANÝCH BALENÍ DIAZEPAMU ZA ROK 2004



Za rok 2004 bylo expedováno 69% ženám Diazepamu a 31% mužům.

Rohypnol

Počet balení

Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	4	3	7
Únor	4	3	7
Březen	3	4	7
Duben	6	3	9
Květen	10	8	18
Červen	15	4	19
Červenec	12	3	15
Srpen	10	2	12
Září	6	4	10
Říjen	5	1	6
Listopad	4	8	12
Prosinec	4	2	6
Celkem	83	45	128

Rohypnol

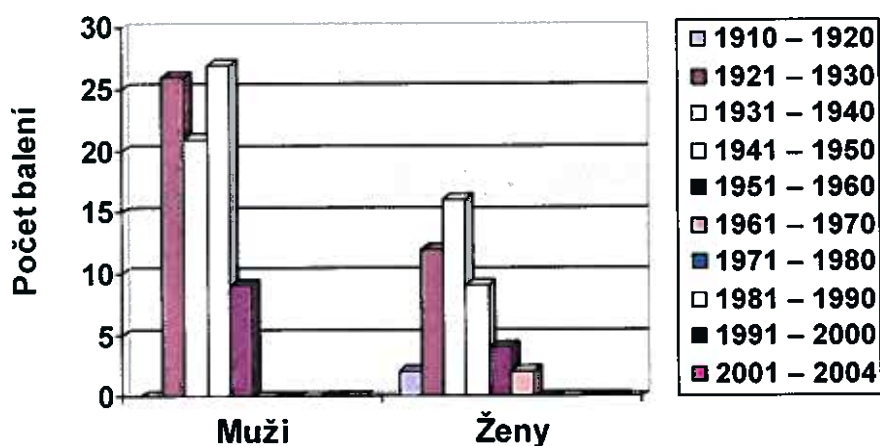
Ročníkové rozpětí	Muži	Ženy	Celkem
1910 – 1920	0	2	2
1921 – 1930	26	12	38
1931 – 1940	21	16	37
1941 – 1950	27	9	36
1951 – 1960	9	4	13
1961 – 1970	0	2	2
1971 – 1980	0	0	0
1981 – 1990	0	0	0
1991 – 2000	0	0	0
2001 – 2004	0	0	0
Celkem	83	45	128

Rohypnol

Počet receptů

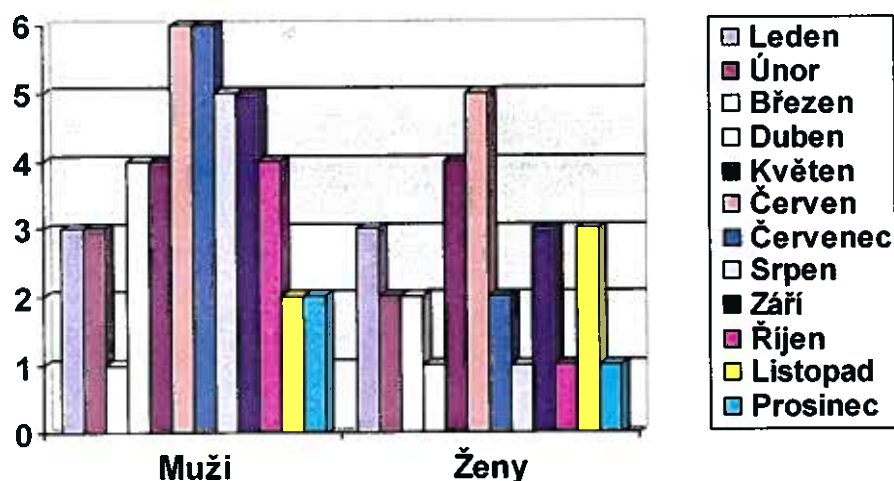
Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	3	3	6
Únor	3	2	5
Březen	1	2	3
Duben	4	1	5
Květen	4	4	8
Červen	6	5	11
Červenec	6	2	8
Srpen	5	1	6
Září	5	3	8
Říjen	4	1	5
Listopad	2	3	5
Prosinec	2	1	3
Celkem	45	28	73

