

1. Szeminárium

Szedatohipnotikumok, anxiolitikumok
Alkoholok; Antiepileptikumok

Varga Balázs Pharm.D., PhD

Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Debreceni Egyetem

Sedatohypnoticumok, anxiolyticumok

- Szedato-hipnotikus-anxiolitikus hatás
- Szorongásos zavarok:
 - GAD (generalizált szorongásos zavar)
 - Pánikbetegség
 - Fóbiák
 - PTSD (poszt-traumás stressz szindróma)
 - Kényszerbetegség (OCD; obsessive-compulsive disorder)
- Alvászavarok
 - insomnia

Sedatohypnoticumok, anxiolyticumok

■ Csoportosítás:

□ benzodiazepinek

- Chlordiazepoxide (Elenium[®], Librium[®])
- Diazepam (Valium[®], Seduxen[®])
- Medazepam (Rudotel[®])
- Clonazepam (Rivotril[®])
- Triazolam (Halcion[®])
- Alprazolam (Xanax[®], Frontin[®])
- Midazolam (Dormicum[®])
- Nitrazepam (Eunoctin[®])
- Flunitrazepam (Rohipnol[®])
- Cinolazepam (Gerodorm[®])
- Brotizolam (Lendormin[®])
- Temazepam (Signopam[®])
- Clobazam (Frisium[®])
- Tofisopam (Grandaxin[®])
- Lorazepam (Rilex[®])
- Oxazepam (Serax[®])

□ barbiturátok

- phenobarbital (Sevenal[®], Sevenaletta[®])
- pentobarbital (Nembutal[®])
- thiopental (Trapanal[®])
- secobarbital

□ „Z anyagok” (pirimidinszármazékok)

- zolpidem (Stilnox[®])
- zopiclon (Imovan[®])
- zaleplon

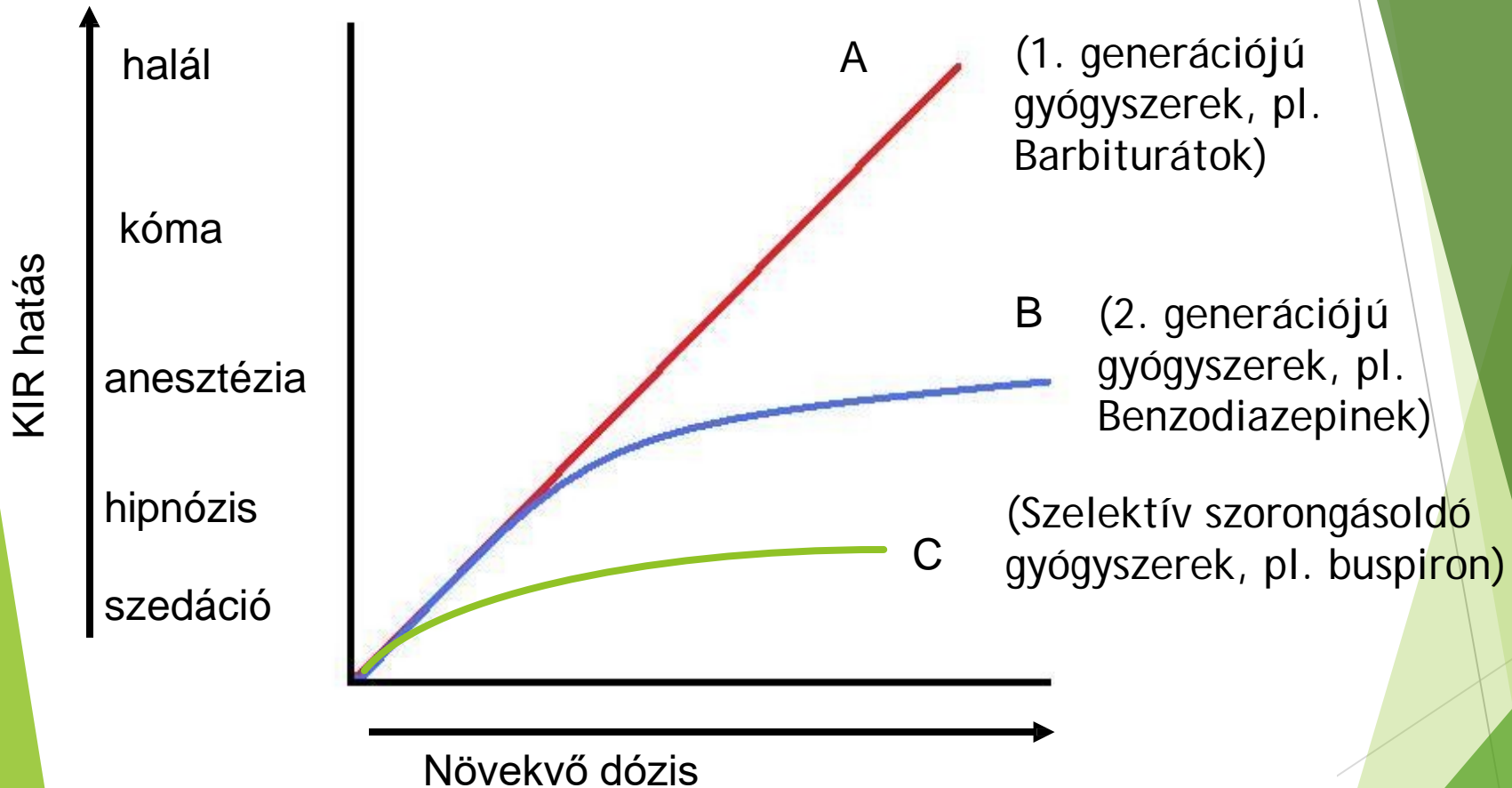
□ 5HT receptor agonisták

- buspirone (Buspar[®])

□ melatonin receptor agonisták

- ramelteon

„Ideális” sedatohypnoticum

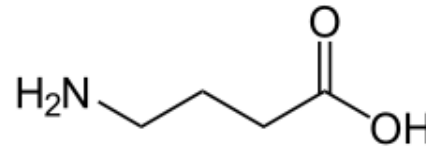


Ideális sedatohypnoticum esetén a túladagolás nem kellene, hogy generalizált KIR depressziót okozzon

Terápiás index (LD_{50}/ED_{50}),
tehát a biztonságosság:
A 2. generációs szereké nagyobb,
mint az 1. generációsoké

Fiziológiás háttér

GABA (γ -amino-vajsav)



- Fő NT a KIR -ben (gátló hatás)
- Szintézis: GAD (glutamin sav dekarboxiláz)
- Lebontás: GABA transzamináz
- Reuptake: GAT (GABA-transzporterek)
- GABAerg neuronok: kisagy, striatum és gerincvelő területén; asztrocitákban
- Receptorok
 - GABA_A:
 - ionotróp
 - ligand vezérlet Cl⁻ csatorna → Cl⁻ influx → hyperpolarizáció
 - pentamer szerkezet ($\alpha_2\beta_2\gamma_1$)
 - GABA_B:
 - G-fehérjén keresztül K⁺ csatornához kapcsolt → K⁺-csatornát nyit → hyperpolarizál
 - G_i: adenilát ciklázt gátol (cAMP↓)
 - G₀ alpha-alegység: Gátolja a fesz. függő Ca²⁺ csat.,
 - lokalizáció: pre/post-szinaptikusan is

Benzodiazepinek

történelem: 1960' – chlórdiazepoxide

szerkezet:

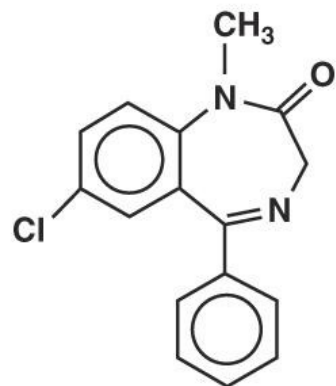
benzol gyűrű

+ diazepin gyűrű (7 tagú heterociklikus)

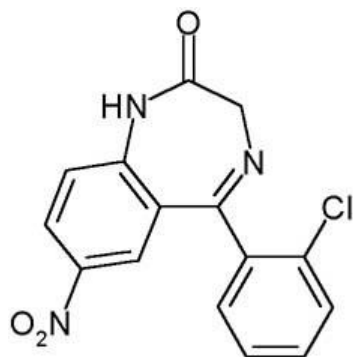
+ 5-aryl helyzetben szubsztitúciós gyűrű

(+ oxazol/triazol gyűrű – oxazolam/
alprazolam, triazolam)

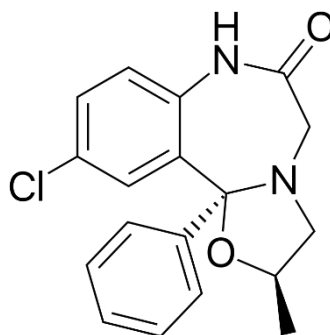
diazepam



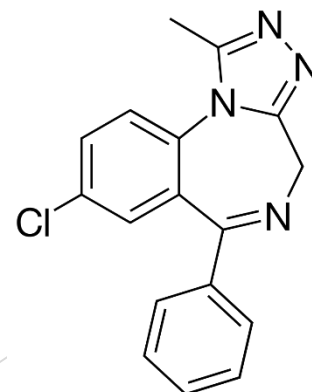
clonazepam



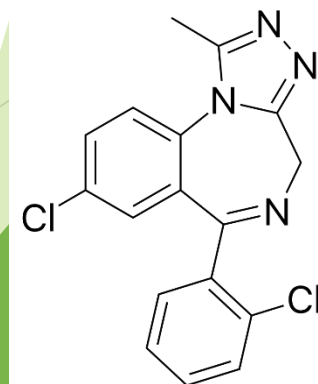
oxazolam



alprazolam



triazolam



Benzodiazepinek

Csoportosítás

■ kémiai szerkezet

- alap:
 - diazepam, chlórdiazepoxide, clonazepam, midazolam
- triazol gyűrűs:
 - triazolam, alprazolam
- oxazol gyűrűs:
 - oxazolam, cloxazolam

■ potenciál (anxiolitikus hatásra nézve)

- nagypotenciálú (eff. dózis < 10mg/nap) (alprazolam, clonazepam, lorazepam, triazolam)
- kispotenciálú (eff. dózis > 10mg/nap) (chlórdiazepoxide, midazolam, nitrazepam, cinolazepam, oxazepam, temazepam)

■ hatástartam

- ultrarövid: midazolam, triazolam
- rövid: lorazepam, oxazepam
- közepes: alprazolam
- hosszú: diazepam, clonazepam, flunitrazepam

- Chlórdiazepoxide (Elenium®, Librium®)
- Diazepam (Valium®, Seduxen®)
- Medazepam (Rudotel®)
- Clonazepam (Rivotril®)
- Triazolam (Halcion®)
- Alprazolam (Xanax®, Frontin®)
- Midazolam (Dormicum®)
- Nitrazepam (Eunocin®)
- Flunitrazepam (Rohipnol®)
- Cinolazepam (Gerodorm®)
- Brotizolam (Lendormin®)
- Temazepam (Signopam®)
- Clobazam (Frisium®)
- Tofisopam (Grandaxin®)
- Lorazepam (Rilex®)
- Oxazepam (Serax®)

Benzodiazepinek

Hatásmechanizmus:

specifikus szabályozó kötőhely a GABA_A receptoron

GABA_A receptor: Cl⁻ csatorna, gátló funkció – hyperpolarizáció a KIR-ben
pentamer szerkezet (leggyakrabban 2 α , 2 β , γ),
16 különböző alegység létezik: α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , π , θ
Lehetséges összetétel több, mint 1 M

Rendelkezik külön kötőhellyel:

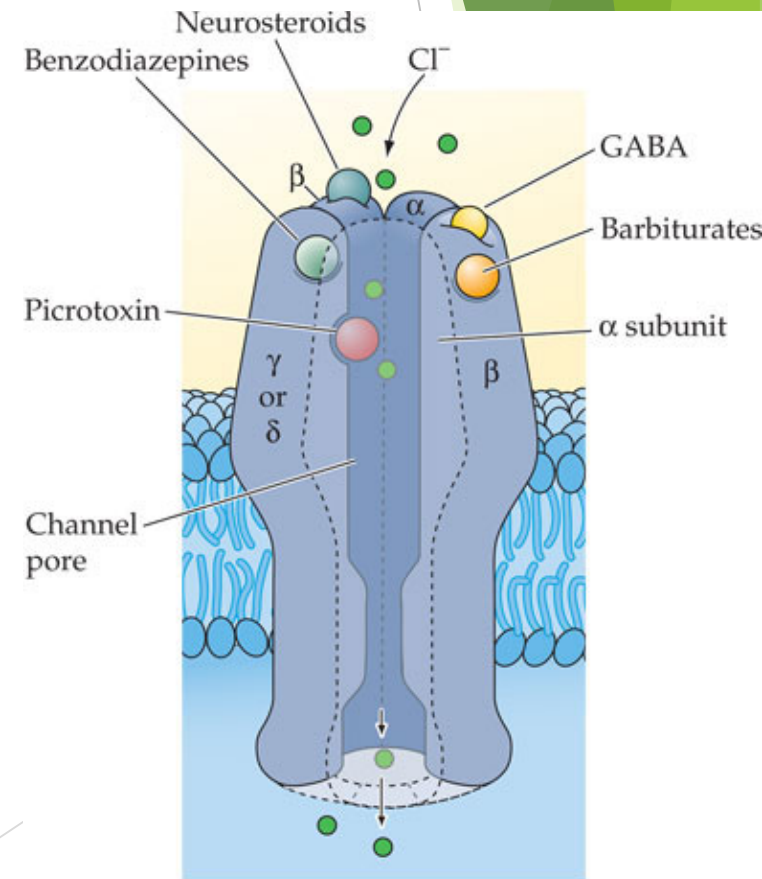
GABA (γ -amino butyric acid),	} ALLOSZTÉRIKUS	
BZD,		MODULÁCIÓ
barbiturátok		

BZD R (másnéven ω R) kell tartalmazzon:

α_1 : hipnózis, szedáció; α_5 : amnézia; VAGY
 $\alpha_{2,3}$: anxiolitikus, antikonvulzáns; alegységet

BZD-ek hatása a BZD R-on:

↑ a csatorna nyitási frekvenciáját!!!



BZD receptoron ható gyógyszerek

- BZD receptor agonisták: benzodiazepinek, „Z anyagok”
- BZD receptor antagonisták: flumazenil (Annexate®) –
 - kompetitív antagonisták
 - rövid félszélidő ($t_{1/2}$: 0,7-1,3 óra) → intoxikáció kiűzése
 - diagnosztikai és terápiás célra is
 - antidotum! (intoxikáció komplex terápiája)
 - 0,2-0,4 mg
- BZD receptor inverz agonisták:
 - β -carbolin-ek
 - kísérletes alkalmazás

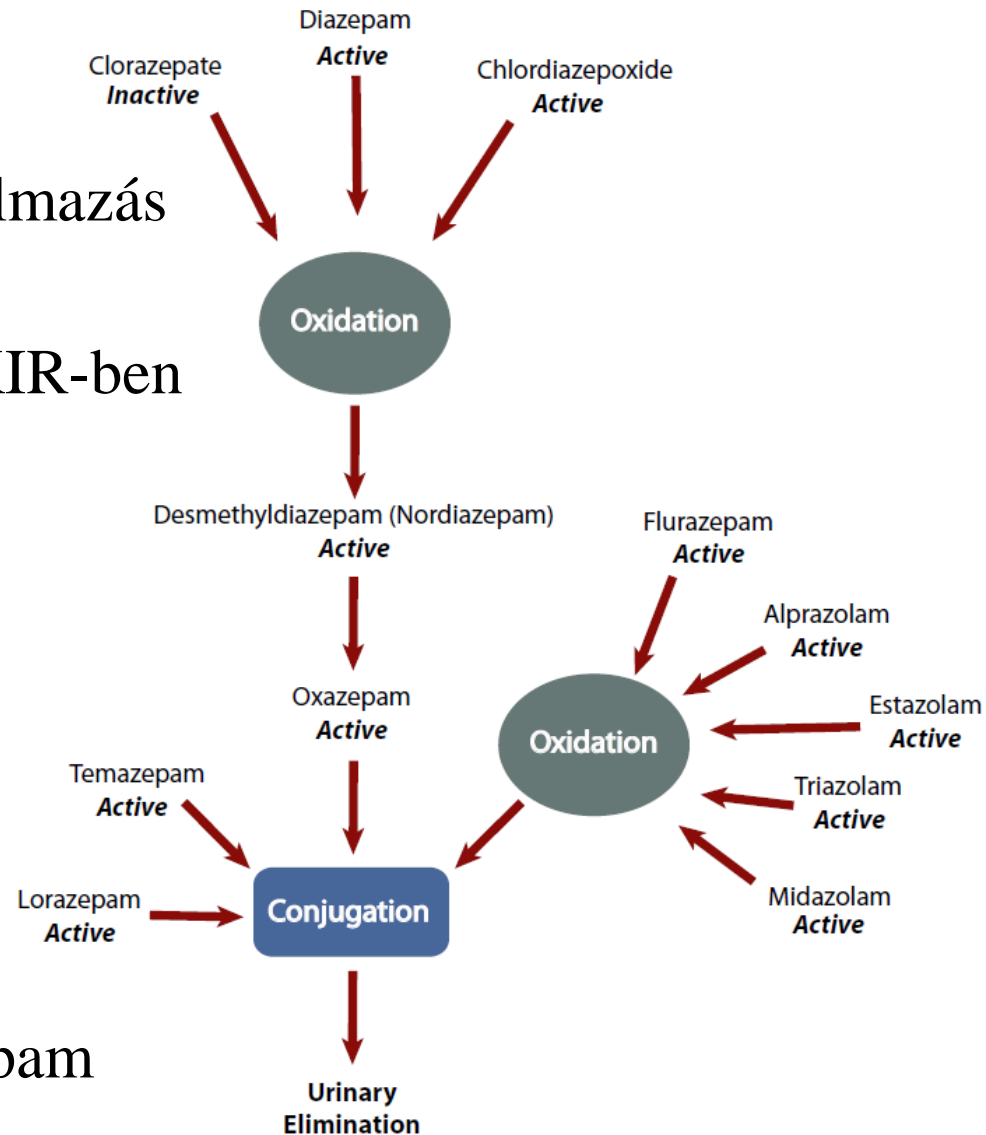
Benzodiazepinek Farmakokinetikai tulajdonságai

abszorpció: 80-100%, orális alkalmazás

lipid oldékonyság↑ - penetráló, KIR-ben dúsul

CYP3A4, CYP2C19
enzimek metabolizálják
(ketoconazol, H₂ rec
blokkolók, makrolidok)

aktív metabolit: desmethyl-diazepam
(diazepam, chlordiazepoxide)
 $t_{1/2}$: 40-60 h → elnyújtott hatás!



Benzodiazepinek hatásai

- szedatív, anxiolitikus:
 - nyugtató hatás, álmoságot produkál
- érzéstelenítő :
 - premedikációra: ET intubáció, stb. (pl. midazolam)
- amnéziás :
 - anterográd és retrográd amnesia
- antikonvulzáns:
 - görcsroham ellenes hatás
- izom relaxáns
- altató:
 - ↓ az elalvási időt
 - ↑ NREM időtartamát
(de az 1. alvási fázist növeli = felületes non-REM alvás)
 - ↓ REM időtartamát

Alvás fázisai

- ▶ Egész neurotranszmitter koktél szabályozza az alvást és ébrenlétet:
- ▶ hisztamin, dopamin, noradrenalin, szerotonin, glutamát, orexin, melatonin, acetilkolin
- ▶ alváskor az EEG hullámok szinkronizációja figyelhető meg (több elvezetés között)

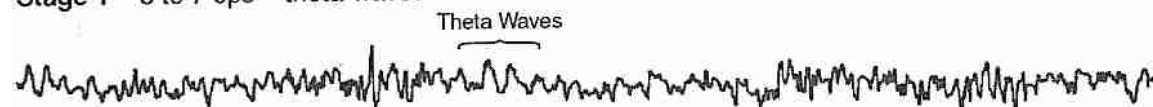
Awake – low voltage – random, fast



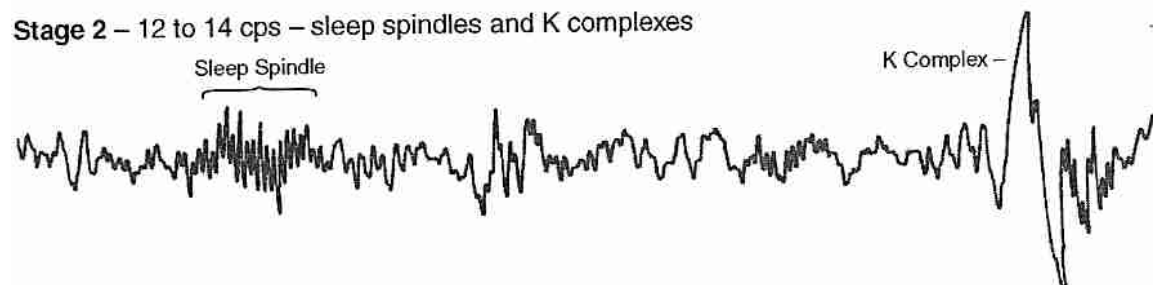
Drowsy – 8 to 12 cps – alpha waves



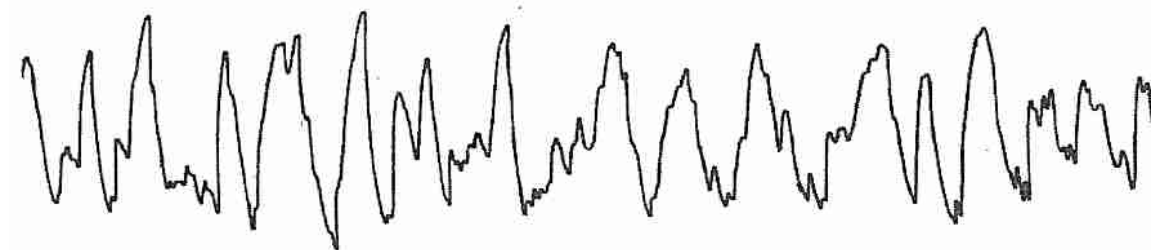
Stage 1 – 3 to 7 cps – theta waves



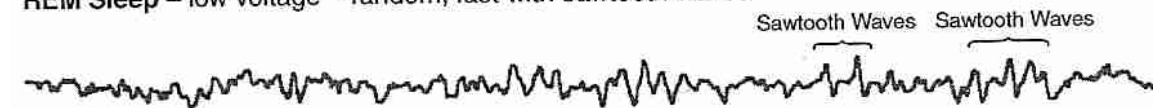
Stage 2 – 12 to 14 cps – sleep spindles and K complexes



