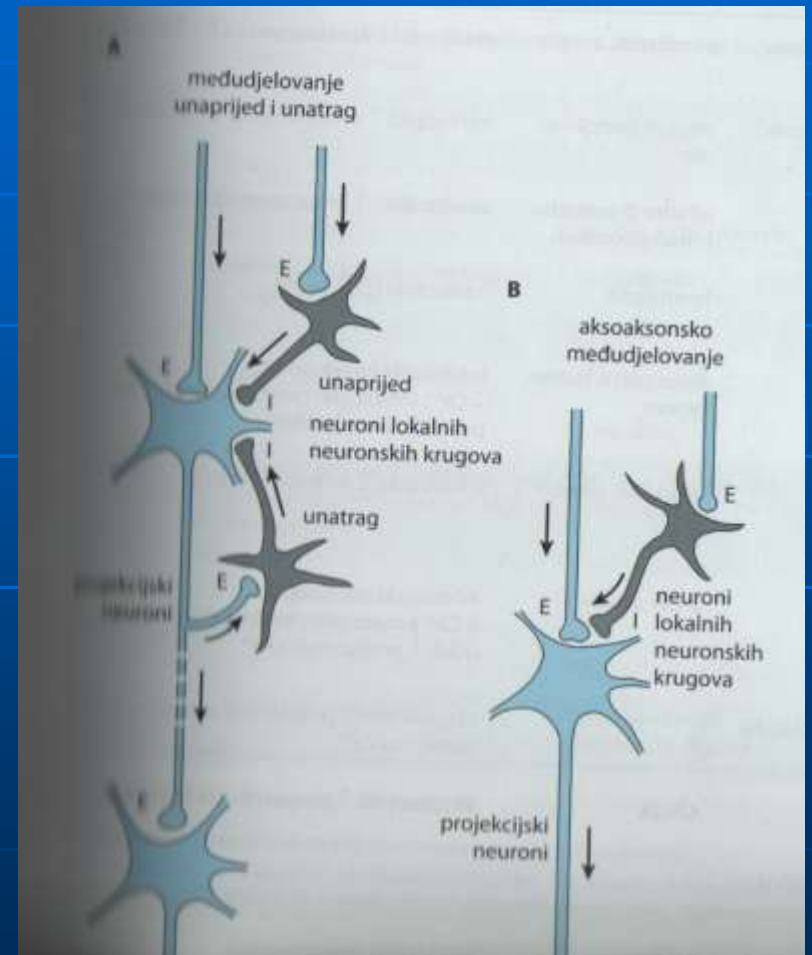
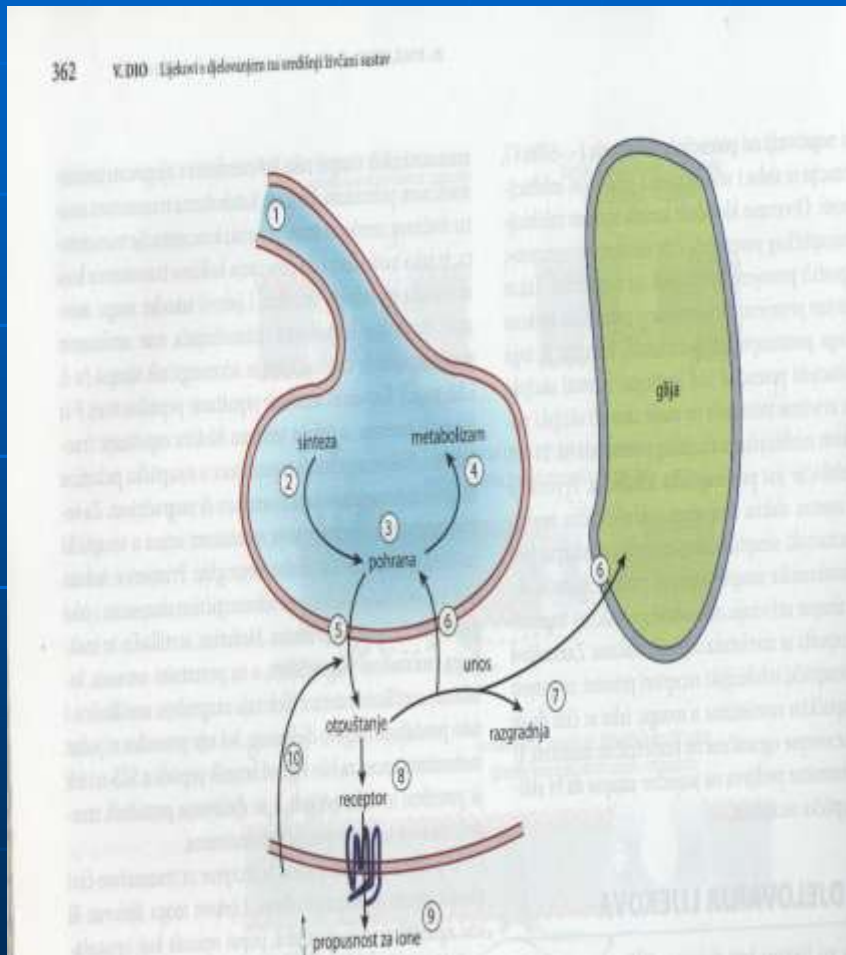