POČET VYDANÝCH BALENÍ ROHYPNOLU PODLE VĚKOVÉHO ROZSAHU



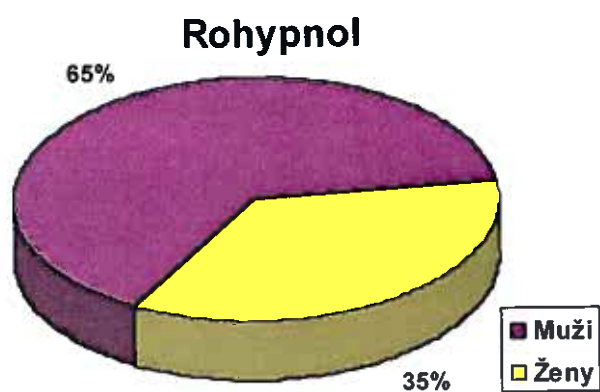
Graf ukazuje na evidentní spotřebu Rohypnolu staršími pacienty. Ženy i muži ve věku 61-80 jsou největšími spotřebiteli. Za rok 2004 bylo expedováno 128 balení Rohypnolu.

POČET RECEPTŮ NA ROHYPNOL PODLE MĚSÍCŮ V ROCE 2004



V roce 2004 byl Rohypnol napsán na 73 recepty. Muži činí 62% a ženy 38%.

PROCENTUÁLNÍ VYJÁDŘENÍ POČTU VYDANÝCH BALENÍ ROHYPNOLU ZA ROK 2004



Za rok 2004 bylo expedováno 65% balení Rohypnolu mužům a 35% ženám. I když jsou ženy všeobecně závislejší na návykových látkách, zde jednoznačně převažují muži.

Dormicum 7,5mg, 15mg

Počet balení

Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	3	3	6
Únor	5	1	6
Březen	3	2	5
Duben	4	1	5
Květen	5	1	6
Červen	4	0	4
Červenec	4	3	7
Srpen	1	4	5
Září	0	2	2
Říjen	2	4	6
Listopad	0	1	1
Prosinec	5	3	8
Celkem	36	25	61

Dormicum 7,5mg, 15mg

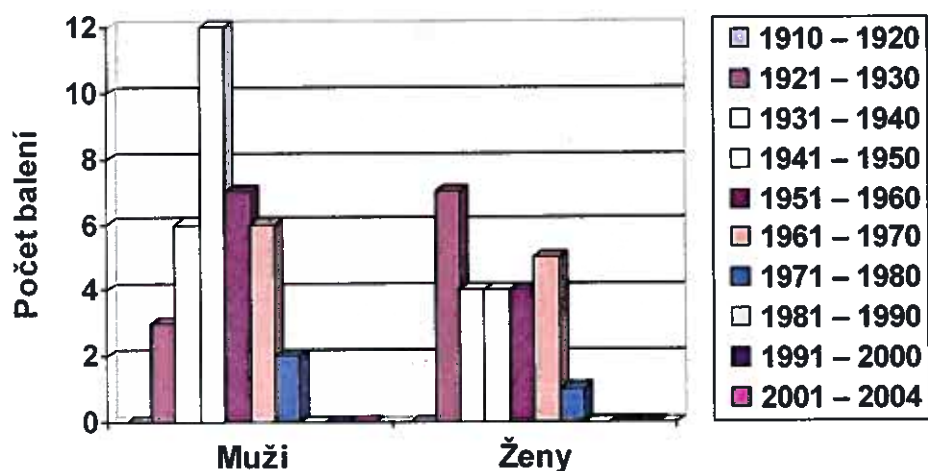
Ročníkové rozpětí	Muži	Ženy	Celkem
1910 – 1920	0	0	0
1921 – 1930	3	7	10
1931 – 1940	6	4	10
1941 – 1950	12	4	16
1951 – 1960	7	4	11
1961 – 1970	6	5	11
1971 – 1980	2	1	3
1981 – 1990	0	0	0
1991 – 2000	0	0	0
2001 – 2004	0	0	0
Celkem	36	25	61

Dormicum 7,5mg, 15mg

Počet receptů

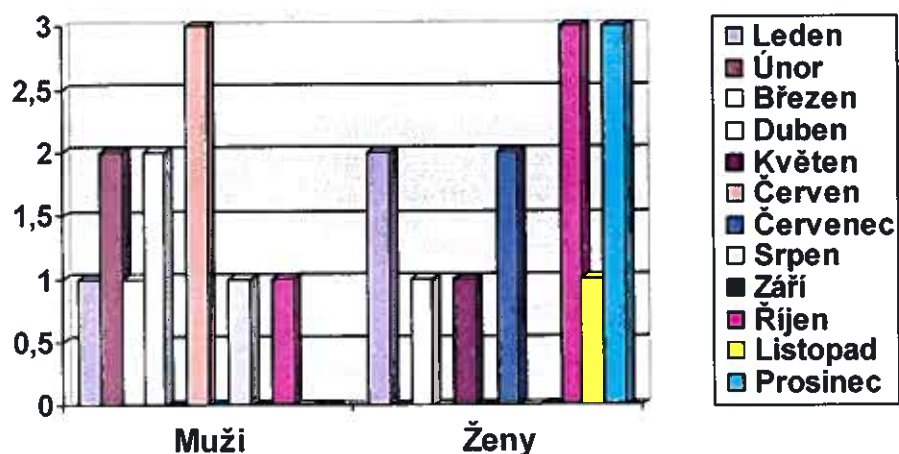
Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	1	2	3
Únor	2	0	2
Březen	1	1	2
Duben	2	0	2
Květen	0	1	1
Červen	3	0	3
Červenec	0	2	2
Srpen	1	0	1
Září	0	0	0
Říjen	1	3	4
Listopad	0	1	1
Prosinec	0	3	3
Celkem	11	13	24