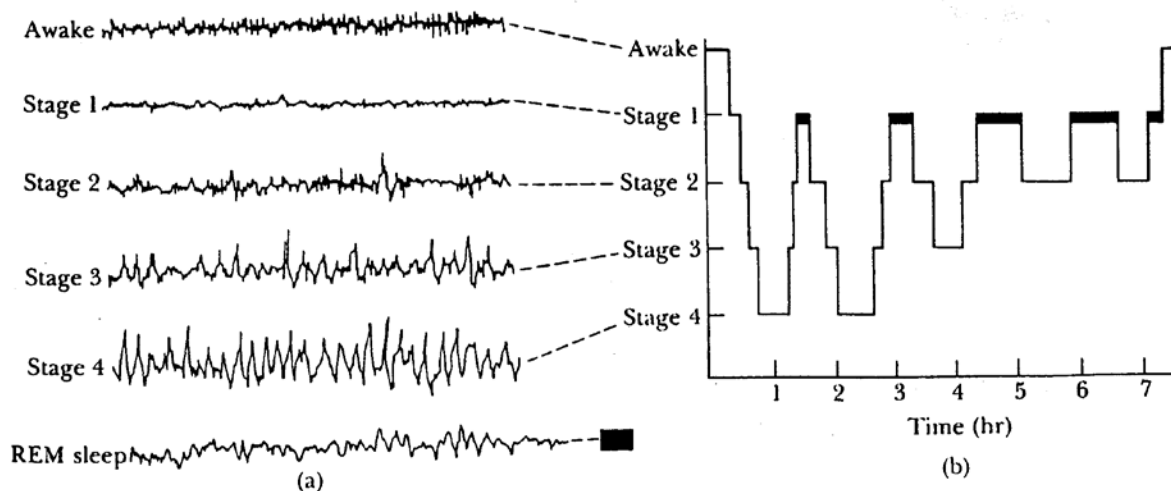
Delta Sleep – 1/2 to 2 cps – delta waves >75 µV



REM Sleep – low voltage – random, fast with sawtooth waves

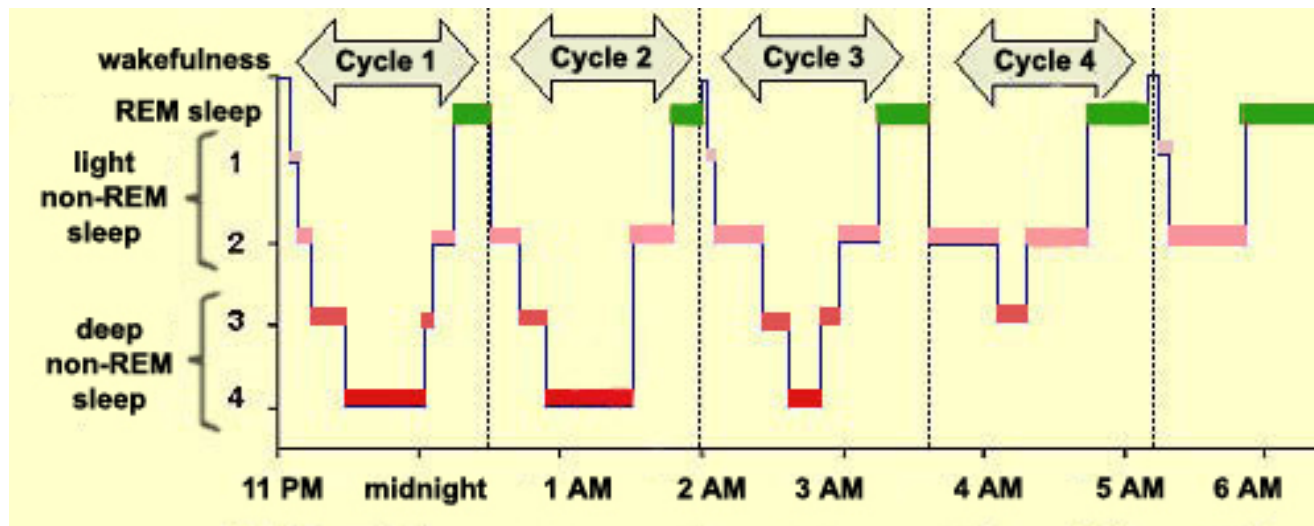


Avási hipnogram - periodicitás



Az emlősök alvása ismétlődő periódusokból áll: non-REM és REM-fázisokból.

A REM = rapid eye movement, de ezen kívül még több jellemzője is van pl a test látszólagos bénultsága



Benzodiazepinek hatásai

- szedatív, anxiolitikus:
 - nyugtató hatás, álmoságot produkál
- érzéstelenítő :
 - premedikációra: ET intubáció, stb. (pl. midazolam)
- amnéziás :
 - anterográd és retrográd amnesia
- antikonvulzáns:
 - görcsroham ellenes hatás
- izom relaxáns
- altató:
 - ↓ az elalvási időt
 - ↑ NREM időtartamát
(de az 1. alvási fázist növeli = felületes non-REM alvás)
 - ↓ REM időtartamát

Benzodiazepinek mellékhatásai

- cardiovascularis és légzésdepresszió
 - (kóros szív-/metabolikus/légzési funkciók)
- tolerancia→abúzus→függőség
- elvonási tünetek
 - pszichés
 - fizikai

Benzodiazepinek

Terápiás felhasználás/Klinikai indikációk:

- szorongásoldás (GAD, fóbiák, kényszerbetegség)
- insomnia (=álmatlanság)
- szedáció és amnézia orvosi és sebészi beavatkozások előtt és alatt (Anaesthesia, Preoperatív fázisok)
- Az i.v. általános érzéstelenítés fő komponense
- epilepszia és görcsrohamok kezelésére (GTCS)
- etanol vagy más szedatohipnotikum elvonási tüneteinek kezelésére

Names, Routes of Administration, and Therapeutic Uses of Benzodiazepines

Compound (Trade Name)	Routes of Administration*	Examples of Therapeutic Uses†	Comments	<i>t</i> _{1/2} , Hours‡	Usual Sedative-Hypnotic Hypnotic Dosage, mg¶
Alprazolam (XANAX)	Oral	Anxiety disorders, agoraphobia	Withdrawal symptoms may be especially severe	12±2	—
Chlordiazepoxide (LIBRIUM, others)	Oral, IM, IV	Anxiety disorders, management of alcohol withdrawal, anesthetic premedication	Long-acting and self-tapering because of active metabolites	10±3.4	50–100, qd–qid§
Clonazepam (KLONOPIN)	Oral	Seizure disorders, adjunctive treatment in acute mania and certain movement disorders	Tolerance develops to anticonvulsant effects	23±5	—
Clorazepate (TRANXENE, others)	Oral	Anxiety disorders, seizure disorders	Prodrug; nordazepam formed by decarboxy- lation in GI tract	2.0±0.9	3.75–20, bid–qid§
Diazepam (VALIUM, others)	Oral, IM, IV, rectal	Anxiety status epilepticus, skeletal muscle relaxation, anesthetic premed	Prototypical benzodiazepine	43±13	5–10, tid–qid§
Estazolam (PROSOM)	Oral	Insomnia	Contains triazolo ring; adverse effects may be similar to those of triazolam	10–24	1–2
Flurazepam (DALMANE)	Oral	Insomnia	Active metabolites accumulate with chronic use	74±24	15–30
Lorazepam (ATIVAN)	Oral, IM, IV	Anxiety disorders, preanesthetic medication	Metabolized solely by conjugation	14±5	2–4
Midazolam (VERSED)	IV, IM	Preanesthetic and intraoperative medication	Rapidly inactivated	1.9±0.6	— [#]
Oxazepam (SERAX)	Oral	Anxiety disorders	Metabolized solely by conjugation	8.0±2.4	15–30, tid–qid§
Quazepam (DORAL)	Oral	Insomnia	Active metabolites accumulate with chronic use	39	7.5–15
Temazepam (RESTORIL)	Oral	Insomnia	Metabolized mainly by conjugation	11±6	7.5–30
Triazolam (HALCION)	Oral	Insomnia	Rapidly inactivated; may cause disturbing daytime side effects	2.9±1.0	0.125–0.25

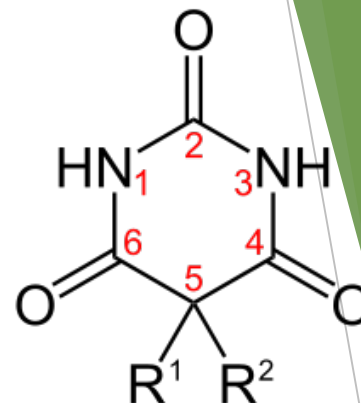
*IM, intramuscular injection; IV, intravenous administration; qd, once a day; bid, twice a day; tid, three times a day; qid, four times a day.
†The therapeutic uses are identified as examples to emphasize that most benzodiazepines can be used interchangeably. In general, the therapeutic uses of a given benzodiazepine are related to its half-life and may not match the marketed indications. The issue is addressed more extensively in the text.
‡Half-life of active metabolite may differ. See Appendix II in the 11th edition of the parent text for additional information.
¶For additional dosage information, see Chapter 13 (Anesthesia), Chapter 17 (Anxiety), and Chapter 19 (Seizure Disorders).
§Approved as a sedative-hypnotic only for management of alcohol withdrawal; doses in a nontolerant individual would be smaller.
#Recommended doses vary considerably depending on specific use, condition of patient, and concomitant administration of other drugs.

Barbiturátok

történelem: - 1912, barbitur-sav ($R^{1,2} = H$)

csoportosítás: (hatástartam alapján)

- ultrarövid: thiopental (Trapanal[®])
- rövid: cyclobarbitál
- közepes: secobarbitál
- hosszú: phenobarbitál (Sevenal[®], Sevenaletta[®])



Barbiturátok

Hatásmechanizmus:

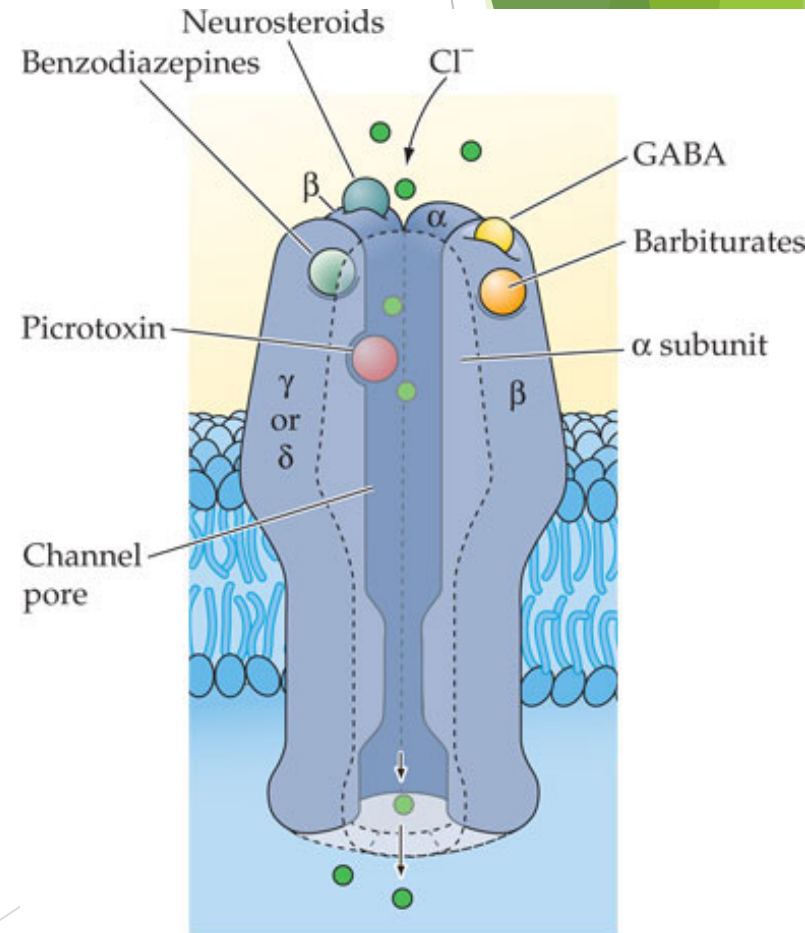
specifikus szabályozó kötőhely a GABA_A receptoron

barbiturát kötőhely

allosztérikus modulátor hatás:

↑ a csatorna nyitását!!!