CENTRALNI ŽIVČANI SUSTAV

- Sinapsa – mjesto djelovanja lijekova
- Neurotransmitori :
 - Acetilolin, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, GABA (i), Glicin (i), Glutamat (e), Aspartat (e), Tvar P
- Akcijski potencijal
- Ekscitacija
- Krvno-mozgovna barijera

Mehanizmi djelovanja lijekova



- Sedativi – hipnotici
- Antiepileptici
- Antiparkinsonici
- Antipsihotici
- Antidepresivi
- Opioidni analgetici
- Opći anestetici
- Psihostimulansi i sredstva ovisnosti

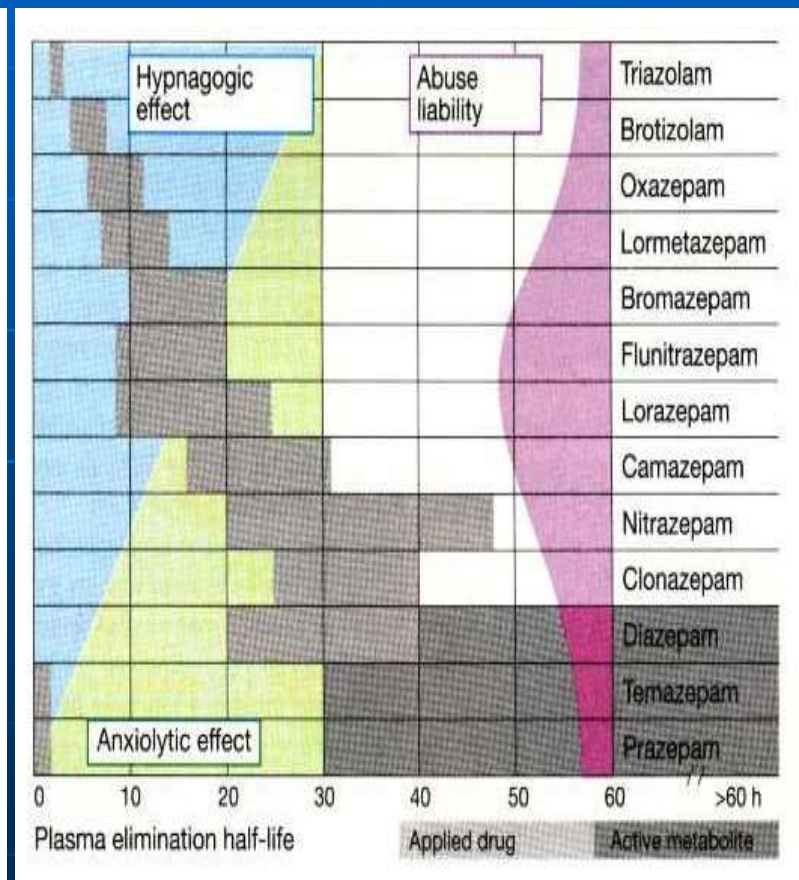
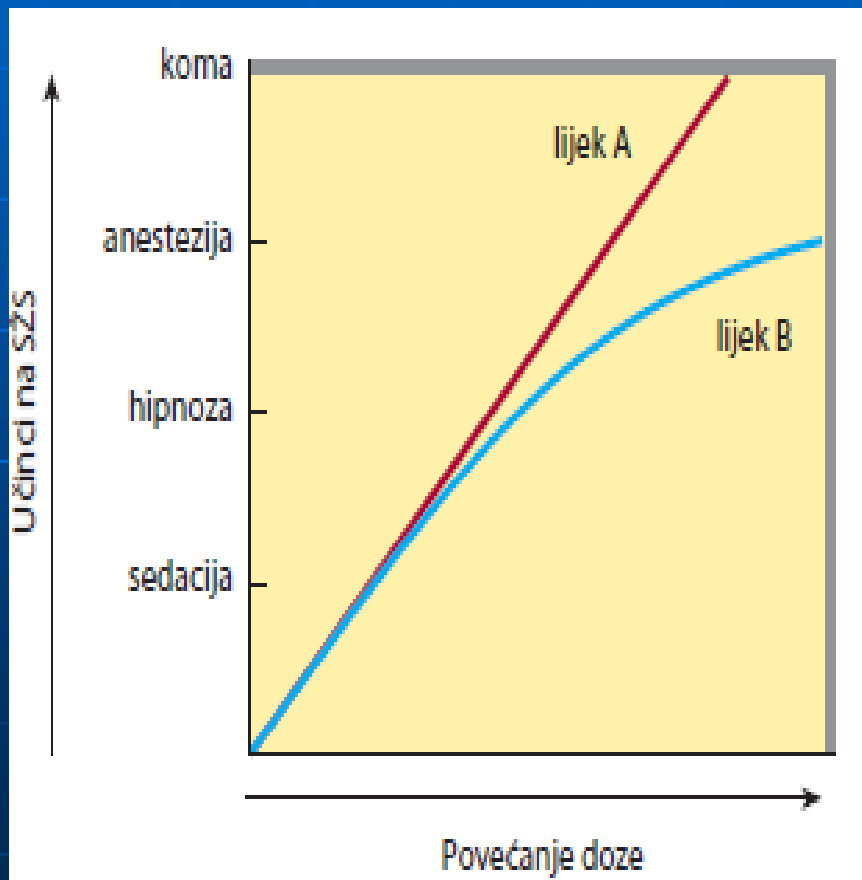
ANKSIOLITICI I SEDATIVI-HIPNOTICI

