



FARMAKOLOGIJA ANKSIOLITIKA I SEDATIVA-HIPNOTIKA

Izv. prof.dr.sc. Ante Tvrdeić

Tvrdeić



ISHODI UČENJA

- **Definirati** skupine anksiolitika i sedativa-hipnotika i **objasniti** njihov mehanizam djelovanja.
- **Navesti i objasniti** terapijske i štetne učinke najvažnijih lijekova iz skupine anksiolitika i sedativa-hipnotika (**benzodiazepini, barbiturati, Z-lijekovi**).

Tvočić

UVOD: STRAH ILI ANKSIOZNOST?

Truckie

■ STRAH

- Normalan kognitivni i emocionalni odgovor na **STVARNU PRIJETNJU**
- Izaziva **BUDNOST I OPREZ**, te ponašanje u smislu **BIJEGA OD ILI IZBJEGAVANJA** prijetnje.



■ ANKSIOZNOST

- Neugodna emocija/raspoloženje koje nalikuje strahu, a javlja se **BEZ PRISUTNOSTI STVARNE PRIJETNJE**.
- Anticipirani strah



UVOD: SPEKTAR ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

- Incidencija **≈15%** u općoj populaciji
- **GENERALIZIRANI ANKSIOZNI POREMEĆAJ**
- **OPSESIVNO – KOMPULZIVNI POREMEĆAJ**
 - **Detektiv Adrian Monk (TV serija)** sjajan primjer!
- **POST-TRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ**
- **NAPADAJ PANIKE**
- **SOCIJALNA ANKSIOZNOST**
- **SEPARACIJSKA ANKSIOZNOST**
- **SELEKTIVNI MUTIZAM**
- **SITUACIONA ANKSIOZNOST/FOBIJE**
 - Agorafobija, akrofobija, klaustrofobija, hidrofobija, arahnofobija (slika gore) itd.



Travickit

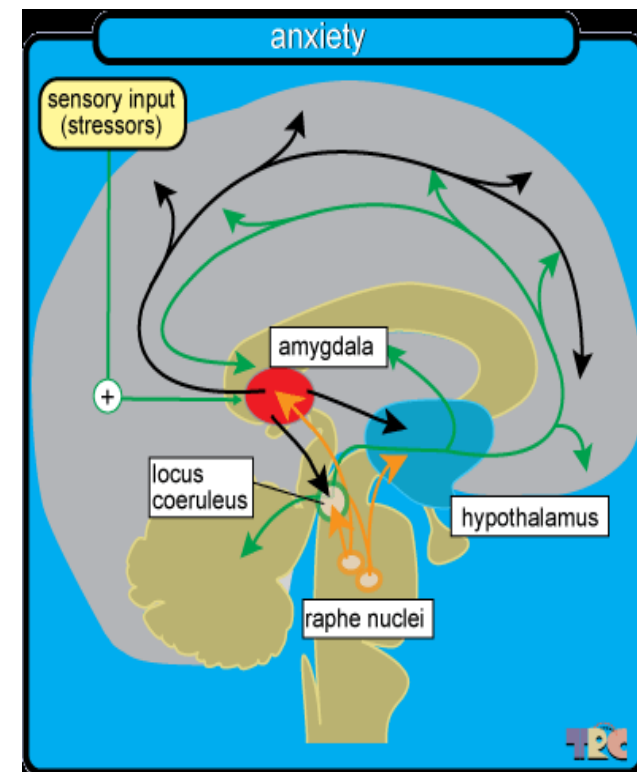
UVOD: NEURONSKA MREŽA ZA STRAH/ANKSIOZNOST

- Neuronsku mrežu za strah/anksioznost čine **amigdala** (crno), **hipokampus** i **kora mozga**, a pridružen im je i **hipotalamus** (stres reakcija)

- Važni neurotransmiteri u mreži su **noradrenalin** (zeleno) i **serotonin** (narandžasto).

- **Centralnu ulogu** u stimulaciji neuronske mreže za anksioznost imaju **amigdala**.

- **STIMULIRAJU** **locus coeruleus** (↑ otpuštanje NA), **hipotalamus** (↑ osovine HHA) i **koru mozga** (uzrokuje promjene ponašanja), a **STIMULIRANI SU** **NA neuronima** i **5HT neuronima** iz rafe jezgara.