POČET VYDANÝCH BALENÍ DORMICUM PODLE VĚKOVÉHO ROZSAHU



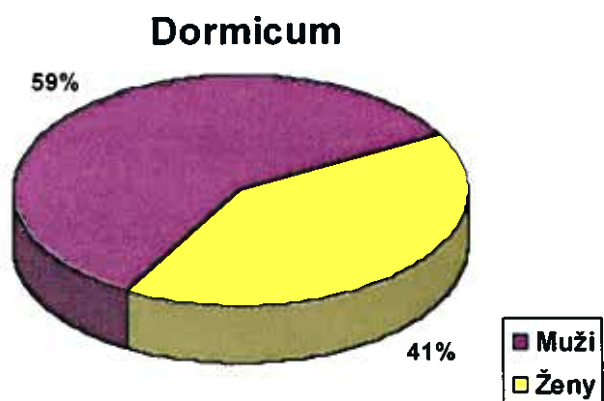
Největší spotřeba léku Dormicum převažovala u skupiny muži 1941 – 1950. V roce 2004 bylo expedováno celkem na recept 61 balení.

POČET RECEPTŮ NA DORMICUM PODLE MĚSÍCŮ V ROCE 2004



V roce 2004 byl vydán lék Dormicum na 24 receptech. Muži činí 46% a ženy 54%.

**PROCENTUÁLNÍ VYJÁDŘENÍ POČTU VYDANÝCH BALENÍ
DORMICUM ZA ROK 2004**



Za rok 2004 bylo expedováno 59% léku Dormicum mužům a 41% ženám.

Zopiclon

Počet balení

Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	7	9	16
Únor	1	2	3
Březen	3	7	10
Duben	3	3	6
Květen	6	5	11
Červen	2	5	7
Červenec	1	3	4
Srpen	4	2	6
Září	2	6	6
Říjen	6	3	9
Listopad	7	5	12
Prosinec	3	1	4
Celkem	45	51	96

Zopiclon

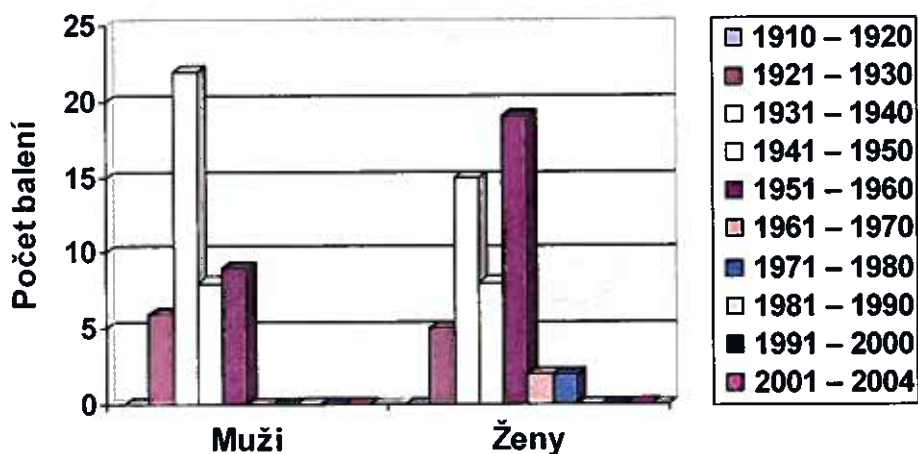
Ročníkové rozpětí	Muži	Ženy	Celkem
1910 – 1920	0	0	0
1921 – 1930	6	5	11
1931 – 1940	22	15	37
1941 – 1950	8	8	16
1951 – 1960	9	19	28
1961 – 1970	0	2	2
1971 – 1980	0	2	2
1981 – 1990	0	0	0
1991 – 2000	0	0	0
2001 – 2004	0	0	0
Celkem	45	51	96