Anksioznost

- **Strah** – normalna reakcija na prijetnju
- **Anksioznost** – strah u očekivanju opasnosti, kad ugrožava normalno funkcioniranje
- **Generalizirani anksiozni poremećaj** – dugotrajno stanje pretjerane anksioznosti bez razloga
- **Panični poremećaj** – napad straha uz znojenje, tahikardiju, bolove u prsima, drhtanje, gušenje
- **Fobije** – strah od stvari i situacija (zmije, letenje)
- **PTSP** – anksioznost izazvana ponovnim oživljavanjem sjećanja
- Liječe se psihološkom, farmakološkom i kombiniranom terapijom

ANKSIOLITICI, SEDATIVI, HIPNOTICI

- Anksiolitici – Sedativi – Hipnotici – Anestetici



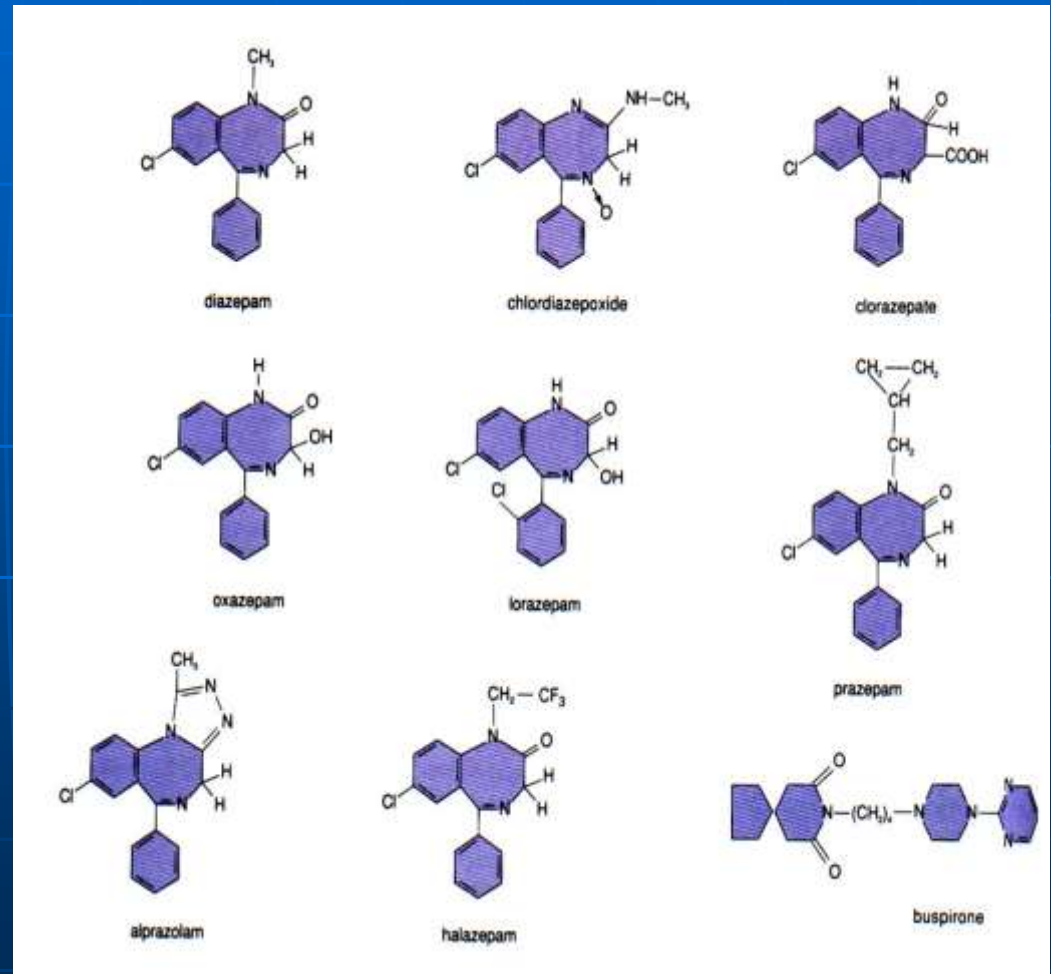
Klasifikacija anksiolitika i hipnotika

- Benzodiazepini
- Agonisti 5-HT_{1a} receptora – buspiron – anksiolitik
- Antagonisti β receptora – propranolol – za tjelesne simptome
- Barbiturati
- Drugi lijekovi – antihistaminici, kloral hidrat, meprobamat, etanol, ramelteon, zolpidem, zaleplon