(kvázi nyitva tartják a csatornát)



Barbiturátok

hatások:

- hasonló a BZD-ekhez
de! extrém fokú KIR depresszánsok
- cardiovascularis/légzésdepresszió
- máj enzim indukció (fenobarbital)
 - kumarin, fenitoin, digitalis (szérum cc.↓)

Barbiturátok

Terápiás felhasználás:

- elavult szerek!!!
- antiepileptikumként: csecsemők, gyermekek → fenobarbital
- szedáció és amnézia orvosi és sebészi beavatkozások előtt és alatt → tiopental (ultrarövid-hatású)
- Az i.v. általános érzéstelenítés fő komponense → tiopental
- újszülöttkori sárgaság terápiájában → fenobarbital
- Ha a BZD-típusú szerek nem válnak be, vagy elmaradott országokban

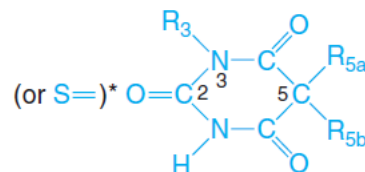
Barbiturátok

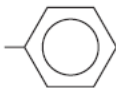
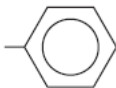
Mellékhatások:

- tolerancia→függőség→abúzus
→ légzésdepresszió, kóma (ethanol!)
- elvonási tünetek
 - pszichés
 - fizikai
- kifejezettebb, mint BZD-eknél

Structures, Trade Names, and Major Pharmacological Properties of Selected Barbiturates

General Formula:



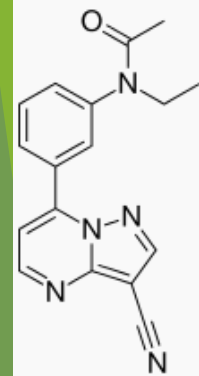
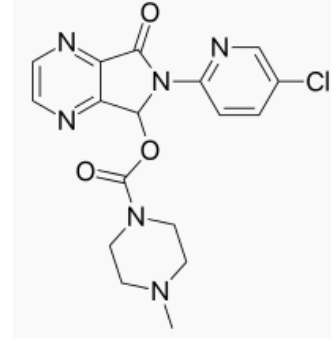
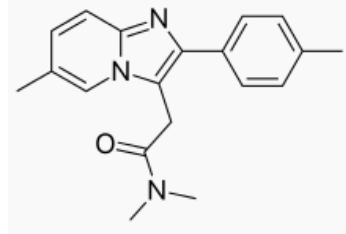
Compound (Trade Names)	R ₃	R _{5a}	R _{5b}	Routes of Administration [†]	t _{1/2} , Hours	Therapeutic Uses	Comments
Amobarbital (AMYTAL)	—H	—C ₂ H ₅	—CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	IM, IV	10–40	Insomnia, preoperative sedation, emergency management of seizures	Only Na ⁺ salt administered parenterally
Butobarbital (BUTISOL, others)	—H	—C ₂ H ₅	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	Oral	35–50	Insomnia, preoperative sedation	Redistribution shortens duration of action of single dose to 8 hours
Butalbital	—H	—CH ₂ CH=CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Oral	35–88	Marketed in combination with analgesics	Therapeutic efficacy questionable
Mephobarbital (MEBARAL)	—CH ₃	—C ₂ H ₅		Oral	10–70	Seizure disorders, daytime sedation	Second-line anticonvulsant
Methohexital (BREVITAL)	—CH ₃	—CH ₂ CH=CH ₂	—CH(CH ₃)C≡CCH ₂ CH ₃	IV	3–5 [‡]	Induction and maintenance of anesthesia	Only Na ⁺ salt is available; single injection provides 5–7 minutes of anesthesia [‡]
Pentobarbital (NEMBUTAL)	—H	—C ₂ H ₅	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	Oral, IM, IV, rectal	15–50	Insomnia, preoperative sedation, emergency management of seizures	Only Na ⁺ salt administered parenterally
Phenobarbital (LUMINAL, others)	—H	—C ₂ H ₅		Oral, IM, IV	80–120	Seizure disorders, status epilepticus, daytime sedation	First-line anticonvulsant; only Na ⁺ salt administered parenterally
Secobarbital (SECONAL)	—H	—CH ₂ CH=CH ₂	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	Oral	15–40	Insomnia, preoperative sedation	Only Na ⁺ salt is available
Thiopental (PENTOTHAL)	—H	—C ₂ H ₅	—CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	IV	8–10 [‡]	Induction/maintenance of anesthesia, preop sedation, emergency management of seizures	Only Na ⁺ salt is available; single injections provide short periods of anesthesia [‡]

*O except in thiopental, where it is replaced by S. [†]IM, intramuscular injection; IV, intravenous administration.

[‡]Value represents terminal t_{1/2} due to metabolism by the liver; redistribution following parenteral administration produces effects lasting only a few minutes.

„Z vegyületek”

■ zolpidem, zopiclon, zaleplon



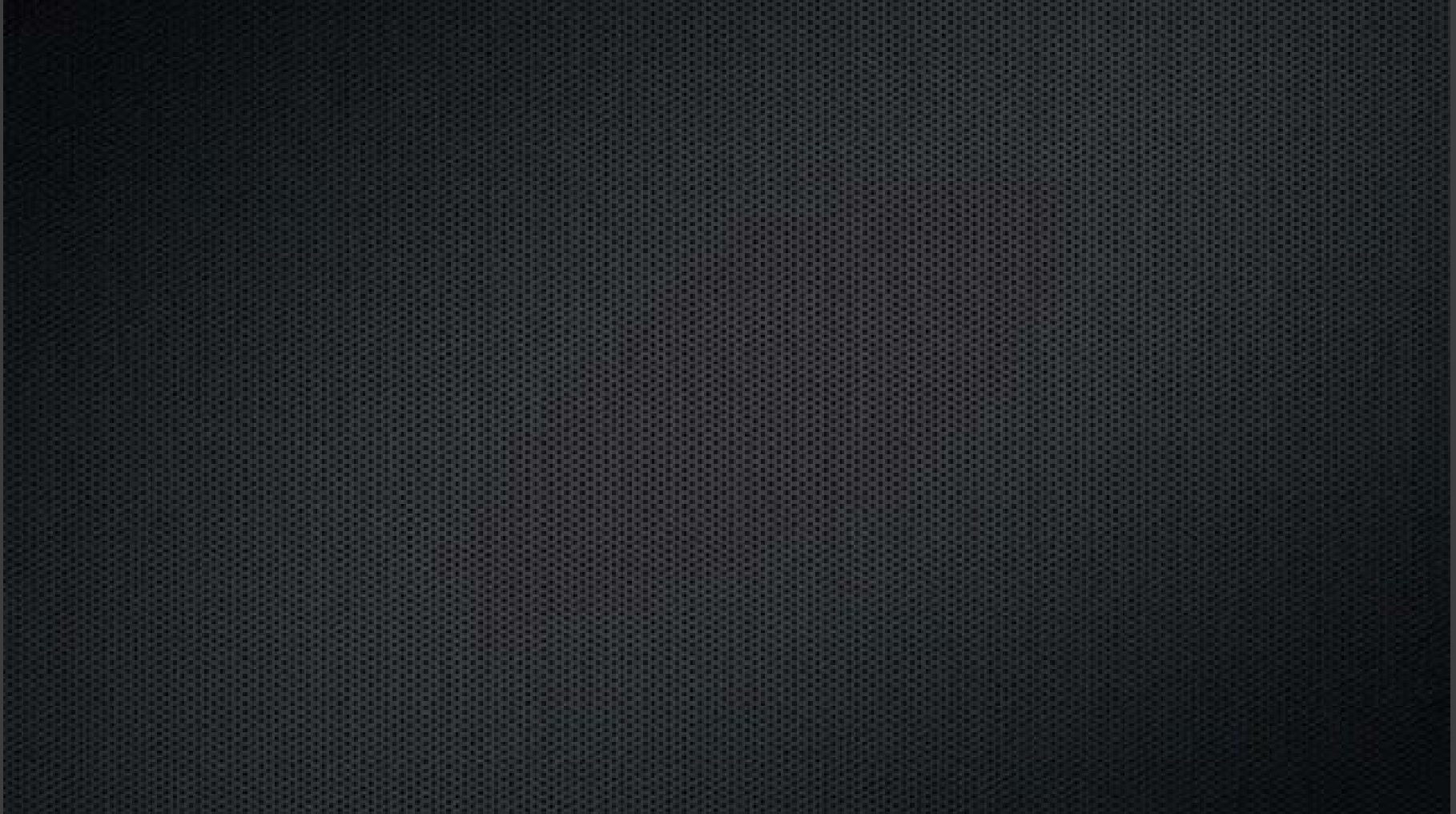
- Szelektív ω_1 receptor agonisták (szelektív kötődés α_1 alegységhez)
- ω_1 receptor: cortex, hippocampus
- Új altató hatás – KIR depresszió nélkül
- Nincs szorongásoldó, nyugtató, izom-relaxáns hatás
- Flumazenil-el antagonizálható
- Álmatlanság rövid távú kezelésére (max 2-4 hétig)
- aphasia átmeneti kezelése (zolpidem)

Zolpidem = Stilnox[®] Sanval[®],
Ambien[®]

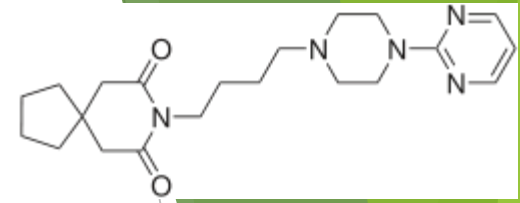
Zopiclon = Somnol[®], Imovane[®]

Zaleplon = Andante[®]

Zolpidem átmeneti hatása aphasia-ra, 0:00-0:20, 0:45-1:10



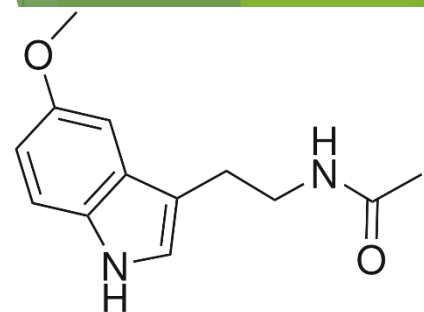
5 HT receptor agonisták



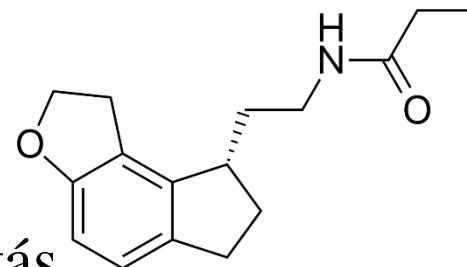
■ Buspirone (Spitomin®)

- parciális agonista az $5HT_{1A}$ receptoron (kötődik dopamin receptorhoz is)
- nyugtató, altató, eufórikus hatások
- Nincs görcsoldó, izomrelaxáns hatása
- Nincsenek elvonási tünetek, nincs abúzus
- Késleltetett hatáskezdet (2-3 weeks), a hatás lassú kialakulása CYP3A4 metabolizáció miatt
- Aktív metabolit: α_2R antagonistá, vérnyomás \uparrow
- Ide tartozó hatóanyagok még: gepirone, ipsapirone