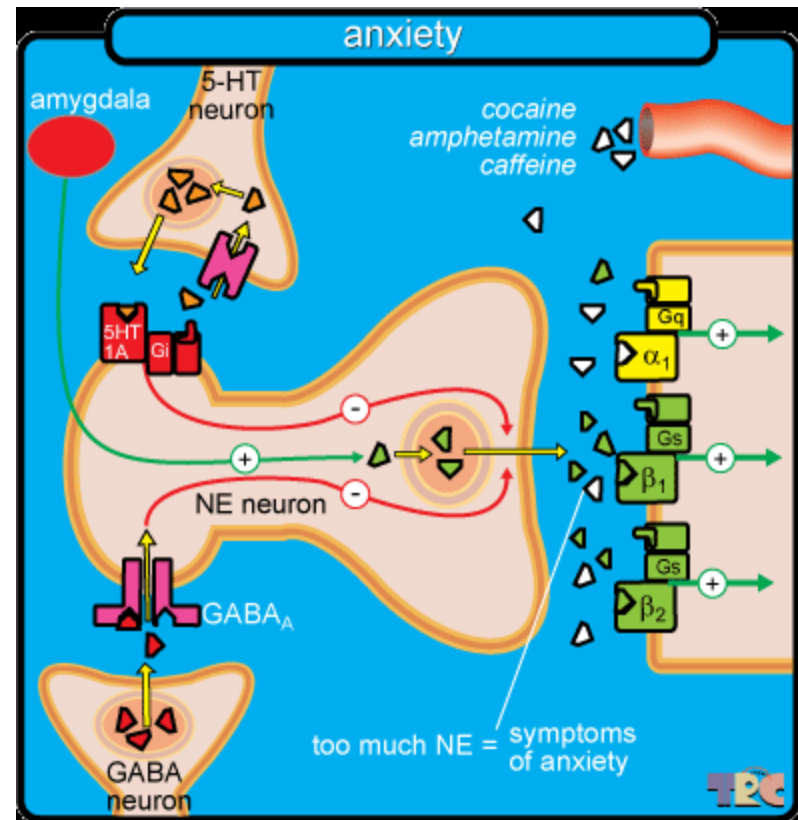


Trockit

UVOD - ANKSIOZNOST NA STANIČNOJ RAZINI

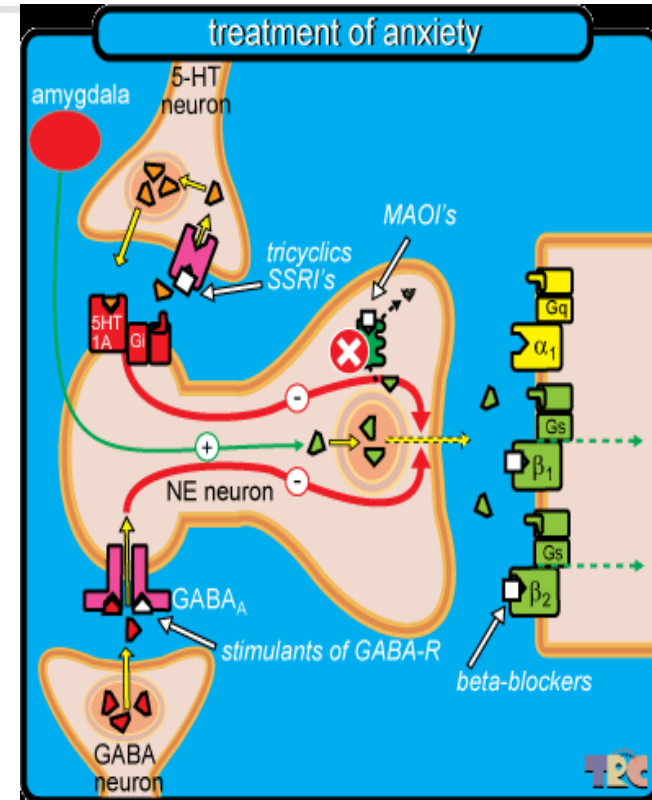
Tworkit

- U centru zbivanja je **NA neuron - PREVIŠE NA** dovodi do simptoma anksioznosti!
- **ANKSIOZNOST** potiče **hiperstimulacija amigdala, panikogeni lijekovi (kokain, amfetamin, kafein)** ili **deregulacija serotonergičke i GABAergičke inhibicije**



FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ANKSIOZNOSTI

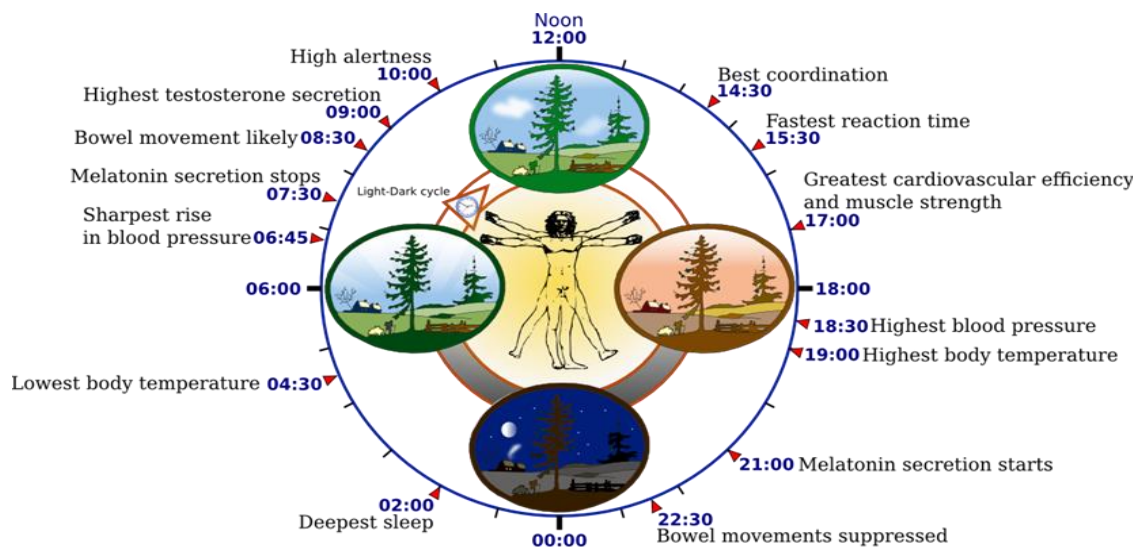
- Lijekovi koji **SMANJUJU** pretjeranu stimulaciju NA neurona iz amigdala neizravno **POVEĆANJEM** GABAergičke inhibicije (**benzodiazepini**) ili serotonergičkom modulacijom (**bupiron**, SSRI, SNRI, triciklički antidepresivi) **SMANJUJU SIMPTOME ANKSIOZNOSTI**.
- Tjelesni simptomi anksioznosti (znojenje, tremor, ubrzani rad srca) mogu se smanjiti izravno **BLOKADOM β ADRENERGIČKIH RECEPTORA** (β -antagonistima, npr. propranolol)



