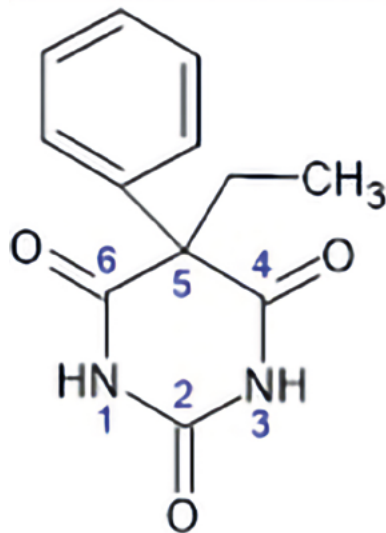


Tab. 1. Kombinované hromadně vyráběné léčivé přípravky s obsahem PB v roce 1997 (3)

Obchodní název	Léková forma	Složení
Alnagon	tablety	kyselina acetylsalicylová 380 mg, kofein 80 mg, kodein 20 mg, PB 20 mg v 1 tabletě
Bellaspon	dražé	ergotamin 0,3 mg, belladonnae radice alcaloidea 0,1 mg, PB 20 mg v 1 dražé
Contraspan	perorální kapky	belladonnae tct. 300 mg, papaverin 30 mg, PB 20 mg, kafr 2,5 mg, absinthii tct. 50 mg, valerianae tct. 150 mg, chamomillae tct. 200 mg v 1 ml roztoku (30 kapek)
Dinyl	tablety	aminofenazon 200 mg, fenacetin 200 mg, alobarbitál 18 mg, butobarbitál 12 mg, kofein 50 mg v 1 tabletě
Spasmoveralgin Neo	tablety	propyfenazon 150 mg, papaverin 30 mg, PB 20 mg, efedrin 5 mg, kodein 15 mg, atropin 0,5 mg v 1 tabletě
Eunalgit	rektální čípky, injekce	aminofenazon 440 mg, alobarbitál 60 mg v 1 čípku/2 ml inj. roztoku

Obr. 1. Struktura fenobarbitalu (s označením pozic na pyrimidinovém skeletu)

u Crigler-Najjarova syndromu druhého typu (porucha metabolismu bilirubinu). V i. v. formě má své využití v léčbě konvulzivního status epilepticus u dětí (5) nebo off-label např. u refrakterního deliria tremens (6). Je také lékem volby u novorozeneckých záchvatů. Jako surovina pro přípravu IPLP je PB stále dostupný a používán.

Farmakologické vlastnosti

PB je dlouhodobě působící barbiturát s antiepileptickými a hypnosedativními účinky. Váže se na specifické místo receptorového komplexu GABA_A (tzv. barbiturátové místo), které je lokalizované mimo benzodiazepinové místo. Tím mohou barbituráty aktivovat GABA_A-receptorový komplex i při absenci kyseliny γ-aminomáselné, zatímco benzodiazepiny přítomnost této kyseliny nezbytně potřebují. Barbituráty snižují excitabilitu postsynaptických membrán tak, že prodlužují dobu otevření chloridových kanálů. Tím se liší od benzodiazepinů, které se rovněž vážou na GABA_A-receptorový komplex, ale jen zvyšují frekvenci otevírání chloridového kanálu. PB má i další mechanismy účinku – ovlivňuje sodíkové a vápníkové kanály a snižuje uvolňování glutamátu. Těmito mechanismy se vysvětluje zvýšení záchvatovitě práhu a snížení šíření záchvatovité aktivity z místa vzniku. Hypnosedativní efekt je pravděpodobně výsledkem snížení aktivity ascendentního retikulárního aktivačního systému mozkového kmene prostřednictvím zesílení GABA-ergní inhibice vazbou PB na GABA_A-receptorový komplex (7). Struktura PB je znázorněna na obrázku 1. Hypnosedativní a některé další vlastnosti jsou podmíněny přítomností alkyl- nebo aryl- skupin v pozici 5, bez nich daná struktura

Tab. 2. Vybrané farmakokinetické parametry fenobarbitalu u dospělých (8, 9, 12, 13). Indukce tučně vyznačených enzymů snižuje koncentraci příslušných substrátů o ≥ 50 %

Parametr	Hodnota
Nástup účinku	PO: ≥ 60 minut
Trvání účinku	PO: 10–12 h
Distribuční objem	0,6 l/kg
Vazba na plazmatické proteiny	48 %
Biotransformace	CYP2C9, méně přes CYP2C19 a CYP2E1, a dále UGT1A4
Efekt na metabolismus/transport léčiv	induktor: CYP3A4, CYP2B6, UGT1A1 , CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19
Biologický poločas	≈ 79 h (rozmezí 53–118 h), ustálený stav dosažen za 15–30 dnů
Exkrece	ledvinami (25 % v nezměněné podobě); feces (minimálně)
Terapeutické referenční rozmezí (Léčba epilepsie)	10–40 µg/ml, TDM silně doporučeno, lze stanovit z plazmy, ze slin

(kyselina barbiturová) postrádá centrálně tlumivé vlastnosti. Oxidace radikálů na C5 je také nejdůležitější krok při biotransformaci barbiturátů a ukončuje jejich biologickou aktivitu. Thiobarbituráty vznikají záměnou kyslíku (vázaného na uhlík v pozici 2) za síru a jsou více lipofilní než oxybarbituráty. Příkladem je thiopental, využívaný především v anesteziologii. Obecně strukturální modifikace, které zvyšují lipofilitu molekuly, zkracují trvání účinku, urychlují nástup účinku, zvyšují eliminaci cestou metabolizace a zvyšují hypnotický potenciál molekuly (8).

K denní sedaci se v minulosti používalo dávkování zhruba 30–120 mg PB rozdělených do 2–3 dávek (9), při insomnii uváděl např. doc. Vinař dávkování 100 mg hodinu před ulehnutím (10). Antiepileptické udržovací dávkování se pohybuje v rozmezí 1–3 mg/kg/den a individualizuje se dle klinické odpovědi a terapeutického monitorování hladin léčiva (TDM) (11).

Farmakokinetika PB je lineární. Po perorálním užití je PB rychle absorbován s t_{max} 2–4 hodiny a biologickou dostupností > 90 %. PB je v organismu široce distribuován a snadno prochází placentou. Je extenzivně metabolizován játry na dva hlavní neaktivní metabolity. PB samotný je aktivním metabolitem jiného antiepileptika, primidonu. Po opakovaném podávání PB dochází k indukci vlastního metabolismu. Biologický poločas léčiva je velmi dlouhý. Vylučován je převážně ledvinami, z toho asi 25 % v nezměněné podobě. Tato hodnota se zvyšuje až na 50 % při alkalizaci moči či osmotické diuréze. PB je částečně dialyzovatelný. Biotransformace je rychlejší u mladších jedinců oproti seniorům či dětem. Jaterní a renální insuficience prodlužují biologický poločas léčiva (8). Jde o léčivo s úzkým terapeutickým rozmezím, kde je