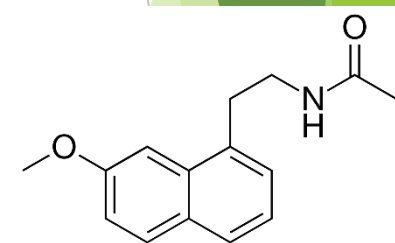
Melatonin receptor agonisták



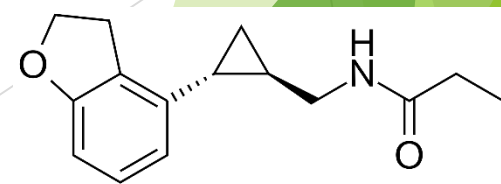
melatonin



ramelteon



agomelatine



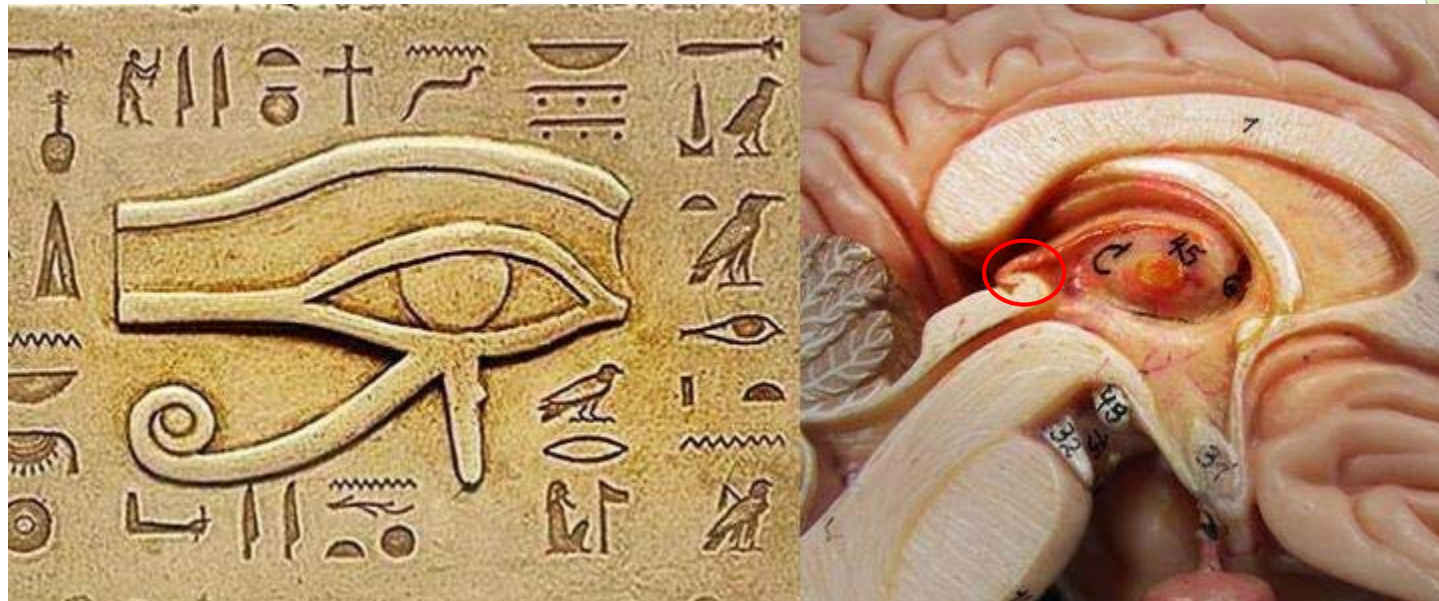
tasimelteon

■ Ramelteon:

- agonisták az MT₁, MT₂ melatonin receptorokon (nucl. suprachiasm.)
- Nincs közvetlen hatás GABAerg neuronokra
- Altató hatású gyógyszerek
 - Álmatlanság kezelésére
- Nincs szorongásoldó, nyugtató, izomrelaxáns hatás
- Per os adhatók
 - Gyors felszívódásúak, jelentős first-pass metabolizmus
- mellékhatások:
 - kábultság, fáradtság
 - Endokrin változások: tesztoszteron↓ prolaktin↑
- Nincsenek elvonási tünetek, nincs abúzus
- Ide tartoznak még: agomelatin, tasimelteon
- Melatonin (Circadin[®], Bio-Melatonin[®])

A cirkadián ritmus

- Nucleus suprachiasmaticus (SCN) = cirkadián óra, melyet két sejtcsoport alkot a hipotalamusz területén.
- Retina → megvilágítás mértéke = nap hossza → SCN → **tobozmirigy** → melatonin kiválasztás
- A melatonin kiválasztása éjjel tetőzik, és a nap folyamán a legkisebb mértékű.
- „szürkületi melatonin-kezdet” (kb 21:00) = dim-light melatonin onset – DLMO. Ekkor már kimutatható a vérből, nyálból.



A cirkadián ritmus II.

- Chrono-farmakológia: gyógyszerek és a cirkadián ritmus kapcsolata
- Chronoterápia: a napszaki ingadozásokat figyelembe vevő gyógyszerelés
- Példák:
 - Asthmás roham hajnalban gyakori
 - Malignus betegségek (ALL esti kezelés hatásosabb)
 - hajnali angina, hajnali vérnyomás-emelkedés → Vérnyomáscsökkentők, infarctus elleni szerek időzítése
 - Depresszió különböző típusai
 - ACTH-szint reggel a legmagasabb → szteroidos kezelés reggel
 - A koleszterintermelés csúcsa az esti órákra tehető → statinok este

Egyéb sedatohypnoticus-anxiolyticus hatású szerek

- Klorálhidrát, paraldehyd (történelmi jelentőség)
 - promethazin, cyclizin (1. generációs H_1 -rec. blokkoló)
 - Carbamát-ok: Ethinamate; Meproamate (Andaxin)
 - Piperidindion-ok: Glutethimide, Methypylon
 - TCA (imipramine) (H_1 -rec blokkoló mellékhatás miatt)
 - Alkoholok
- GABA_A-agonisták

Alkoholok

- történelem: Ősi Egyiptom
Római Birodalom
Középkor
Ipari forradalom

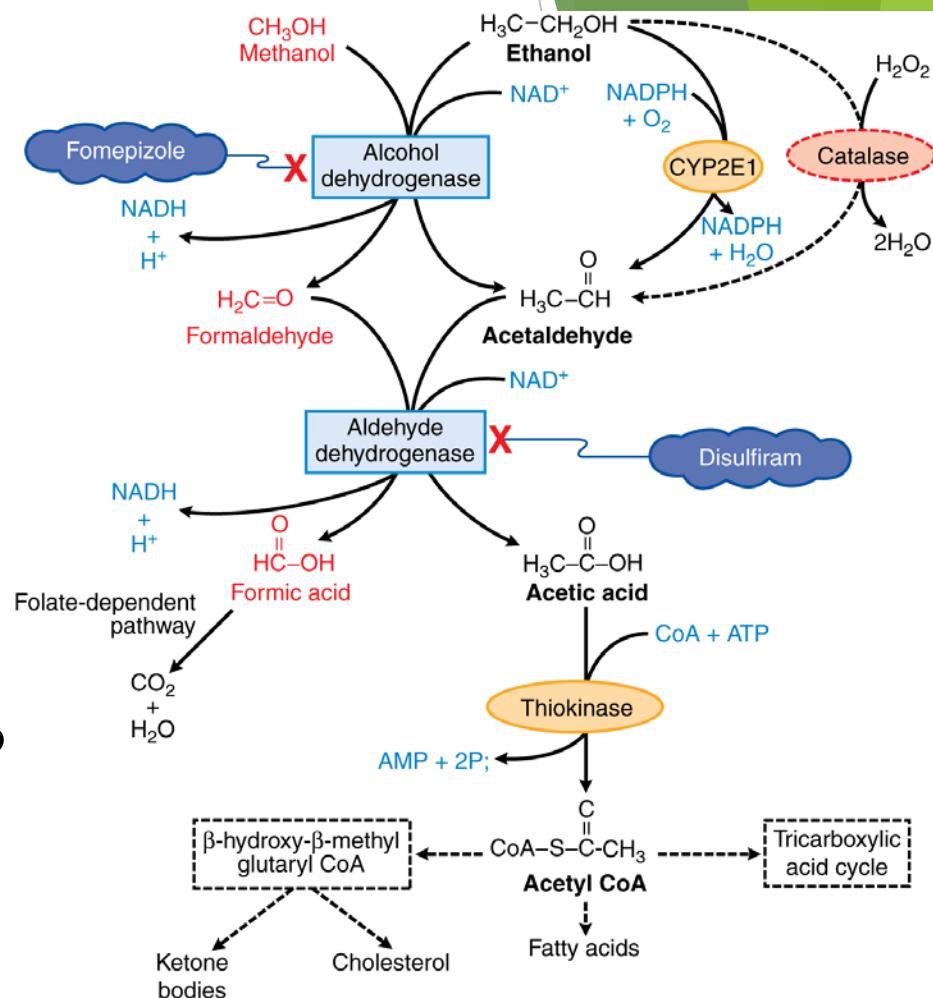
„leggyakoribb abúzus szerek”
„francia paradoxon”

- Fő típusok:
 - Etil-alkohol (etanol)
 - Metil-alkohol (metanol)
 - Etilén-glikol

Etanol

■ Farmakokinetika:

- Vízoldékony
- Gyors felszívódás (gyomor, vékony belek)
- Gyors eloszlás, KIR („jól perfundált”)
- Májban metabolizálódik
 - Alkohol Dehidrogenáz (etanol → acetaldehid), ADH1A, ADH1B, ADH1C
 - Mikroszomális Etanol Oxidáló rendszer (MEOS = CYP2E1) (amikor az ADH telített)
 - Aldehyd-Dehidrogenáz (acetaldehid → ecetsav), (mutáció: ALDH2*2)
- Kiválasztódás: vese, tüdő



Etanol (akut fogyasztás)

■ hatásmechanizmus

□ KIR:

- glutamát R gátlás (NMDA csatorna)
- Növeli a GABA Hatásait a GABA_A R-on
- Gátolja a fesz.függő Na/Ca csatornákat
- Aktiválja a fesz.függő K csatornákat
- β endorfinokat szabadít fel

□ Szív

- Cardiodepresszív hatás

□ Légzőrendszer

- deprimálja

□ Simaizom

- vasodilatatio

véralkohol (‰)

tünetek

0,5 – 1,0 nyugtató, „szubjektív jóérzés”, lassabb reakciók

1,0 – 2,0 mozgászavar, ataxia, elkent beszéd

2,0 – 3,0 hányás, stupor

3,0 – 4,0 kóma, emlékezetkiesés

>5,0 légzésdepresszió, halál



Etanol (krónikus fogyasztás)

■ Máj és GIT

- ☐ zsírmáj, alkohol indukálta hepatitis, cirrhosis
- ☐ enzim indukció (korai fázisban)
- ☐ Krónikus pancreatitis
- ☐ Felszívódási zavarok

■ KIR

- ☐ neurotoxicitás (Wernicke-Korsakoff szindróma)
(NMDA-rec gátlás, később upreguláció miatti túl-aktiváció → glutamát-excitotoxicitás)
- ☐ tolerancia – dependencia – alkohol elvonási tünetek
 - delirium tremens
 - GABA_A downreguláció és NMDA-rec upreguláció miatt

■ Szív- és érrendszer

- ☐ kardiomiopátia
- ☐ szívelégtelenség
- ☐ arrhythmia
- ☐ Koszorúér-betegség

■ Vér/Immun rendszer

- ☐ anaemia
- ☐ fertőzések

■ Fötális alkohol szindróma

- ☐ intrauterin fejlődési rendellenesség
- ☐ microcephalia
- ☐ rendellenességek az arc középső régiójának fejlődésében

Etanol

Alkohol-mérgezés kezelése

- Légzésdepresszió megelőzése
- Aspiráció elkerülése (hányadék)
- Glükóz i.v.
- Tiamin i.v. (B₁ Vitamin)
- Elektrolit-zavarok megelőzése: hányáscsillapító szerek (metoclopramid, B₆ Vitamin)

Etanol

Alkohol-elvonási tünetek kezelése:

- Nyugtató, szorongásoldó, görcsoldó terápia
 - diazepam, clonazepam, chlórdiazepoxid
- Anti-pszichotikus terápia
 - haloperidol, carbamazepin, meprobamát
- Neuroprotektív szerek alkalmazása:
 - Tiamin (Vitamin B₁)
 - glükóz
- Elektrolit- és só-pótlás

Etanol

Alkoholizmus kezelése:

- diszulfiram (Antaethyl®)
 - ALDH gátlása → acetaldehid↑, „másnaposság”
 - izzadás, arcpír, hányinger, hányás, hypotensio, zavartság
- acamprosate
 - NMDA antagonist, GABA_AR PAM
 - a hatások a receptor okkupanciától függenek – parciális agonista
- Naltrexon
 - Opioid-receptor antagonist
 - béta-endorphin hatások gátlására