BEZODIAZEPINI

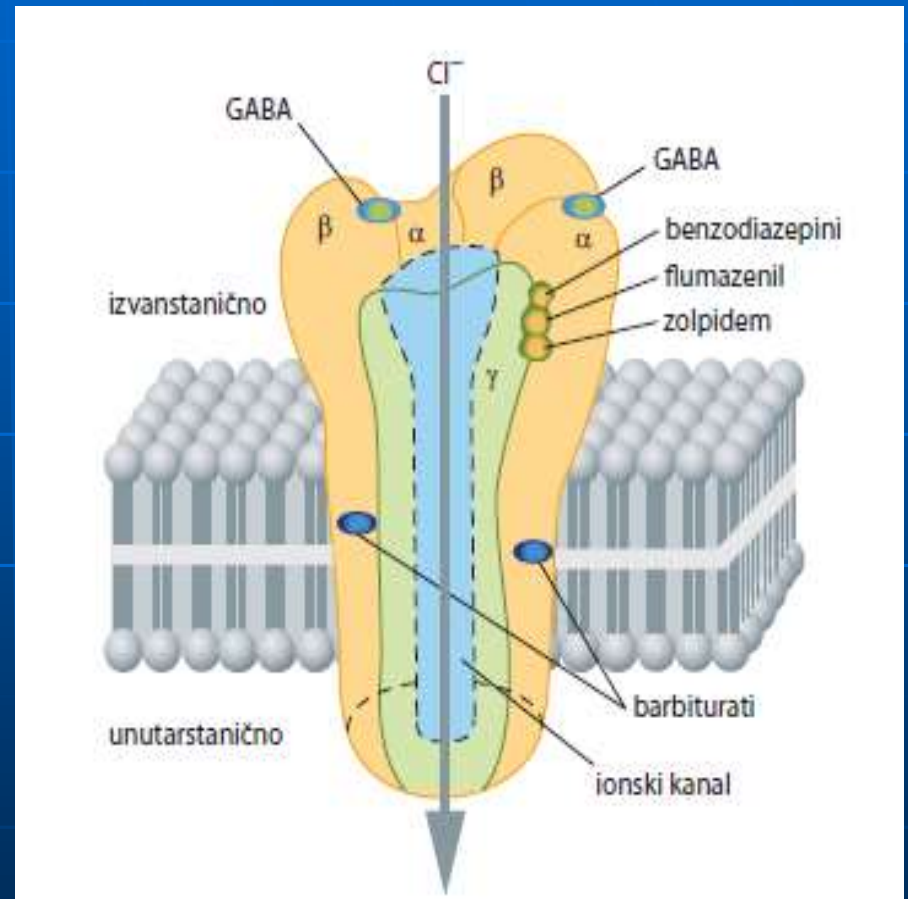
BEZODIAZEPINI

- 1961. – klordiazepoksid
- Sedmeročlani prsten fuzioniran sa aromatskim prstenom



BEZODIAZEPINI

- Djeluju na GABA_A receptore
- Potenciraju učinak GABA-e – povećavaju učestalost otvaranja kloridnih kanala
- Povećavaju afinitet GABA-e za receptore

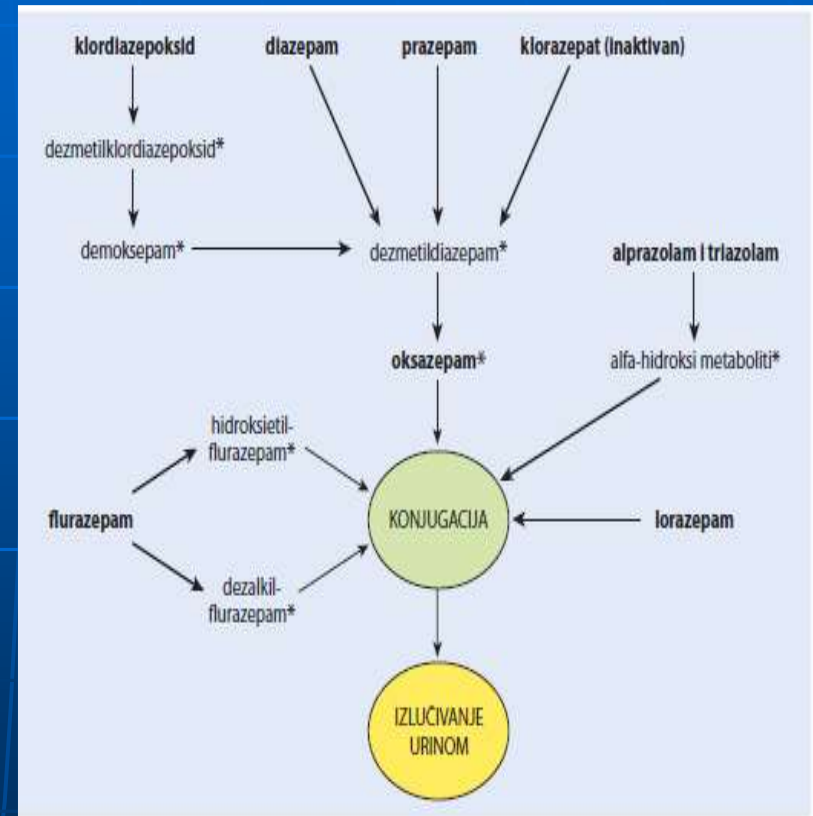


Farmakokinetika

- Oralna i pareneteralna primjena
- Dobra peroralna apsorpcija
- Jaka veza sa proteinima u plazmi
- Velika liposolubilnost – akumulacija u masnom tkivu
- Volumen distribucije 1l/kg

Farmakokinetika

- Konjugacija sa glukuronskom kiselinom
- Aktivni metaboliti – nordiazepam – kumulativni učinak
- Podliježu enterohepatičkom kruženju
- Odgovorni za nuspojave – mamurluk



POLUVIJEK BENZODIAZEPINA

- Kratkodjelujući benzodiazepini
- Srednjedjelujući benzodiazepini
- Dugodjelujući benzodiazepini