Zopiclon

Počet receptů

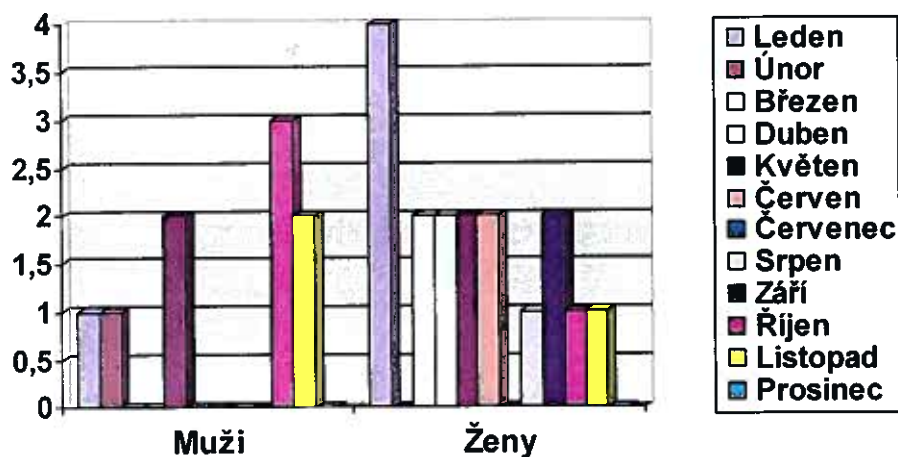
Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	1	4	5
Únor	1	0	1
Březen	0	2	2
Duben	0	2	2
Květen	2	2	4
Červen	0	2	2
Červenec	0	0	0
Srpen	0	1	1
Září	0	2	2
Říjen	3	1	4
Listopad	2	1	3
Prosinec	0	0	0
Celkem	9	17	26

POČET VYDANÝCH BALENÍ ZOPICLONU PODLE VĚKOVÉHO ROZSAHU



Největší spotřeba léku Zopiclon převažovala u skupiny muži 1931 – 1940 a ženy 1951 - 1960. V roce 2004 bylo expedováno celkem na recept 96 balení.

POČET RECEPTŮ NA ZOPICLON PODLE MĚSÍCŮ V ROCE 2004



V roce 2004 byl vydán lék Zopiclon na 26 receptech. Muži činí 35% a ženy 65%.

PROCENTUÁLNÍ VYJÁDŘENÍ POČTU VYDANÝCH BALENÍ ZOPICLONU ZA ROK 2004



Za rok 2004 bylo expedováno 53% Zopiclonu ženám a 47% mužům.

Hypnogen, Stilnox, Eanox

Počet balení

Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	25	69	94
Únor	29	50	79
Březen	25	45	70
Duben	26	53	79
Květen	10	59	69
Červen	36	53	89
Červenec	11	55	66
Srpen	13	48	61
Září	27	54	81
Říjen	29	60	89
Listopad	19	43	62
Prosinec	29	52	81
Celkem	279	641	920

Hypnogen, Stilnox, Eanox

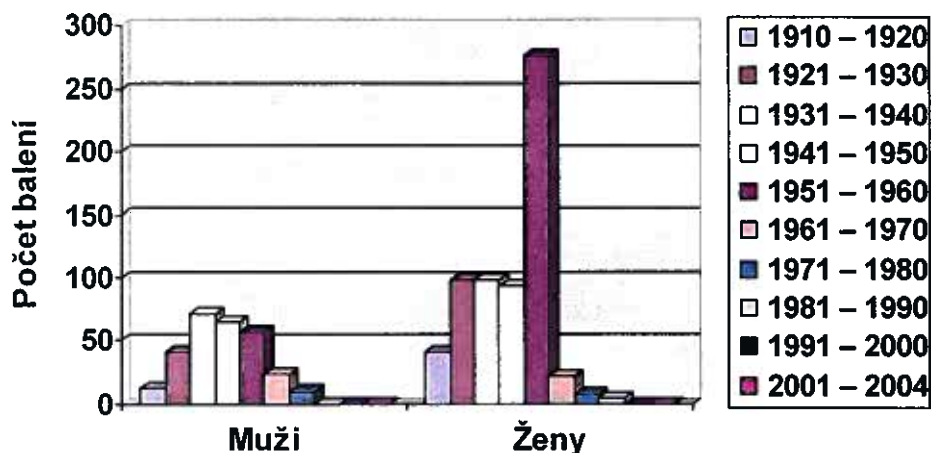
Ročníkové rozpětí	Muži	Ženy	Celkem
1910 – 1920	12	41	53
1921 – 1930	41	98	139
1931 – 1940	71	98	169
1941 – 1950	65	94	159
1951 – 1960	57	276	333
1961 – 1970	23	22	45
1971 – 1980	10	8	18
1981 – 1990	0	4	4
1991 – 2000	0	0	0
2001 – 2004	0	0	0
Celkem	279	641	920