Metanol

- Ipari felhasználás, oldószer
- baleseti/öngyilkossági mérgezés
- Jól felszívódik bőrről, GIT-ből
- Metabolizáció: ADH, ALDH
(metanol→formaldehid→hangyasav)
- Tünetek:
 - Látás zavarok („hóvihar”)→(retina károsodás)
 - hányinger, hányás, görcsök (metabolikus acidosis)
 - légzésdeprimáció, kóma

Metanol mérgezés

■ Terápia:

- ☐ decontaminatio
- ☐ etanol (p.o., i.v.) – telíteni az ADH-t
- ☐ fomepizole – ADH-gátló szer
- ☐ Lúgosítás (Na_2HCO_3)
- ☐ hemodialízis
- ☐ légzéstámogatás
- ☐ Görcsoldó terápia

Etilén-glikol

- Ablakmosó folyadék, fagyálló adalékok
- baleseti/öngyilkossági mérgezés (édes ízű → gyerekek is)
- Gyors felszívódás GIT-ből
- Metabolizáció: ADH
(etilén-glikol→glikol-sav→oxálsav)
- (Manapság: propilén-glikolt használnak, mert az rossz ízű és tejsavvá metabolizálódik)
- Tünetek:
 - fejfájás
 - hányinger, hányás, görcsök (metabolikus acidosis)
 - Akut vese-elégtelenség
 - Légzés-depresszió, kóma

Etilén-glikol mérgezés

■ Terápia:

- ☐ decontaminatio
- ☐ etanol (p.o., i.v.) – telíteni az ADH-t
- ☐ fomepizole – ADH-gátló szer
- ☐ Lúgosítás (Na_2HCO_3)
- ☐ hemodialízis
- ☐ légzéstámogatás
- ☐ Görcsoldó terápia

Antiepileptikus (antikonvulzív,
görcsoldó) szerek

Epilepszia, görcs

- Epilepszia:
 - heterogén tünetegyüttes
 - krónikus neurológiai rendellenesség melyet visszatérő és előre meg nem jósolható görcsrohamok jellemeznek
- Görcs(roham):
 - a viselkedés átmeneti megváltozásával járó, kóros agyi működés jól meghatározott epizódjai, melyet az agyi neuronok rendellenes túlműködése, hiperszinkron kóros kisülése okoz

Epilepszia, görcs

■ történelem:

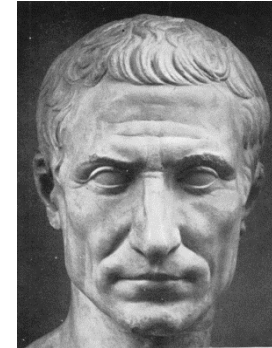
- Leggyakoribb neurológiai rendellenesség
- Epilepszia – populáció 0,1%-a
- „morbus sacer” = „szent betegség” mert úgy gondolták, hogy akinek rohama van, azt vagy megszállotta a gonosz, vagy az istenek érintették meg és misztikus erők kellenek a gyógyításához

■ (Az epilepszia és a zseniség gyakran együtt jártak?)

- Nagy Sándor
- Julius Caesar
- Szent Pál
- Jeanne D'Arc
- Blaise Pascal
- Isaac Newton
- Alfred Nobel
- Vincent Van Gogh
- George Frideric Händel
- Fjodor Dosztojevszkij
- Agatha Christie
- Ludwig van Beethoven
- Pjotr Ijics Csajkovszkij
- Michelangelo Da Vinci
- Lewis Carol (Alice in Wonderland)
- Arisztotelész
- Napóleon
- Hugo Weaving



Nagy Sándor
Macedón király



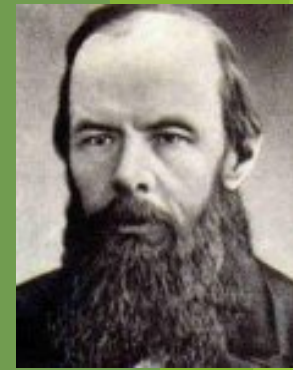
G. Julius Caesar
Római Államfő



Alfred Nobel
Svéd kémikus



Vincent van Gogh
Holland festő



F.M. Dosztojevszkij
Orosz író



Napóleon Bonaparte
Francia Császár

Epilepszia, görcs

- háttér:
 - Agyi idegsejtek lokális vagy kiterjedt károsulása (epileptogén fókuszt)
 - (görcsroham = a KIR károsulások szomatikus megjelenése)
- definíciók
 - epileptiform /epilepsziás görcs (baleseti, átmeneti)
 - láz (újszülöttek, gyermekek) – „lázgörcs”
 - hypoglycaemia
 - gyógyszer/alkohol elvonás
 - hyperventillatio
 - hypoxia
 - epilepszia (mint betegség) – rendszeres időközönként, ismétlődő, periódikus
 - idiopátiás (valódi), primer
 - tüneti, sekunder
 - trauma (KIR)
 - neoplasia
 - meningitis
 - KIR fejlődési rendellenesség

Roham típusok

Fokális (parciális) rohamok (motoros, érzékszervi, vegetatív) (60%)

- egyszerű parciális roham (az öntudat megtartott)
- komplex parciális roham (tudatzavar, a beteg elveszti öntudatát, gyakran kezdődik deja vu érzéssel, vagy furcsa szagok érzésével)
- parciális roham ami másodlagosan generalizálódik tónusos-clonusos rohammá

Generalizált roham (40%)

- absence roham (petit mal)
- generalizált tonusos-clonusos roham (GTCS) (grand mal)
- myoclonusos roham
- atóniás/akinetikus roham

klinikai megjelenés!

- epilepsziás roham – (ictus epilepticus)
- ismétlődő görcsrohamok
- status epilepticus – („állandosuló epilepsziás állapot”)

Epilepszia videó

Absence seizure (petit mal) (1:00)



Tonic-clonic seizure (grand mal) (0:17)



2. Tonic-clonic seizure (grand mal)



Secondarily generalised partial seizure
(0:35) (1:36) (2:18)



Pathomechanizmus

1. excitáció – PDS* – spontán depolarizáció
2. propagáció – áttérjedés különböző KIR agyterületekre
3. hypersynchronizatio
4. görcsroham (szomatikus megnyilvánulás)

Feltevés:

glutamate ↑

GABA ↓

*PDS: Azok a neuronok, amelyekből az epileptikus kisülés kiindul, szokatlan elektromos viselkedést mutatnak, ez az ún. paroxizmális depolarizáló eltolódás (paroxysmal depolarising shift; PDS), ami alatt a membránpotenciál hirtelen kb 30 mV-ot nő és úgy is marad egy pár másodpercig, mielőtt visszatér a normálisra

Antiepileptikumok hatásmechanizmusa

- ▶ γ -amino-vajsav (GABA) mediálta szinaptikus gátlás fokozása.
 - ▶ GABA_A agonista hatás, vagy GABA-hatás fokozása (pl. BZD-ek)
 - ▶ GABA mennyiségének növelése
 - ▶ a GABA lebontás gátlásával (pl. vigabatrin)
 - ▶ a GABA reuptake gátlásával (pl. tiagabin)
- ▶ Glutamát (serkentő aminosav) mediálta szinaptikus serkentés gátlása
 - ▶ NMDA Glu-rec. gátlás (pl. felbamát)
 - ▶ AMPA Glu-rec. gátlás (pl. lamotrigín)
 - ▶ Preszinaptikus felszabadulás gátlása (Ca-függő lásd lejjebb)
- ▶ Ion-csatornák gátlása
 - ▶ T-típusú (tranziens) fesz-függő Ca²⁺ csatorna (pl. ethosuximid)
 - ▶ fesz-függő Na⁺ csatorna (pl. fenitoin)

Antiepileptikumok egy csoportosítása (~farmakológiai)

GABAerg szerek

GABA_AR PAM-ok:

- Barbiturátok
- BZD-ek
- Karbamátok
- NaBr/KBr

GABA-T gátlók:

- zsírsavak
- Vigabatrin

GABA-R Agonisták:

- Progabid

GAT-1 gátlók:

- Tiagabin

Ioncsatornára ható szerek:

Nátrium csatorna blokkolók:

- Hydantoinok
- Zsírsavak
- Karboxamidok (Iminostilbének)
- Lamotrigin
- Topiramát
- Szulfonamidok (pl. Zonisamid)

Kalcium csatorna blokkolók:

- Szukcinimidek
- Gabapentin-vegyületek
- Lamotrigin
- Topiramát
- Zonisamid

Kálium
csatorna nyitók:

- Retigabine

Karboanhidráz bénítók

Szulfonamidok :

- Acetazolamid
- Topiramát
- Zonisamid
- Szultiám

Egyéb
Levetiracetám

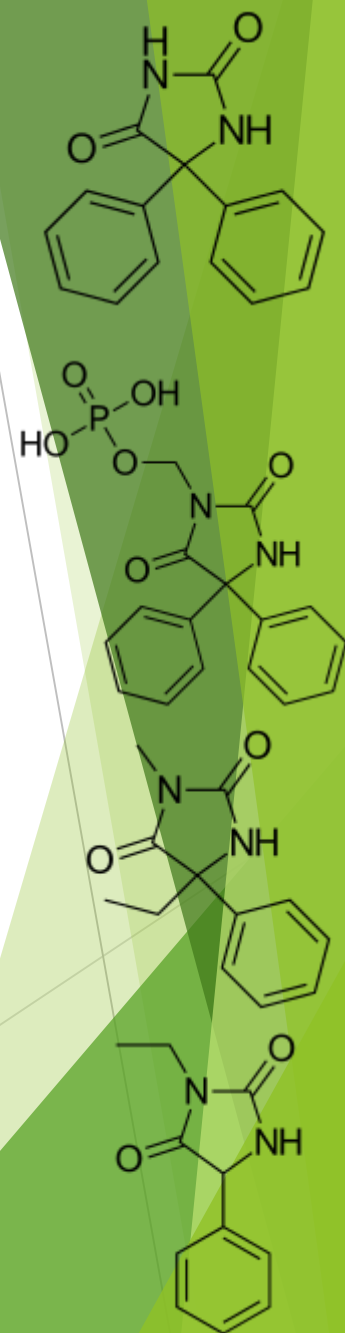
Antiepileptikumok kémiai csoportosítása

- Barbiturátok
Fenobarbitál (1912). Metilfenobarbitál (1935). , Barbexaclon (1982).
- Benzodiazepinek
Clobazam (1979). , Clonazepam (1974)., Clorazepat (1972)., A következő BZD-ek alkalmasak status epilepticus kezelésére: Diazepam (1963), Midazolam (1975) , Lorazepam (1972).
- Bromidok
Kálium bromid (1857).
- Karbamátok
Felbamát (1993), Retigabin (2011)
- Karboxamidok (iminostilbének; dibenzoazepinek)
Carbamazepin (1963). , Oxcarbazepin (1990). , Eslicarbazepin acetát (2009)
- Zsírsavak
Valproesav (1967)., Vigabatrin (1989)., Progabid, Tiagabin (1996)., (A Vigabatrin és progabid egyben GABA-analógok is.)
- Fruktóz származékok
Topiramát (1995).
- GABA analógok
Gabapentin (1993)., Pregabalin (2004).
- Hydantoinok
Phenytoin (1938)., Ethotoin (1957)., Mephenytoin, Fosphenytoin (1996).
- Pirimidindionok
Primidon (1952). (= Dezoxi-fenobarbitál)
- Pirrolidinek
Brivaracetam, Levetiracetam (1999)., Seletacetam
- Szukcinimidek
Ethosuximid (1955)., Phensuximid, Mesuximid
- Szulfonamidok
Acetazolamid (1953)., Szultiám, Methazolamid, Zonisamid (2000).
- Triazinok
Lamotrigin (1990).
- Valproilamidok (valproesav amid-származékai)
Valpromid, Valnoctamid