Tworkic

UVOD- SPAVANJE

- Periodička, privremena i djelomična **SUSPENZIJA SVIJESTI, OSJETA I LOKOMOTORNE AKTIVNOSTI.**
 - Ubikvitarno, svakodnevno iskustvo, ne ovisi o spolu, životnoj dobi, rasi itd.
- Većina odraslih ljudi spava prosječno **8-8,5 sati na dan.**
- Period spavanja i budnost se u ljudi **ritmički izmjenjuje tijekom 24 sata (cjelodnevni ili cirkadijalni ritam).**
 - Čovjek je uobičajeno **budan danju**, a **spava po noći.**



J. Vackić

EVOLUCIJSKO ZNAČENJE SPAVANJA

- Spavaju svi **sisavci, ptice, gmazovi**.
 - **Insekti**, pa čak i **bakterije** imaju dnevni ritam aktivnosti/neaktivnosti.
- Spavanje je očita **EVOLUCIJSKA PRILAGODBA I PREDNOST**, zato je opstalo tijekom evolucije vrsta.

Tvoorit



SVRHA SPAVANJA

Twokid



■ MOZAK

- U snu se vraća u prethodno stanje (**“reset”**), trajno pohranjuje nove podatke (**“back up”**) i obnavlja energiju (**“charging”**).

■ METABOLIZAM

- Smanjuje se brzina tjelesnog **metabolizma i potrošnja energije** (oko 20%).

■ SRCE

- Smanjuje se **krvni tlak, frekvencija srca i rad srca** (oko 20%).

■ OSTALO

- **Obnavljaju se** mrtve i ostarjele stanice tkiva. otpušta se **hormon rasta** u diece



POREMEĆAJI SPAVANJA - DISOMNIJE

Truckit

- **INSOMNIJA** (NESANICA)
 - Kratkotrajna/akutna (prolazna, povremena)
 - Dugotrajna/kronična
- **HIPERSPOMNIJA**
(PRETJERANA POSPANOST)
 - Narkolepsija, apneja u snu
- **PARASOMNIJA**
(NENORMALNO PONAŠANJE ZA VRIJEME SNA)
 - Npr. hodanje u snu ("mjesečarenje")



INSOMNIJA/NESANICA

- Zahvaća **10-15% opće populacije**, češće žene.
 - **50% bolesnika** bez ikakvog nadzora liječnika!?
- **Nemogućnost usnivanja i/ili održavanja sna i/ili loša kvaliteta spavanja.**
 - Združeni simptomi: **teškoće u koncentriranju, pamćenju, umor, pospanost, letargija, emotivna nestabilnost.**
- Po nastanku **primarna** (bez jasnog uzroka) ili **sekundarna** (zbog bolesti).
 - **Depresija, manično-depresivni poremećaj, epilepsija, Parkinsonova bolest, hipertenzija, astma, bolna stanja** itd.



J. Vackit

SOMNOGENE TVARI

- Somnogene tvari promoviraju stanje **spavanja**.

- **ENDOGENI SOMNOGENI**

- **Adenozin, GABA, galanin, melatonin (hormon noći),**
- **Serotonin** djeluje dvosmjerno - promovira buđenje, a potom izaziva pospanost.

- **EGZOGENI SOMNOGENI**

- **Sedativi/hipnotici, antipsihotici, antihistaminici, neki antidepresivi, opći anestetici, opioidni analgetici (lijekovi), valerijana/odoljen (biljne tvari), alkohol, opijati, tekući ekstazi (sredstva ovisnosti), triptofan (sastojci hrane, „Triptobel“ kapsule za liječenje nesanice, supkliničke anksioznosti i depresije).**



Trückid

ANTISOMNOGENE TVARI

■ Antisomnogene tvari promoviraju stanje **budnosti**.

■ ENDOGENI ANTISOMNOGENI

■ **Acetilkinolin, glutamat, noradrenalin, dopamin, histamin, oreksini A i B, citokini.**

■ **Serotonin** djeluje dvosmjerno - promovira buđenje, a potom izaziva pospanost.

■ EGZOGENI ANTISOMNOGENI

■ **Stimulansi SŽS, neki antidepresivi, kortikosteroidi, antiastmatici** (lijekovi)

■ **Nikotin, kofein, amfetamin, kokain** (sredstva ovisnosti),

■ **Tirozin** (sastojci hrane), **kofein, teobromin, teofilin** (sastojci napitaka i energizirajućih pića, tj. čaja, kave, Red Bull-a i sličnih).