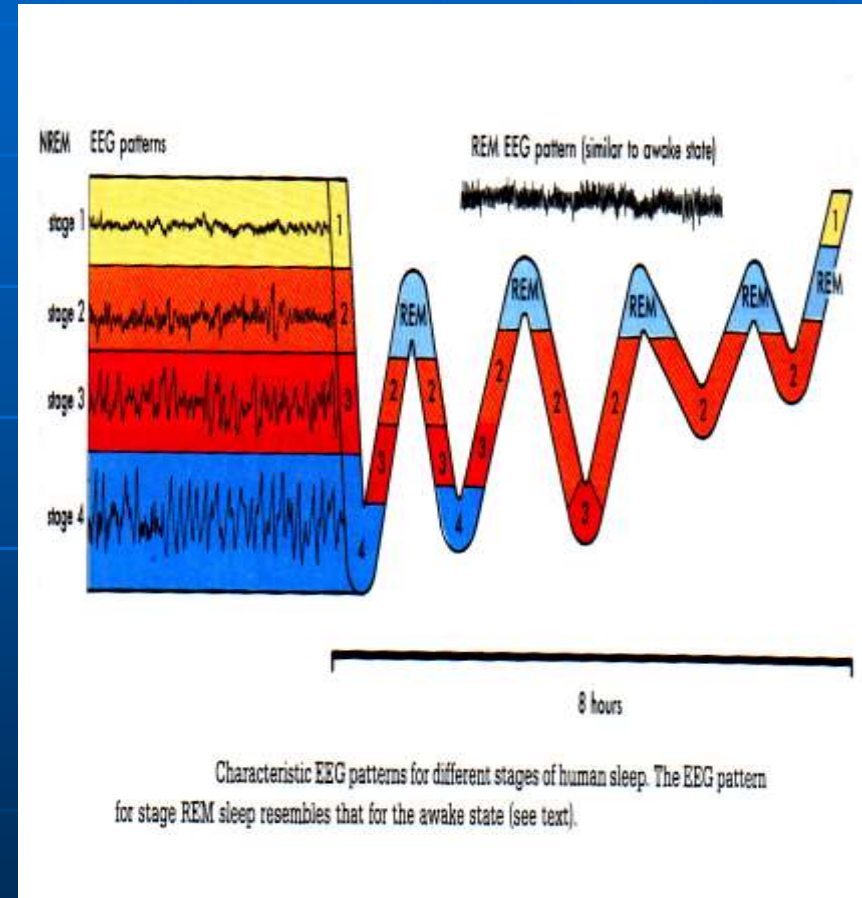
Lijek	Tmaks ¹ (sati)	t _{1/2} ² (sati)	Komentar
alprazolam	1-2	12-15	brza apsorpcija nakon oralne primjene
diazepam	1-2	20-80	aktivni metaboliti; varijabilna bioraspoloživost nakon im. injekcije
eszopiklon	1	6	aktivni metaboliti neznatni
flurazepam	1-2	40-100	aktivni metaboliti s dugim poluvijekom eliminacije
klorazepat	1-2 (nordiazepam)	50-100	predlijek; hidrolizira se u želudcu u aktivni oblik
klordiazepoksid	2-4	15-40	aktivni metaboliti; varijabilna bioraspoloživost nakon im. injekcije
lorazepam	1-6	10-20	bez aktivnih metabolita
oksazepam	2-4	10-20	bez aktivnih metabolita
temazepam	2-3	10-40	spora apsorpcija nakon oralne primjene
triazolam	1	2-3	brz nastup i kratko trajanje učinaka
zaleplon	<1	1-2	metabolizira ga aldehid-dehidrogenaza
zolpidem	1-3	1,5-3,5	bez aktivnih metabolita

Farmakološki učinci

- Redukcija anksioznosti i agresije
 - Terapija akutnih anksioznih stanja
 - Ponekad paradoksalni učinak – triazolam
- Anterogradna amnezija

Farmakološki učinci

- Sedacija i indukcija sna (hipnoza)
- Skraćuju uspavljivanja i produljuju spavanje
- Sedacija posredovana djelovanjem na α_2 podjedinicu GABA receptora
- Smanjuju udio REM spavanja – povećavaju NREM
- Učinak ovisan o dozi



Farmakološki učinci

- Redukcija mišićnog tonusa
 - decerebracijska rigidnost
 - lumbago,
 - tortikolis....
- Antikonvulzivni učinak
 - klonazepam
- Anestezija
 - midazolam

KLINIČKA PRIMJENA

Clinical uses of sedative-hypnotics.

For relief of anxiety

For insomnia

For sedation and amnesia before medical and surgical procedures

Treatment of epilepsy and seizure states

Intravenous administration, as a component of balanced anesthesia

For control of ethanol or other sedative-hypnotic withdrawal states

For muscle relaxation in specific neuromuscular disorders

As diagnostic aids or for treatment in psychiatry

BENZODIAZEPINI

- **NEŽELJENI UČINCI - AKUTNA TOKSIČNOST**
 - prilikom predoziranja pospanost, produljeno spavanje
 - bez značajne depresija disanja i KVS učinaka u zdravih
 - kombinacije s alkoholom i drugim lijekovima može biti smrtonosna
 - Oprez kod starijih

BENZODIAZEPINI

- Nuspojave prilikom pravilne primjene
 - Pospanost
 - Konfuzija
 - Anterogradna amnezija
 - Poremećaj koordinacije
 - Povećavaju učinak drugih depresora CNS-a