Antiepileptikumok - Hidantoinok

■ Phenytoin (Epanutin®, Diphedan®), fosphenytoin, mephenytoin, ethotoin

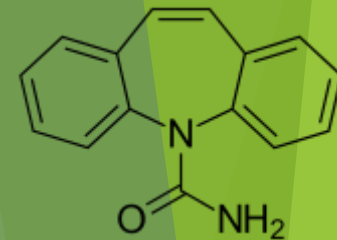
- (di)fenil-hidantoin-származékok
- egyik legrégebbi antiepileptikum
- Farmakodinámiás jellemzők
 - fesz függő Na^+ csatornákat gátolja (I/B típ. antiarrhythmias szer is)
- Farmakokinetikai jellemzők
 - jól felszívódik
 - plazma-fehérjéhez jelentősen kötődik → növeli más fehérjekötött anyagok szabad vérszintjét pl.: fenilbutazon, warfarin, szulfonamidok
 - CYP3A4 és CYP2C19 enzim induktor!
- Mellékhatások
 - pro-arrhythmias hatás
 - hyperthyreosis (tiroxin binding globulin-hoz is kötődik)
 - kettőslátás
 - ataxia
 - gingiva hyperplasia (kóros kollagén metabolizmus)
- Klinikai alkalmazás
 - parciális rohamokban (egyszerű/komplex)
 - GTCS
 - 15-20 mg/kg



Antiepileptikumok - Iminostilbének/karboxamidok

Carbamazepin (Tegretol[®], Neurotop[®])

triciklikus szerkezet (pont mint a triciklikus antidepresszánsoké):
di-benzo-azepin



- Farmakodinámiás jellemzők

- fesz. függő Na⁺-csatornák gátlása → korlátozza az ismétlődő kisüléseket

- Farmakokinetikai jellemzők

- jól felszívódik
- plazmafehérje-kötődés ≈ 70%
- indukálja a CYP3A4 (mint phenobarbital), ↓ szérumszint: phenytoin, valprooesav, OAC

- Mellékhatások

- teratogén
- álmoság,
- aplaszticus anaemia, agranulocytosis

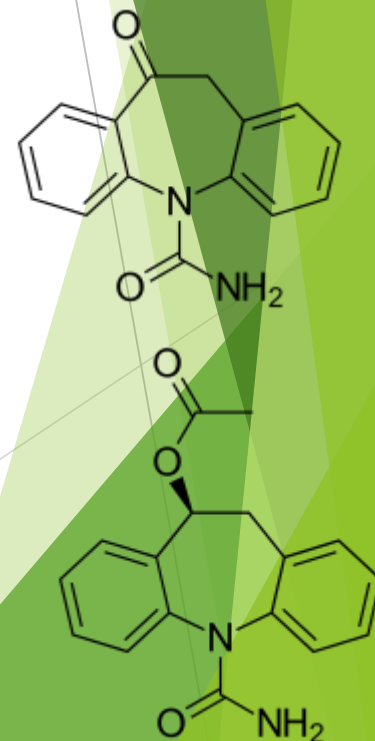
- Klinikai alkalmazás

- parciális rohamok (egyszerű/komplex)
- GTCS
- trigeminalis neuralgia
- hatásos dózis: 600-800 mg/nap



Oxcarbazepine (Trileptal[®]) Eslicarbazepine acetate (Aptiom[®], Zebinix[®])

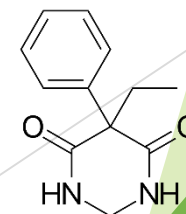
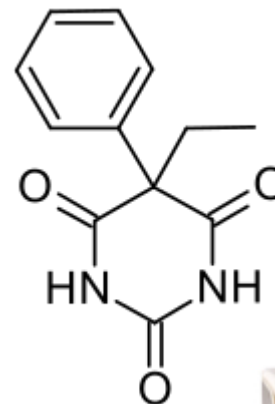
- carbamazepin-hez hasonló
- kevsésbé potens CYP3A4 enziminduktor, mint a carbamazepin
- CYP2C19 enzim-inhibítor!



Antiepileptikumok - Barbiturátok

Phenobarbital

- Farmakodinámiás jellemzők
 - GABA R PAM → PDS↓
- Farmakokinetikai jellemzők
 - jól felszívódik
 - máj enzim induktor! CYP3A4, (nemkívánt terhesség!)
- Mellékhatások
 - altató hatás
 - kardiovaszkuláris/légzésdepresszió
- Klinikai alkalmazás
 - parciális rohamok (egyszerű/komplex)
 - GTCS



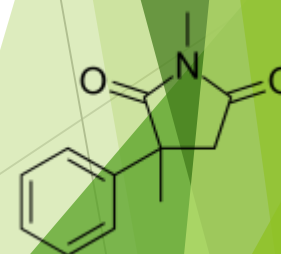
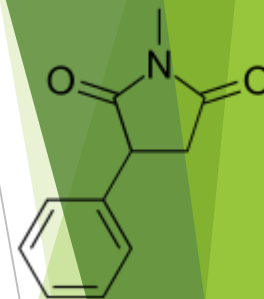
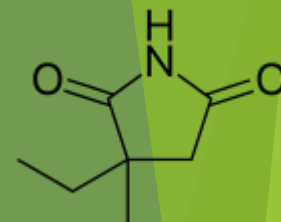
Primidon (Sertan®)

- Egy dezoxi-barbitál, phenobarbitállá metabolizálódik

Antiepileptikumok- Szukcinimidek

Ethosuximid, Phensuximid, Mesuximid

- Farmakodinámiás jellemzők
 - T-típusú Ca^{++} csatornákat gátolja (különösen a thalamicus neuronokban)
- Farmakokinetikai jellemzők
 - gyorsan felszívódik
 - féléletidő: 40 óra
- Mellékhatások
 - gyomor bántalmak
 - hányinger, hányás
 - paresthesiák (kóros érzékelés)
- Klinikai alkalmazás
 - absence rohamokban (első-vonalbeli kezelés)
 - 250-500 mg

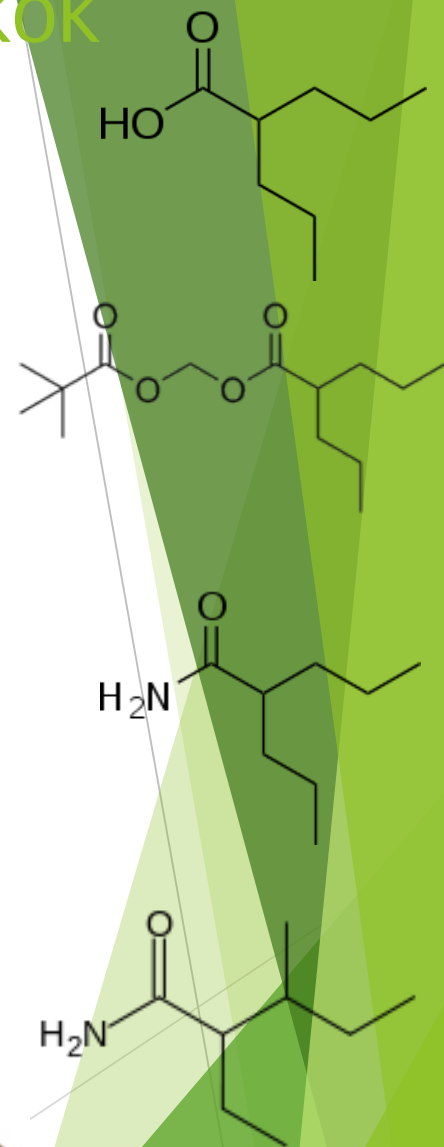


Antiepileptikumok – Zsírsav-származékok

Valproesav/valproát (Convulex®)

Valproát-pivoxil (pro-drug), Valpromide, Valnoctamide

- Farmakodinámiás jellemzők
 - fesz függő Na^+ csatornákat gátolja
 - T-típusú Ca^{++} csatornákat is gátolja
 - serkenti a GAD
 - gátolja a GAT-1
 - gátolja a GABA-T - magas koncentrációkban
- Farmakokinetikai jellemzők
 - jól felszívódik
 - plazmafehérje-kötődés $\approx 90\%$
- Mellékhatások
 - hányinger, hányás
 - hepatitis
 - embriopathia (spina bifida – nyitott gerinc)
- Klinikai alkalmazás
 - Széles spektrumú antiepileptikum:
 - absence rohamok
 - GTCS

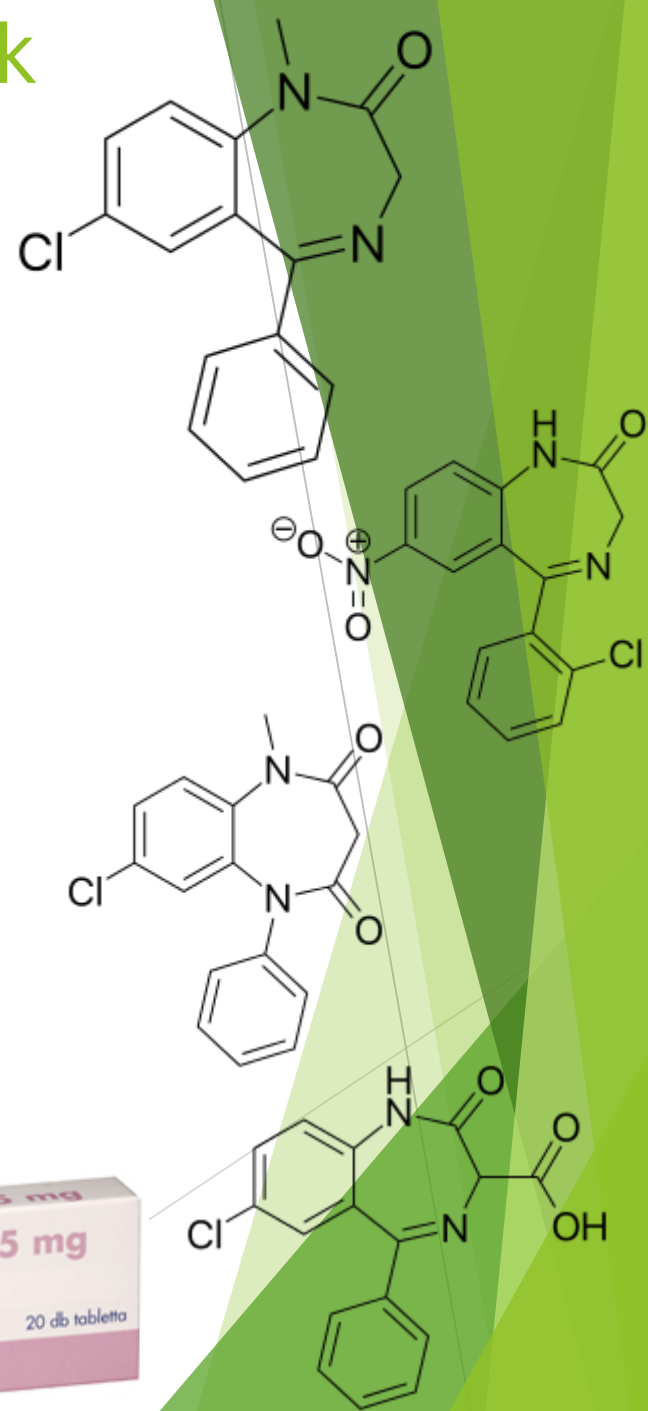


Antiepileptikumok - BZD-ek

Benzodiazepinek

diazepam, clonazepam, clobazam, clorazepát

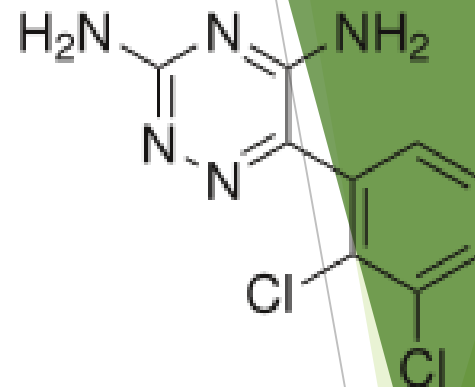
- Farmakodinámiás jellemzők
 - GABA_A R PAM
- Farmakokinetikai jellemzők
 - jól felszívódik
- Mellékhatások
 - altató hatás
 - kardiovaszkuláris/légzésdepresszió
- Klinikai alkalmazás
 - folyamatos roham-aktivitás
 - ismétlődő epileptiform rohamok
 - status epilepticus