Trockit

BENZODIAZEPINSKI ANKSIOLITICI I SEDATIVI-HIPNOTICI – DEFINICIJA SKUPINE

Praksiten

- Lijekovi **benzodiazepinske strukture i mehanizma djelovanja** kojima su najvažniji učinci **anksiolitički** (↓anksioznost), **sedativni** (↓psihomotorni nemir, smiruju) i **hipnotički** (uspavljuju i/ili produljuju spavanje).
- Primjeri: **Diazepam** (Apaurin[®], Normabel[®]), **oksazepam** (Praksiten[®]), **alprazolam** (Xanax[®]) itd.
- Često se koriste (vidi sliku)!

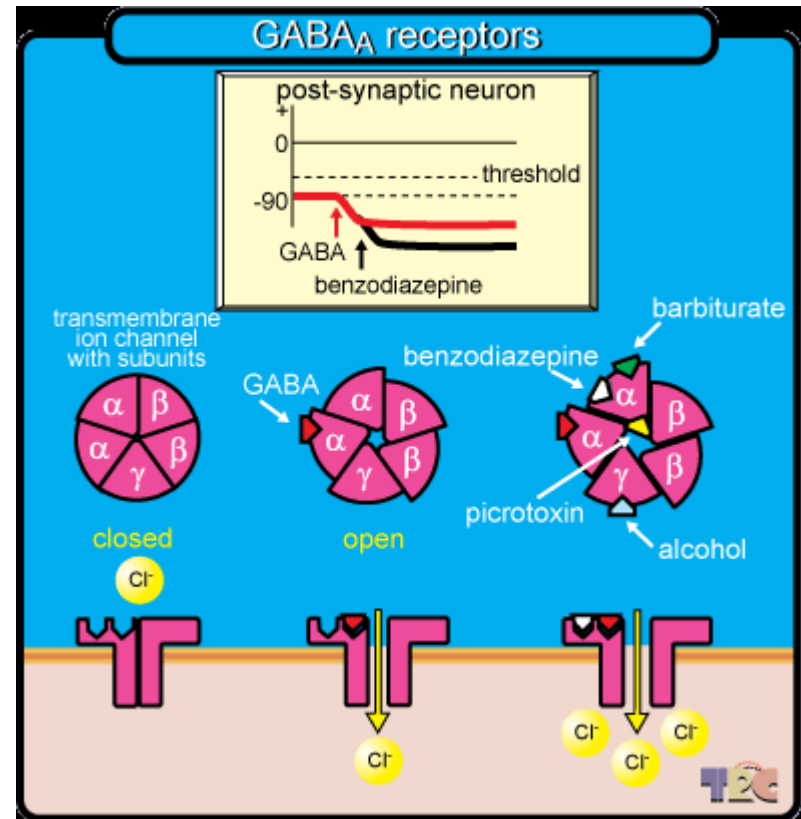
30 najkoristitijih lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan u 2011. godini

| | ATK | INN | DDD/1000/dan |
|-----|---------|--------------------------------|--------------|
| 1. | C08CA01 | amiodolon | 50,29 |
| 2. | C05AA03 | ramipril | 45,70 |
| 3. | B01AC06 | acetilsalicilna kiselina | 43,46 |
| 4. | N02BA01 | diclofenak | 29,47 |
| 5. | C03CA01 | furosemid | 28,50 |
| 6. | C05AA03 | lisinapl | 25,78 |
| 7. | C10AA06 | atorvastatin | 24,50 |
| 8. | N02BA12 | ibuprofen | 22,98 |
| 9. | A02BA02 | ranitidin | 20,19 |
| 10. | A10BA02 | metformin | 16,44 |
| 11. | C09CA09 | lactipon | 16,35 |
| 12. | H01AB02 | ibuprofen | 14,68 |
| 13. | A02AC03 | omeprazol | 14,48 |
| 14. | C10AA01 | simvastatin | 13,02 |
| 15. | A10EB12 | glimepirid | 13,46 |
| 16. | H01AB08 | diclofenak | 13,47 |
| 17. | H02GA01 | levetiracetam | 13,47 |
| 18. | A11CA01 | askorbinska kiselina (vit. C) | 11,49 |
| 19. | C07AB07 | bisoprolol | 11,24 |
| 20. | N02BA05 | cijanokobalamin | 10,34 |
| 21. | N06AX13 | levetiracetam | 10,17 |
| 22. | C07AB03 | atenolol | 9,17 |
| 23. | C01DA14 | izosorbidinonitrat | 8,76 |
| 24. | S01AA18 | lidokain | 8,62 |
| 25. | B01CB02 | amoksisilin i inhibitor enzima | 8,58 |
| 26. | G04CA02 | lanuzolan | 8,24 |
| 27. | N05CF02 | clonidin | 7,63 |
| 28. | C09CA01 | losartan | 7,46 |
| 29. | B01CA03 | edrostatin | 6,89 |
| 30. | A33AD08 | inulin espart | 6,87 |

BENZODIAZEPINI (BZD)