Hypnogen, Stilnox, Eanox

Počet receptů

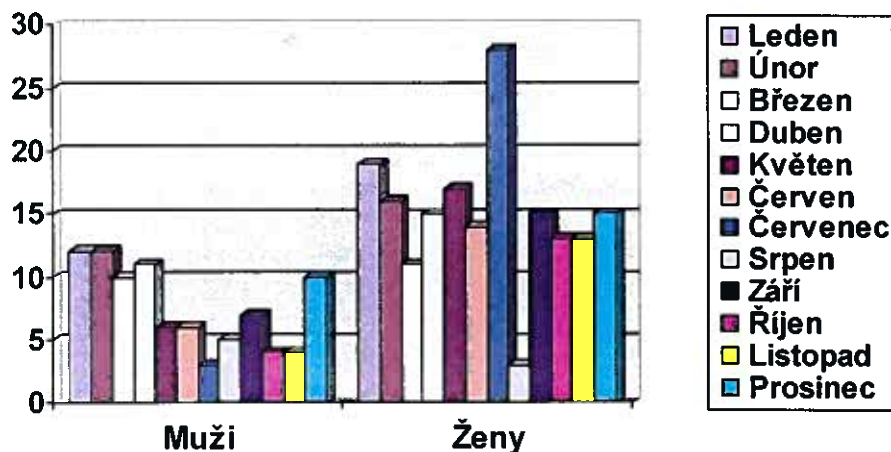
Měsíc/Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Leden	12	19	31
Únor	12	16	28
Březen	10	11	21
Duben	11	15	26
Květen	6	17	23
Červen	6	14	20
Červenec	3	28	31
Srpen	5	3	8
Září	7	15	22
Říjen	4	13	17
Listopad	4	13	17
Prosinec	10	15	25
Celkem	90	179	269

POČET VYDANÝCH BALENÍ HYPNOGENU, STILNOXU, EANOXU PODLE VĚKOVÉHO ROZSAHU



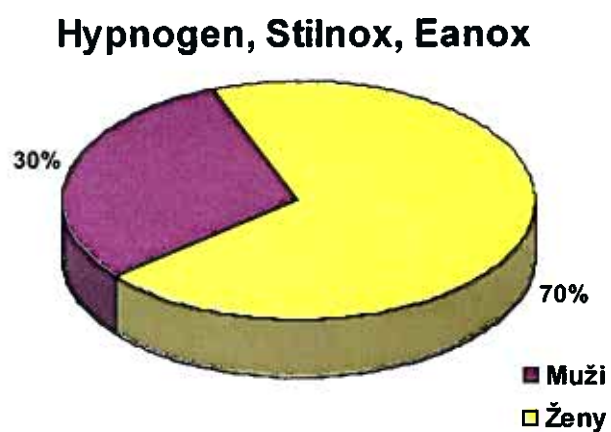
Největší spotřeba léku Hypnogen, Stilnox, Eanax převažovala u skupiny ženy 1951 - 1960. V roce 2004 bylo expedováno celkem na recept 920 balení.

POČET RECEPTŮ NA HYPNOGEN, STILNOX, EANOX PODLE MĚSÍCŮ V ROCE 2004



V roce 2004 byl vydán lék Hypnogen, Stilnox, Eanax na 269 receptech. Muži činí 33% a ženy 67%.