BENZODIAZEPINI

- **Tolerancija** – povećanje doze za isti učinak
 - Promjena na receptorskoj razini
 - Posljedica dugodjelujućih benzodiazepina
 - Manja nego u drugih sedativa
- **Ovisnost**
 - Prestanak nakon dužeg uzimanja izaziva pogoršanje simptoma anksioznosti do konvulzija
 - Kod dugodjelujućih se javlja kasnije a u kratkodjelujućih ranije

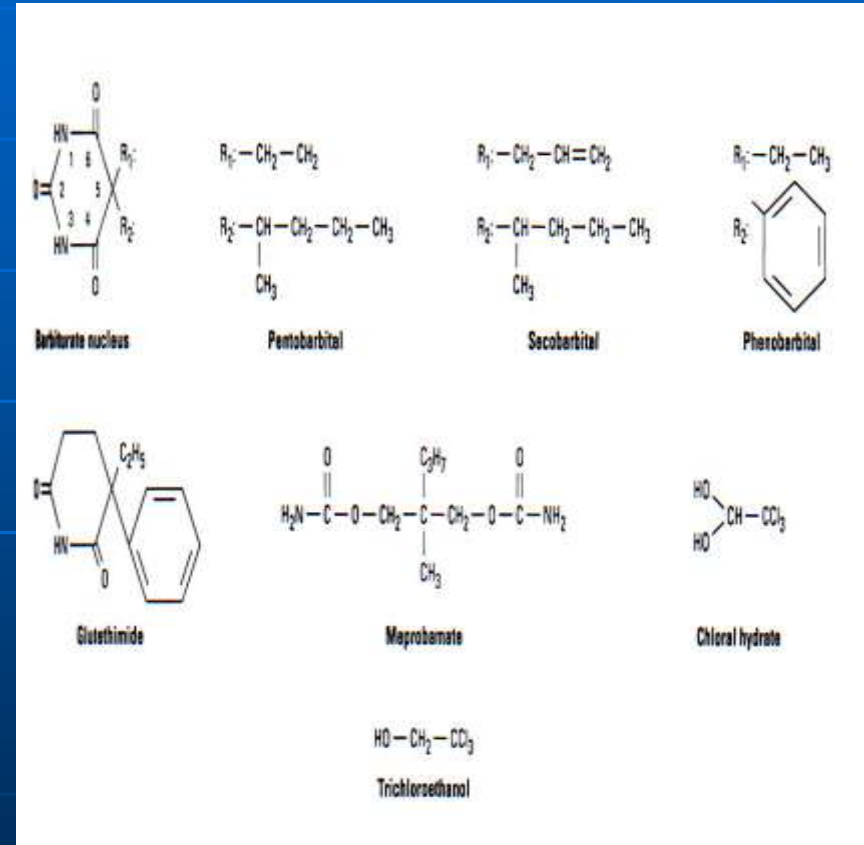
Antagonisti benzodiazepina

- **FLUMAZENIL** – antidot pri trovanju
- Prokonvulzivni i anksiogeni učinak
- Intravenska primjena – $t_{1/2}$ oko 2 sata
- Prilikom predoziranja sa depresijom disanja i za prekidanje učinka midazolama
- Portalna encefalopatija i intoksikacija alkoholom?

BARBITURATI

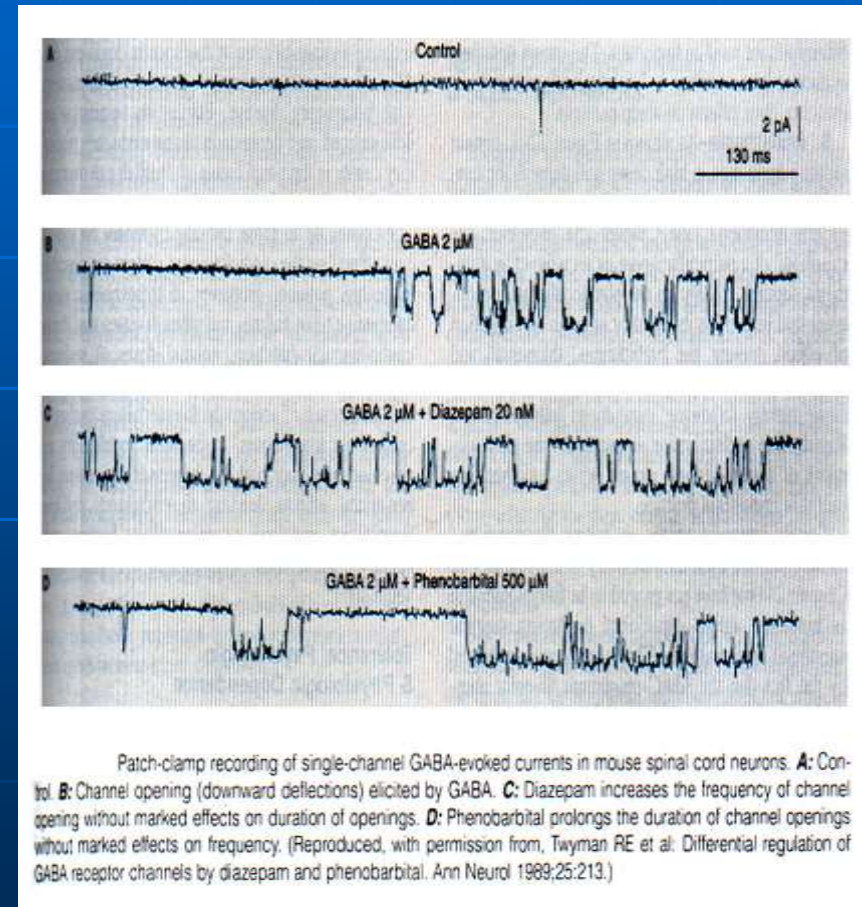
Barbiturati

- Derivati barbituratne kiseline
- Veliki broj okriven početkom 20. stoljeća
- Često korišteni do otkrića benzodiazepina