MEHANIZAM DJELOVANJA

- MOLEKULARNA META
 - **GABA-A receptor** (receptor ionski kanal sa 2α , 2β i 1γ podjedinicom), **BZD** \uparrow učestalost otvaranja Cl^- kanala
- MEHANIZAM DJELOVANJA NA GABA-A RECEPTORU
 - **VEZNO MJESTO ZA BZD** (na α podjedinici, α neselektivni*), **agonisti**.
 - Flumazenil je **antagonist i PROTUOTROV** kod trovanja sa BZD.
- UČINAK
 - \uparrow **inhibicije** neurona GABA-om



Travakid

SPEKTAR UČINAKA BENZODIAZEPINA OD MANJE KA VEĆIM DOZAMA

- ANKSIOLITIČKI (mala doza)
- SEDATIVNO-HIPNOTIČKI
- ANTIEPILEPTIČKI
- MIORELAKSACIJA
- ANTEROGRADNA AMNEZIJA
- ATAKSIJA*, APRAKSIJA**, HIPOREFLEKSIJA***
- **OPĆA ANESTEZIJA** (velika doza)
- **KOMA, SMRT (TEŠKO PREDOZIRANJE)**
- **KRONIČNO UZIMANJE (>3 tjedna):**
 - TOLERANCIJA
 - **OVISNOST**
- **APSTINENCIJSKI SINDROM#**
 - Anksioznost, nesanica, uznemirenost, epileptički napadaj (**obrnuto** od učinaka!)

NUSPOJAVE I INDIKACIJE ZA BENZODIAZEPINE

■ NUSPOJAVE

- ↓ motorička aktivnost, pospanost, ↓ tonusa skeletnih mišića, anterogradna amnezija, ataksija/inkoordinacija, ↓ refleksi (vožnja motornih vozila!), ovisnost.
- Interakcija s alkoholom i depresorima SŽS.

J. Vokrić

■ INDIKACIJE

- **Anksiozni poremećaji, epilepsija, sedacija agitiranih bolesnika, nesаница**, spazam skeletnih mišića (cerebralni spazam), teška ovisnost o alkoholu (alkoholni delirij).

■ ZLOUPOTREBA

- **Ovisnost, doping** u streljaštvu (smanjuju tremor ruku)

BARBITURATI – DEFINICIJA SKUPINE



- Lijekovi **barbituratne strukture** i **nebenzodiazepinskog mehanizma djelovanja** kojima je najvažniji učinak **sedativni** (↓ psihomotorni nemir, smiruju) i **hipnotički** (uspavljuju i/ili produljuju spavanje).
- Primjeri: **Pentobarbital, fenobarbital, sekobarbital, tiopental**

Tvođić

BARBITURATI MEHANIZAM DJELOVANJA

Tworkit

MOLEKULARNA META

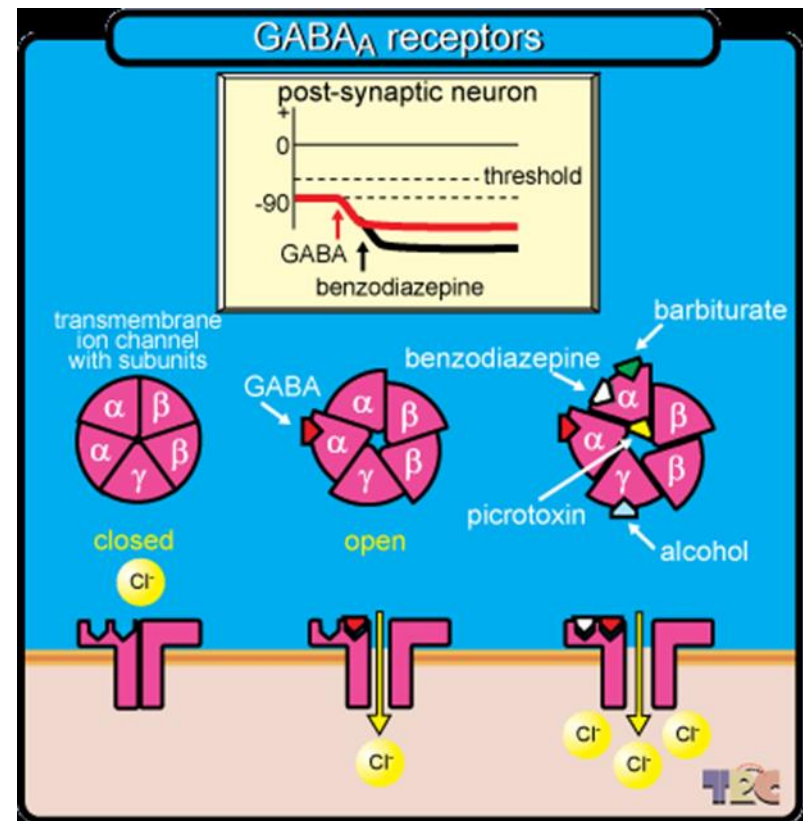
- **GABA-A receptor**, vezno mjesto u Cl kanalu*, **↑vrijeme** za koje je Cl kanal otvoren

MEHANIZAM DJELOVANJA NA GABA-A RECEPTORU

- VEZNO MJESTO U Cl⁻ KANALU, **otvarači kanala** GABA-A receptora, **neosjetljivi** na flumazenil

UČINAK

- **↑↑ inhibicije** neurona GABA-om



BARBITURATI – SPEKTAR DJELOVANJA, NUSPOJAVE, INDIKACIJE

T. Vokić

- U cjelini **poput BZD**, ovisi o dozi, **ali raste linearno sve do kome i smrti.**

- Anksiolitički, **hipnosedativan, antiepileptički, miorelaksantni učinak, amnezija i opća anestezija.**

- **Jači depresorski učinak** na SŽS od BZD, **KOMA I SMRT** kod predoziranja.