Antiepileptikumok - Egyéb származékok

Lamotrigin (Lamictal®)

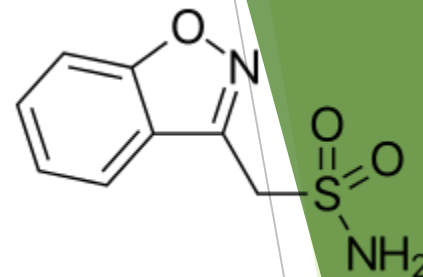
- Farmakodinámiás jellemzők
 - N-típusú (neurális) Ca^{2+} csatornákat gátol
 - Na^{+} csatornákat is gátol
- Farmakokinetikai jellemzők
 - Gyors felszívódású
 - féléletidő: 24 óra
- Mellékhatások
 - fejfájás,
 - kettőslátás
 - aluszékonyság
 - bőr kiütés
- Klinikai alkalmazás
 - Széles spektrumú antiepileptikum:
 - Lennox-Gastaut szindróma (gyermekkorban, többszörös roham típus, mentális retardáció)
 - 100-300mg/ nap



Antiepileptikumok - Egyéb származékok

Zonisamid (Zonegran®)

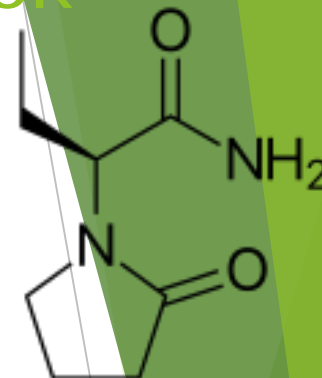
- Farmakodinámiás jellemzők
 - N-típusú (neurális) Ca^{2+} csatornákat gátol
 - Na^{+} csatornákat is gátol
- Farmakokinetikai jellemzők
 - CYP3A4 metabolizálja
- Mellékhatások
 - Szedáció
 - Szédülés
 - vesekőképződés
- Klinikai alkalmazás
 - Széles spektrumú antiepileptikum:
 - Parciális, GTCS, myoclonusos roham stb.
 - 100-300mg/ nap



Antiepileptikumok – Egyéb származékok

Levetiracetam (Keppra®)

- Farmakodinámiás jellemzők
 - Specifikusan kötődik egy „szinaptikus vezikuláris protein”-hez ezáltal módosítja a neurotranszmitter felszabadulást
- Farmakokinetikai jellemzők
 - Kétharmada változatlan formában ürül a vesén át
 - Maradékot NEM CYP metabolizálja
- Mellékhatások
 - Szedáció
 - Szédülés
- Klinikai alkalmazás
 - Széles spektrumú antiepileptikum:
 - Parciális, GTCS, myoclonusos rohamban különösen stb.
 - 1000-3000mg/ nap

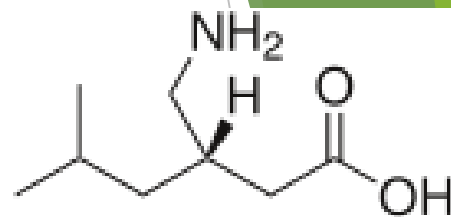
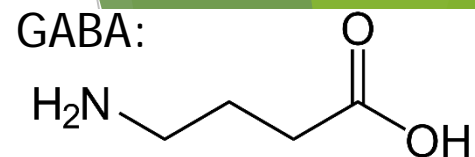
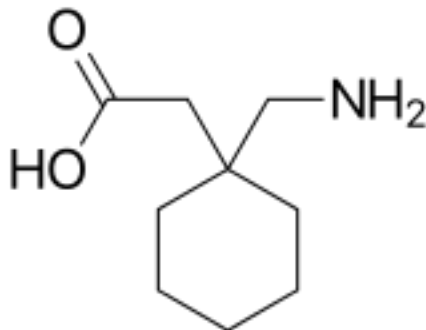


Antiepileptikumok - Egyéb származékok

Gabapentin, Pregabalin

GABA analógok

- Farmakodinámiás jellemzők
 - a GABA szerkezeti analógja de
 - nem agonista a GABA_A Rec-on (a szerkezeti hasonlóság ellenére)
 - fesz. függő Ca^{2+} csatornákat gátolja (N-típusú)
- Farmakokinetikai jellemzők
 - plazmafehérjéhez nem kötődik
- Mellékhatások
 - altató hatás
- Klinikai alkalmazás
 - parciális rohamokban
 - Neuropátiás fájdalom szindrómákban
 - 900-1800-3600 mg/nap



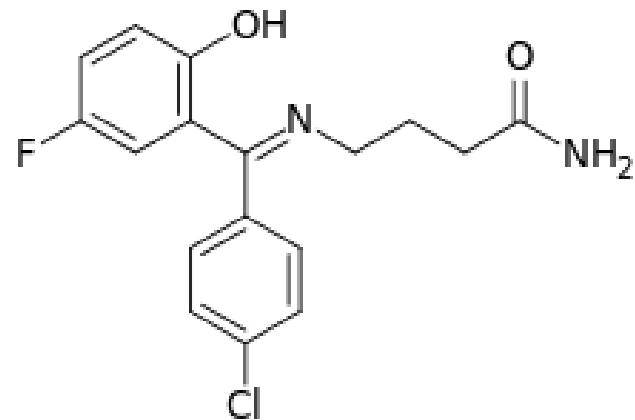
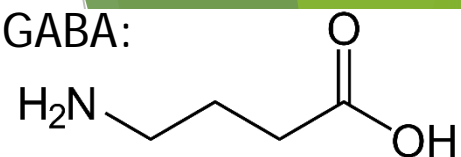
Antiepileptikumok – Egyéb származékok

Progabid (Gabrene)

GABA analógok

- Farmakodinámiás jellemzők
 - a GABA szerkezeti analógja és
 - Átalakul GABA-vá
 - agonista a GABA_A Rec-on
- Farmakokinetikai jellemzők
 - 95%-ban plazmafehérjéhez kötődik
- Mellékhatások
 - altató hatás
 - Emeli a kortikoszteron szintet
- Klinikai alkalmazás
 - Széles spektrumú antiepileptikum:
 - Parciális, GTCS, myoclonusos roham stb.
 - Lennox-Gastaut szindróma (gyermekkorban, többszörös roham típus, mentális retardáció)

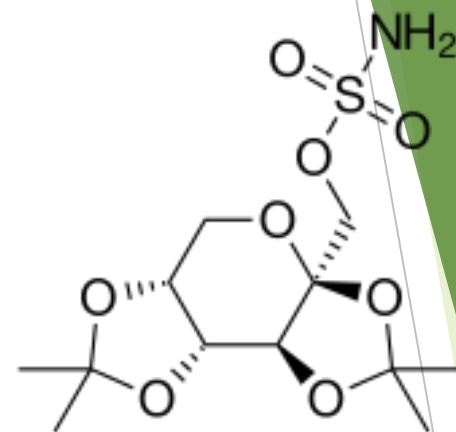
GABA:



Antiepileptikumok – Egyéb származékok

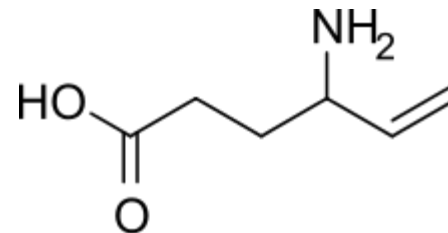
Topiramát (Topamax®, Etopro®, Topepsil®)

- Farmakodinámiás jellemzők
 - fesz. függő Na^+ csatornákat gátol
 - AMPA-rec. gátol
 - serkenti a GABA_A mediálta Cl^- áramot
- Farmakokinetikai jellemzők
 - gyorsan felszívódik
- Mellékhatások
 - fáradtság,
 - meglassult gondolkodás
 - paraesthesiák (kóros érzékelés)
- Klinikai alkalmazás
 - parciális rohamok
 - Lennox-Gastaut szindróma
 - Migrén prevenció, fejfájás
 - 200-600 mg/nap



Antiepileptikumok – Egyéb származékok

Vigabatrin (Sabril®)

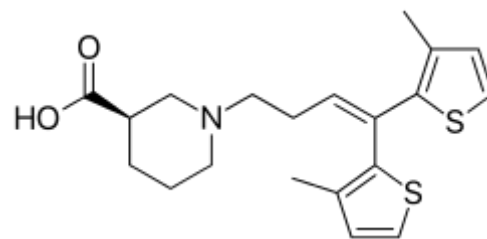


- Farmakodinámiás jellemzők
 - GABA szerkezeti analógja: gamma-vinyl-GABA
 - GABA-T (GABA transaminase) irreverzibilis gátlószere
- Farmakokinetikai jellemzők
 - jól felszívódik
- Mellékhatások
 - álmosság, szédülés, súlygyarapodás
 - kétoldali látásvesztés
 - intramyelin ödéma (csecsemők)
- Klinikai alkalmazás
 - refrakter parciális rohamok



Antiepileptikumok – Egyéb származékok

Tiagabin

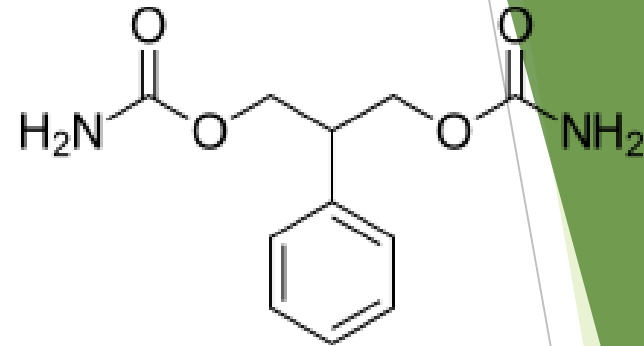


- Farmakodinámiás jellemzők
 - GABA re-uptake gátló
 - gátolja a GAT-1 > GAT-2 > GAT-3 transzportereket → e.c. GABA↑
 - modulálja a fesz.függő Ca^{2+} csatornákat (N-típus) → glutamát felszabadulás↓
- Farmakokinetikai jellemzők
 - teljes felszívódás: 90-100%
 - CYP3A4 által metabolizálódik
- Mellékhatások
 - idegesség,
 - szédülés,
 - remegés
 - aluszékonyság,
 - ataxia
- Klinikai alkalmazás
 - refrakter parciális rohamokban
 - másodlagosan generalizálódó parciális rohamokban

Antiepileptikumok - Egyéb származékok

Felbamát (Taloxa®)

- Farmakodinámiás jellemzők
 - NMDA Rec gátló
 - GABA_A Rec moduláló
- Farmakokinetikai jellemzők
 - jól felszívódik
 - vizeletbe választódik ki
- Mellékhatások
 - hepatitis
 - aplasticus anaemia, agranulocytosis
- Klinikai alkalmazás
 - parciális rohamokban



Terápiás indikációk

egyszerű/komplex parciális rohamok

- carbamazepin
- phenytoin
- valproesav

absence rohamok

- ethosuximid
- valproesav

GTCS

- carbamazepin/oxcarbazepin
- phenytoin
- levetiracetám

status epilepticus

- benzodiazepin
 - diazepam (10-20 mg i.v.), clonazepam (2 mg i.v.)
- O₂, glükóz i.v., tiamin (B₁ vitamin)
- phenytoin (15-20 mg/kg-EKG kontroll)
- phenobarbital (15-20 mg/kg, 100mg/min i.v.)
- thiopental, izom relaxáns, légzéstámogatás