**PROCENTUÁLNÍ VYJÁDŘENÍ POČTU VYDANÝCH BALENÍ
HYPNOGENU, STILNOXU, EANOXU ZA ROK 2004**



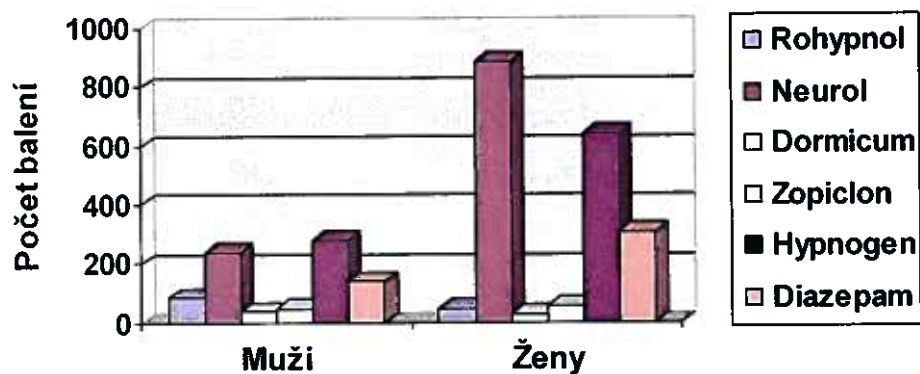
Za rok 2004 bylo expedováno 70% ženám Hypnogenu, Stilnoxu, Eanaxu a 30% mužům.

ZÁVĚREČNÉ SHRNU TÍ POČTU VYDANÝCH BALENÍ A POČTU RECEPTŮ SLEDOVANÝCH LÉKŮ ZA ROK 2004

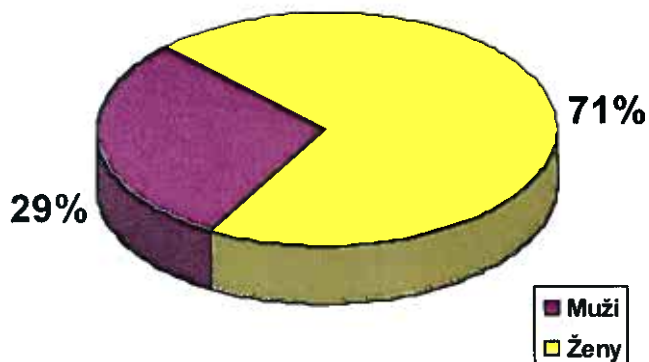
Počet vydaných balení

Lék/Pohlaví	Muži	Ženy
Rohypnol	83	45
Neurol	235	888
Dormicum	36	25
Zopiclon	45	51
Hypnogen	279	641
Diazepam	138	304
Celkem	816	1954

Počet vydaných balení celkem



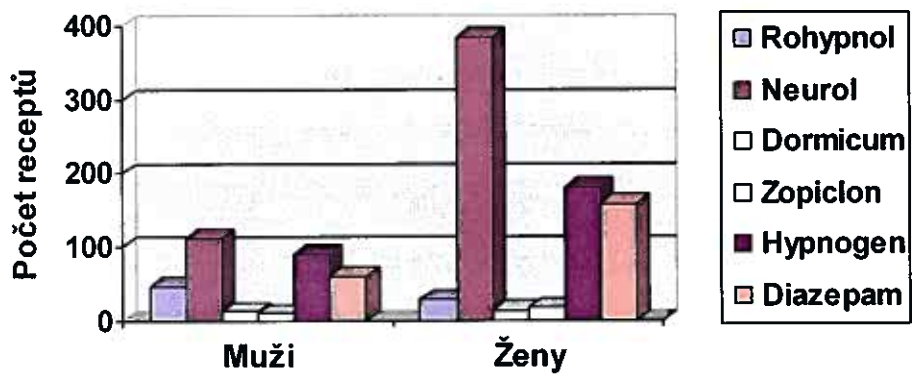
Procentuální vyjádření



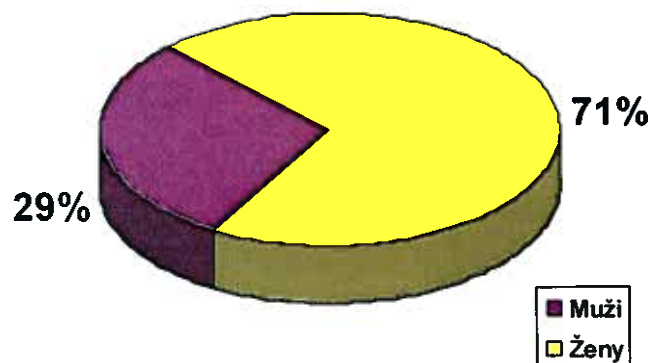
Počet vydaných receptů vzhledem k sledovaným lékům za rok 2004

Lék/Pohlaví	Muži	Ženy
Rohypnol	45	28
Neurol	111	385
Dormicum	11	13
Zopiclon	9	17
Hypnogen	90	179
Diazepam	60	158
Celkem	326	780

Počet vydaných receptů celkem



Procentuální vyjádření



8. DISKUSE

Spotřeba léků a jejich zneužívání

Lékové závislosti jsou problémem, kterému zatím není u nás věnována dostatečná pozornost, i když v poslední době se situace mění (např. Štika a spol., Kršiak a spol., v zahraničí např. Tisoňová a spol., Kuzminov, Kaij a spol., Kan a spol. a další).