■ NUSPOJAVE

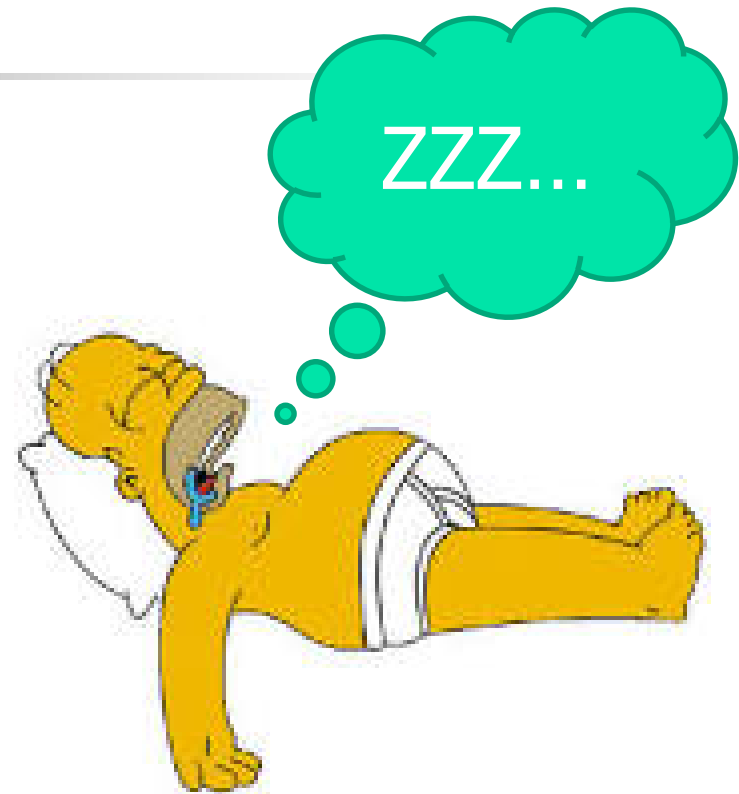
- U cjelini poput BZD, **ALI JAČE.**
- **SMANJENI BROJ UDISAJA** već u terapijskim dozama.
- Dodatno **indukcija CYP3A4** enzima i **↑metabolizma** nekih lijekova.
- **PO ŽIVOT OPASNE** interakcije s alkoholom i depresorima SŽS!
- **JAČA TOLERANCIJA I OVISNOST** od BZD.

■ INDIKACIJE

- **Sedacija** agitiranih bolesnika, **epilepsija, opća anestezija.**

NOVIJI HIPNOSEDATIVI/Z-LIJEKOVI

- Lijekovi **nebenzodiazepinske i nebarbituratne strukture, ali benzodiazepinskog mehanizma djelovanja** kojima je najvažniji **hipnosedativan učinak** (uspavljuju i/ili produljuju spavanje).
- Primjeri: **Zolpidem** (Sanval[®]), **zaleplon**, **zopiklon**, **eszopiklon**
 - **ZZZ akronim** kao aluzija na onomatopeju spavanja odgovoran je za naziv Z lijekovi.



Tworkid

MEHANIZAM DJELOVANJA Z-LIJEKOVA

■ MOLEKULARNA META

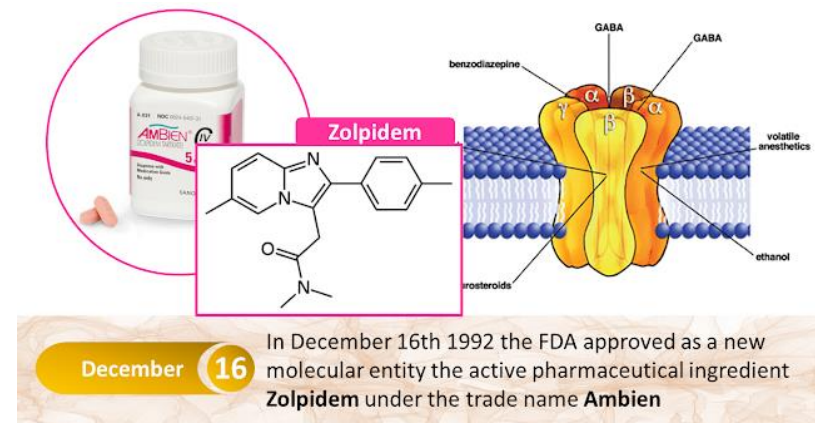
- **GABA-A receptor**, ↑ učestalost otvranja Cl⁻ kanala

■ MEHANIZAM DJELOVANJA NA GABA-A RECEPTORU

- VEZNO MJESTO ZA BZD, sel. za receptor sa **α1 podjedinicom**, **agonisti**, flumazenil **antagonist**

■ UČINAK

- ↑ **inhibicije** neurona GABA-om



Tworkit



Z-LIJEKOVI – UČINCI

- **HIPNOSEDATIVNI UČINAK**

- **AMNEZIJA**

- Z lijekovi < BZD

- **BEZ** anksiolitičkog, antiepileptičkog učinka i miorelaksacije!

- **DEPRESORSKI** učinak na sžs

- **Poput BZD**, u toksičnim dozama

- **KRONIČNI UČINCI**

- Tolerancija i ovisnost, **manji potencijal od BZD**

- **NUSPOJAVE**

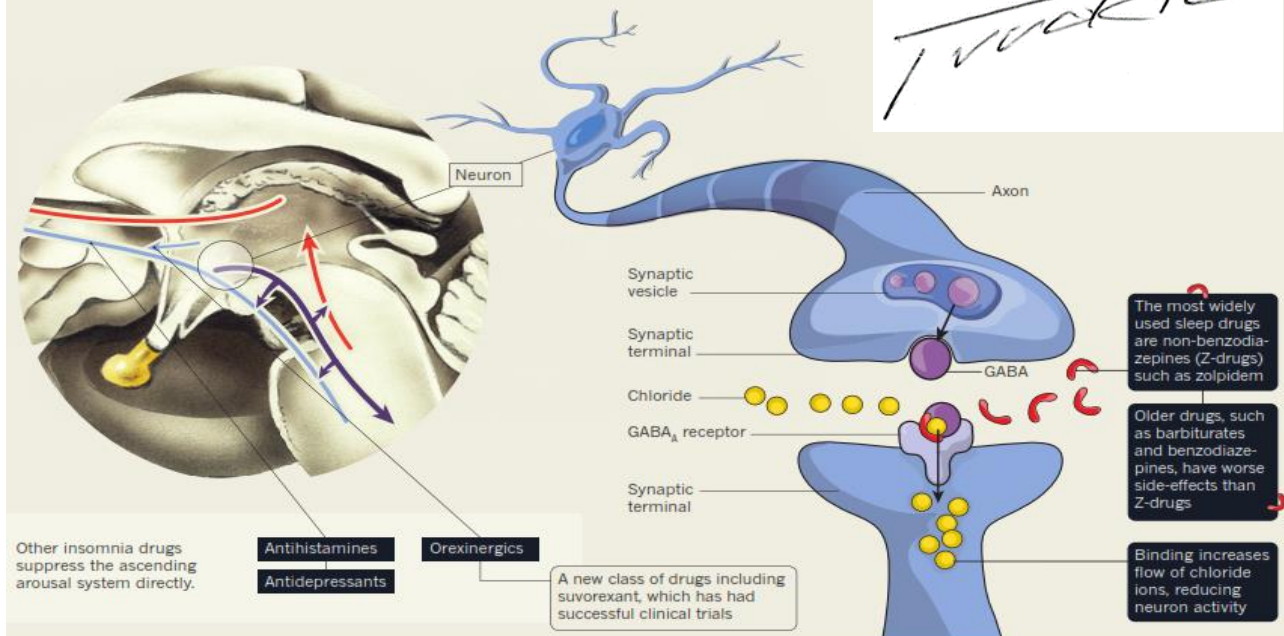
- **Bolji profil od BZD** – manje ovisnosti, manje amnezije i nema ↓tonusa mišića

J. Vrankić

LIJEKOVI ZA NESANICU

THE DRUGS OF SLEEP

The most widely used insomnia drugs promote sleep by improving the binding of γ -aminobutyric acid (GABA) to chloride ions released by the ventrolateral preoptic nucleus (VLPO) to suppress the ascending arousal system.



Preuzeto iz Peplow M. The Anatomy of Sleep. Nature, vol. 497, 23 May 2013, S3. Danas su najčešće korišteni lijekovi za nesanicu **Z lijekovi** (zolpidem, zalepolon, zopiklon), jer imaju manje nuspojava od benzodiazepina. Nova skupina lijekova za nesanicu mogli bi biti **oreksinergici**. Prototip skupine **suvoreksant (Belsomra®)** je antagonist receptora za oreksin i registriran je od 2014. u SAD i Japanu.