Spotřeba léků je v ČR obecně vysoká. Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) léky předepsané lékařem v roce 2001 užívalo 41 % mužů a 48 % žen (bez antikoncepce), léky bez předpisu si kupuje 33 % mužů a 44 % žen. Obecně lze tedy říci, že ženy užívají léky častěji než muži. Pro dospělé je typická velká spotřeba léků proti bolestem, na uklidnění či na dobrý spánek. Ženy si častěji kupují léky proti bolesti a léků na spaní spotřebují dokonce třikrát více než muži. (Tomková, 2005)

Zneužívání hypnosedativ, zvláště benzodiazepinů

Benzodiazepiny (dále BZD) jsou nejvíce používanou a předepisovanou skupinou psychofarmak pro svou značně specifickou účinnost a relativní bezpečnost při předávkování. Z českých celostátních statistických údajů vyplývá, že nárůst spotřeby hypnosedativ od roku 1993 do roku 2000 byl velmi výrazný, přibližně trojnásobný. Odhaduje se, že ve vyspělých zemích je pravidelně užívá okolo 10% populace. V roce 2001 se z BZD na 22. místě mezi všemi předepisovanými umístil Neuro 0,25, na 38. místě Oxazepam. Z už citované statistiky v USA byl v r. 2004 alprazolam na 13. místě. (Tomková, 2005)

Benzodiazepiny byly třetí nejčastěji užívaným léčivem (22 %) ve Velké Británii v roce 2002, ať už jako hlavní látka nebo doplňková. Spotřeba v Evropě za tříleté období (1996 – 1998) byla 36 DDD/1000 obyvatel/den.

U nás i v USA byl nejčastěji předepisovaným benzodiazepinem právě alprazolam. Jak potvrzují některé studie, je tato látka z hlediska návykovosti nejvíce problematická, především z pohledu intenzity a trvání. Alprazolam zaujímá zvláštní místo mezi anxiolytiky, protože vykazuje i mírný agonistický účinek na serotoninových receptorech a je tedy účinný ve

vysokých dávkách i při terapii panické úzkostné poruchy a u depresí (2-6mg/denně). To by mohlo osvětlit jeho oblibu také v rámci nelegálního užívání. (Tomková, 2005)

Relativní dostupnost léků s návykovým potenciálem, zejména benzodiazepinů a analgetických kombinací, které patří celosvětově i u nás k nejčastěji předepisovaným, je zřejmě faktorem usnadňujícím jejich zneužití.

Nespavost patří mezi nejčastější onemocnění populací a zaujímá čelní místo v nákladech na zdravotní péči. Nejoblíbenější terapii na všech úrovních jsou hypnotika, nejuznávanější léčbou je kognitivně – behaviorální terapie (KBT). V ambulantních podmínkách byla provedena studie s cílem ověřit možnosti a efekt psychoterapie insomnie. Soubor tvořilo 39 pacientů, o kterých byla po vstupním vyšetření vyslovena suspekce na psychofyziologickou insomnií. U části pacientů bylo provedeno aktigrafické vyšetření k vyloučení diagnózy periodické pohyby končetinami (PLM). V následujících sezeních byla zahájena KBT, v případě potřeby byla zahájena terapie PLM. 8 pacientů se zúčastnilo pouze úvodního edukačního pohovoru, 22 pacientů pokračovalo v psychoterapii – 18 pacientů podstoupilo behaviorální terapii, 4 pacienti absolvovali i kognitivní terapii. 6 pacientům byla doporučena vzhledem ke složitosti jejich problému psychiatrická péče včetně KBT. U 2 pacientů byly diagnostikovány těžké PLM a po jejich léčbě došlo k výrazné úpravě stavu. U 1 pacienta bylo během dalších sezení vysloveno podezření na spánkovou apnuí. Byla doporučena léčba přetlakem v dýchacích cestách, po pravidelném užívání terapie nespavost ustoupila. Průměrný počet návštěv v poradně byl 4 chronická medikace byla zaznamenána u 33 pacientů.

Základem terapie insomnie je kvalitní anamnestický pohovor a dobrá diferenciální diagnostika. Z poměrně vysokého počtu pacientů, kteří podstoupili jen vstupní pohovor, vyplývá že základní informace o spánku (spánková edukace) může napomoci pacientům s méně závažnou poruchou k objasnění příčiny jejich problému dostatečným způsobem a další terapie není nutná.