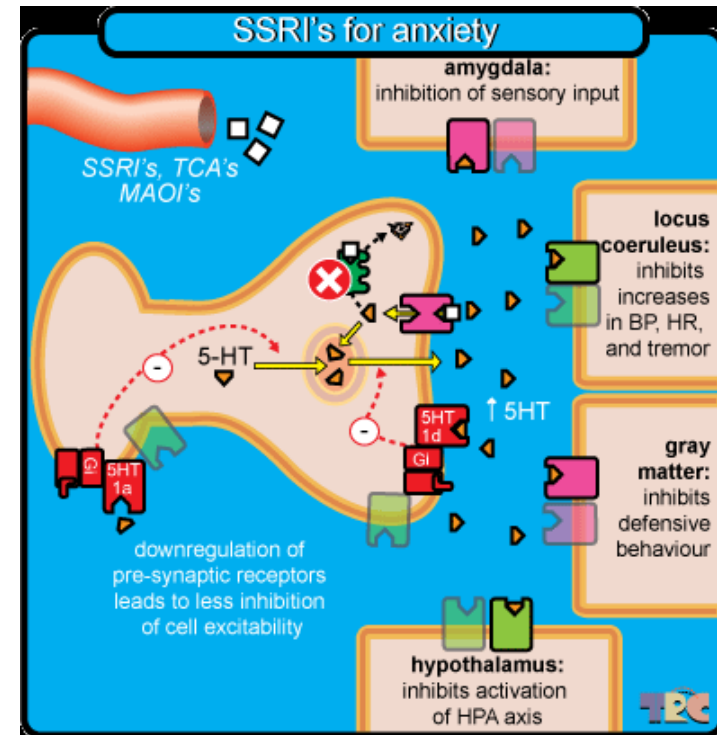
ANTIDEPRESIVI I BUSPIRON U ANKSIOZNOSTI

BUSPIRON

- Djeluje na **presinaptičke 5HT_{1A}** (regulira razinu serotonina), **D₂** (regulira razinu dopamina) i **α₂** receptore (regulira razinu noradrenalina).
- Koristi se za liječenje **generaliziranog anksioznog poremećaja** (GAD).
- **NEMA** anestezije, amnezije, antikonvulzivnog, miorelaksantnog učinka, interakcije s alkoholom i ovisnosti. **Minimalno sedira.**

ANTIDEPRESIVI

- Selektivni inhibitori prijenosnika za serotonin, inhibitori prijenosnika za serotonin i noradrenalin, triciklički antidepresivi i inhibitori monoaminoooksidaze **↑ razine serotonina** u mozgu.
- Koriste se za liječenje **DEPRESIJE i ANKSIOZNOSTI.**

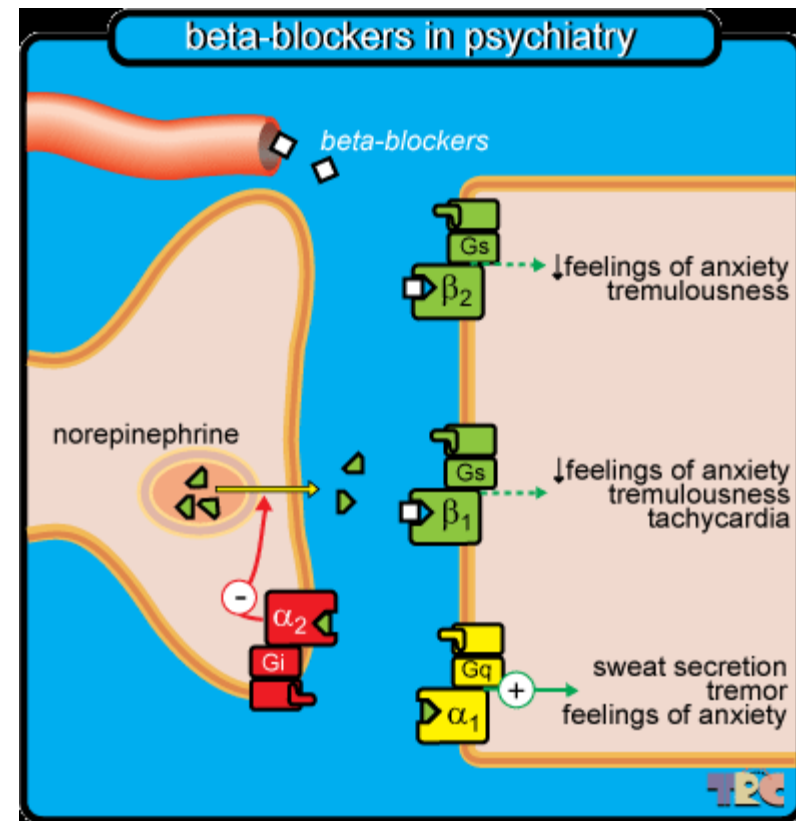


ANTIADRENERGIČKI LIJEKOVI U ANKSIOZNOSTI

T. Vuckić

- **BLOKADA postsinaptičkih β -receptora** dovodi do **SMANJENJA VEĆINE TJELESNIH SIMPTOMA** i smanjenja osjećaja anksioznosti.

- **Blokada α_2 presinaptičkih autoreceptora johimbinom** dovodi do povećanog otpuštanja NA i **NAPADAJA PANIKE!**



SUHI EKSTRAKT KORE VALERIJANE I ETERIČNO ULJE LAVANDE – HERBALNI ANKSIOLITICI

Trockit

■ VALERIJANA/ODOLJEN

- U RH, kopneni krajevi. Tablete suhog ekstrakta korijena (**Persen®**, **Valeran®**, **Belmisan San®**) koriste se za ublažavanje stresa, blage anksioznosti i nesanice.



■ LAVANDA

- U RH, Dalmacija i otoci. Aktivni sastojci **linalul i linalil acetat** pokazuju anksiolitički učinak posredovan **5-HT_{1A}** receptorima.
- U Njemačkoj je registriran peroralni pripravak eteričnog ulja lavande, **Silexan®**.
 - Za **blagu anksioznost**. Jednako je djelotvoran kao **lorazepam** za **GAD!**



Čuvena **hvarska lavanda** je zapravo lavandin