Otázka chronické medikace není jednoznačná. V první řadě záleží na typu medikace. V neurologické praxi se setkáváme s jiným typem pacientů / spektrem medikace než praxí somnologa – psychiatra. Pacienti, kteří se obrátili na dané centrum, neužívali kombinaci hypnotik. Po vysvětlení (ne)účinku chronické medikace hypnotiky bylo doporučováno pomalé vysazování medikace s upozorněním na rebound fenomén. Pokud se tento postup pacientovi nedařilo dodržet, po vzájemné dohodě byla medikace ponechána s edukací, že

násilné vysazení by přineslo více nepohody pacientovi a přispělo by do kaskády udržujících faktorů insomnie. Antidepresivní terapie (mirtazapin, trazodon) u vybraných pacientů léčbu v hodně podpořila a urychlila. Při využití zklidňujícího účinku na psychiku se tato terapie jeví v kombinaci s psychoterapií jako velmi účinná.

V České republice nebyla problematice insomnie dosud věnována cílená a dlouhodobá pozornost v žádném zdravotnickém zařízení. KBT je velmi časově náročná, vyžaduje erudované terapeuty a nadprůměrnou spolupráci klienta – pacienta. Obecné zásady KBT, hlavně její behaviorální část však patří k základnímu vzdělání lékaře a některé její části (spánková hygiena) by měl umět aplikovat každý lékař bez rozdílu specializace. Jejich vhodným použitím často může zabránit rozvoji chronicity a relativně jednoduše pomůže pacientovi zvládnout závažný problém.

9. ZÁVĚR

Cílem této práce bylo zjistit stav užívání léků u pacientů v závislosti na pohlaví během jednoho roku.

Celkem bylo vydáno 2770 balení sledovaných léků na 1106 receptech. Nejvíce byl užíván Neurol, Diazepam a Hypnogen. V užívání léků s návykovým potenciálem jednoznačně převyšují ženy

Lékové závislosti jsou dosud zřejmě podceňovány a není jim věnována dostatečná pozornost ve srovnání s jinými zneužívanými látkami, jak v okruhu odborníků, tak mezi laiky. Jak se totiž zdá, je v řadě případů na vině právě nízká informovanost klientů o návykovém potenciálu léků a možných poškozeních organismu. Největší možnost ovlivnit vznik závislosti však mají v rukou právě oni - klienti. Budou - li schopni ocenit i takový přístup lékaře, kdy jim žádné léky nepředepíše, a budou s ním partnersky hovořit o své léčbě a také říkat a prosazovat, co si nepřejí, mohlo by dojít k očekávané změně. Půjde-li však u nich o skrytý návykový potenciál, nemůžeme čekat z jejich strany zásadný obrat postojů.

10. LITERATURA

Edukafarm spol. s r.o.: mediNews, 1/2003 ročník 0, Praha 2003, str. 4 – 5

Hynie S.: Psychofarmakologie v praxi, Praha, Farmakologický ústav 1. LF UK, Praha 1995
Str. 83 – 104

I.M.P., spol. s r.o.: Causa Subita , 9/2005, ročník 8, Praha 2005, str. 345 – 348

Katzung B.: Základní a klinická farmakologie, Farmakologický ústav University of

Kalifornia, San Francisco, Nakladatelství a vydavatelství H&H 1994, str. 317 – 329.

Lüllmann H., Mohr K, Ziegler A.: Atlas farmakologie, GRADA Publishing Praha 1994, str.
220 – 223

Nevšímalová S., Šonka K.: Poruchy spánku a bdění, Praha, MaxDorf, 1997, str. 1 – 255

SOLEN spol. s r.o.: Psychiatrie pro praxi, 3/2006, ročník 7, Olomouc 2006, str. 140 – 142

SOLEN spol. s r.o.: Psychiatrie pro praxi 6/2005, ročník 6, Olomouc 2006, str. 278 – 281

Šonka K.: Hypnotika. Remedia 2003, 13, str. 437 - 441

Švestka J. a kol.: Psychofarmaka v klinické praxi, GRADA Publishing, Praha 1995, str. 15,
16, 49 - 63

Tomková J.: Autoreferát disertační práce – Metaanalýza výsledků sledovaných léků s návykovým potenciálem podle výdeje v lékárnách, FaF UK, Hradec Králové 2005

Višňovský P., Tomková J., Hniličková H., Obršál J.: Benzodiazepiny v roce 2002 z pohledu výdeje v některých lékárnách a nálezu Toxikologické laboratoře Ústavu soudního lékařství. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta a Lékařská fakulta v Hradci Králové 2003.