Barbiturati

- Potenciraju učinak GABA – Cl kanali – produljuju otvorenost kanala
- Nesinaptički učinci
- Liposolubilni spojevi – visoki particijski koeficijent
- Induktori mikrosomalnih enzima

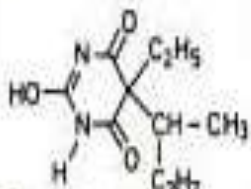


Barbiturati

- Anksiolitici - rijetko
- Sedativi - rijetko
- Antiepileptici – **pentobarbital, fenobarbiton**
- Uvod u anesteziju – **tiopenton** – izrazito liposolubiln - samo iv primjena
- Mamurluk, hiperalgetski učinak, psihička i fizička ovisnost, tolerancija, depresija disanja, koma, smrt

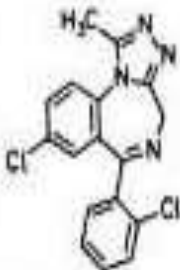
BARBITURATI vs BENZODIAZEPINI

Barbiturates:

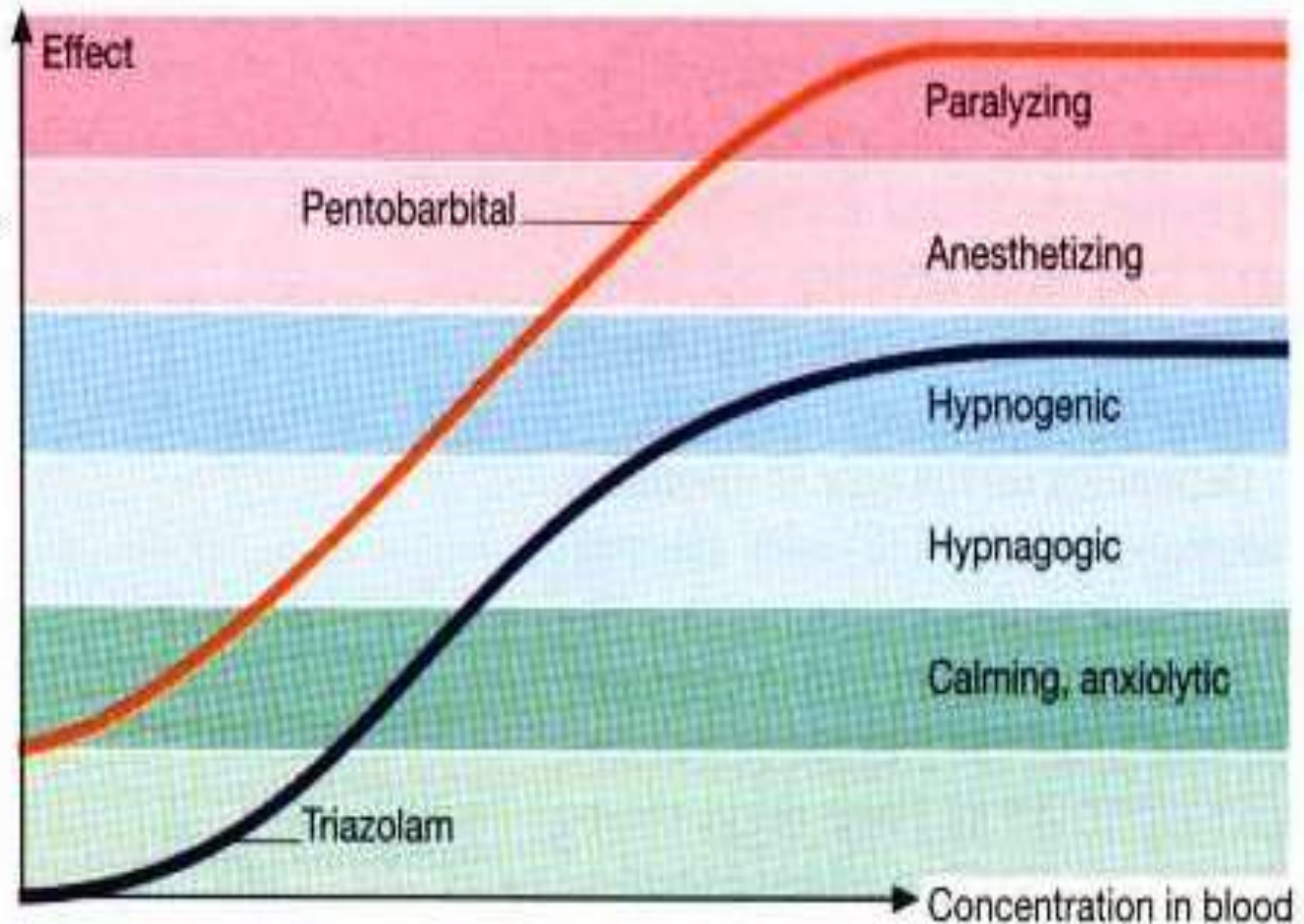


Pentobarbital

Benzo-diazepines:



Triazolam



Ostali sedativi

- **Buspiron**, ipsaspiron, gepiron – djelomični agonisti 5-HT receptora
- Djeluju na dopaminske receptore
- Odgođeni anksiolitički učinak
- Ne izazivaju sedaciju, mišićnu inkoordinaciju, nema sindroma ustezanja
- Nuspojave – mučnina, vrtoglavica, glavobolja, nemir

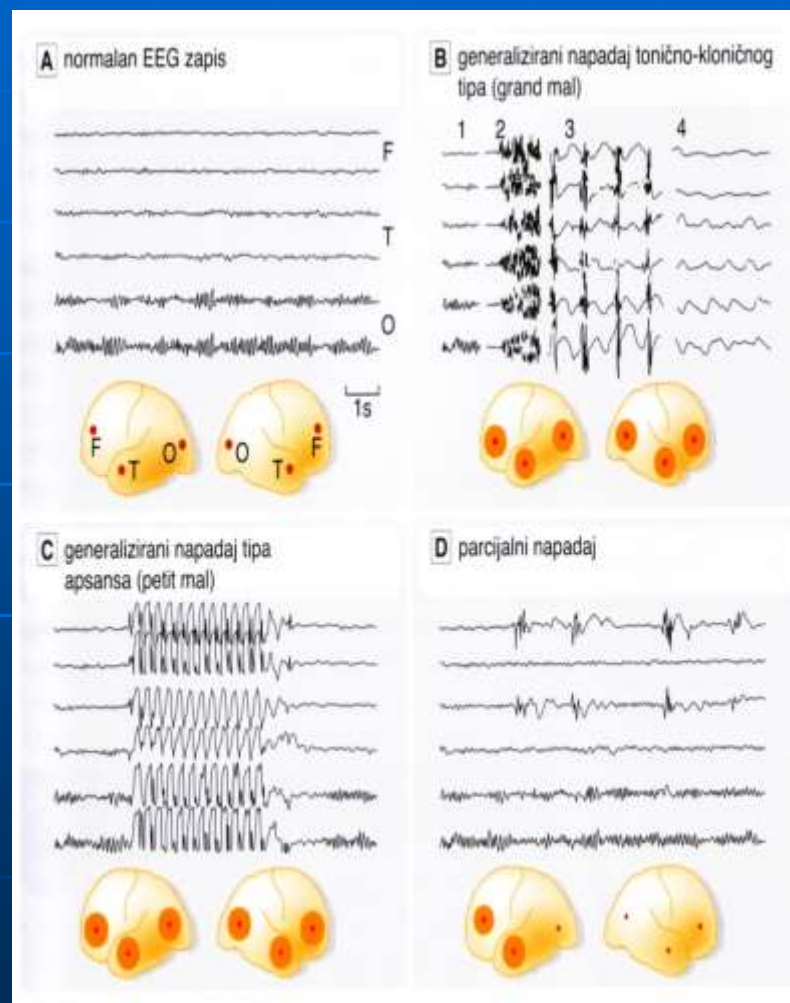
Ostali sedativi

- **Zolpidem** – nebenzodiazepin
- Djeluje na GABA_A receptore
- Ne izaziva toleranciju i ovisnost
- **Zaleplon, eszopiklon**
- **Ramelteon** – agonist MT1 i MT2 receptora
- Kloralhidrat
- Meprobumat
- Alkoholi
- Antihistaminici

ANTIEPILEPTICI

EPILEPSIJA

- Epizoda električnog izbijanja visokofrekventnih impulsa iz neurona
- O lokaciji i opsegu širenja ovise simptomi
- 1% populacije ima epilepsiju – obiteljska veza
- Kirurška, farmakološka terapija, VNS
- Povećana aktivnost ekscitacijski i smanjena aktivnost inhibicijskih neurotransmitora



UZROCI EPILEPSIJA

CAUSES AND THERAPY OF SEIZURES

CAUSES

Birth and perinatal injuries
Vascular insults
Head trauma
Congenital malformations
Metabolic disturbances (e.g., serum sodium, glucose, calcium, urea)
Drugs or alcohol, including withdrawals from barbiturates and other CNS depressants
Neoplasia
Infection
Genetic
Idiopathic
Hyperthermia in children

THERAPY

Monodrug therapy is preferable to polydrug therapy because of:

- Lower incidence of adverse effects
- Avoidance of drug interactions
- Improved patient compliance
- Lower medication costs

Success with monodrug therapy depends on:

- Correct seizure classification and diagnosis
- Appropriate drug choice for seizure type
- Optimal drug administration and serum monitoring

PODJELA EPILEPSIJA

Parcijalni napadaji

jednostavni parcijalni napadaji

kompleksni parcijalni napadaji

parcijalni napadaji sa sekundarnom generalizacijom

Generalizirani napadaji

generalizirani toničko-klonički (*grand mal*) napadaj

apsans napadaj (*petit mal*)

tonički napadaji

atonički napadaji

klonički i mioklonički napadaji

infantilni spazmi[†]

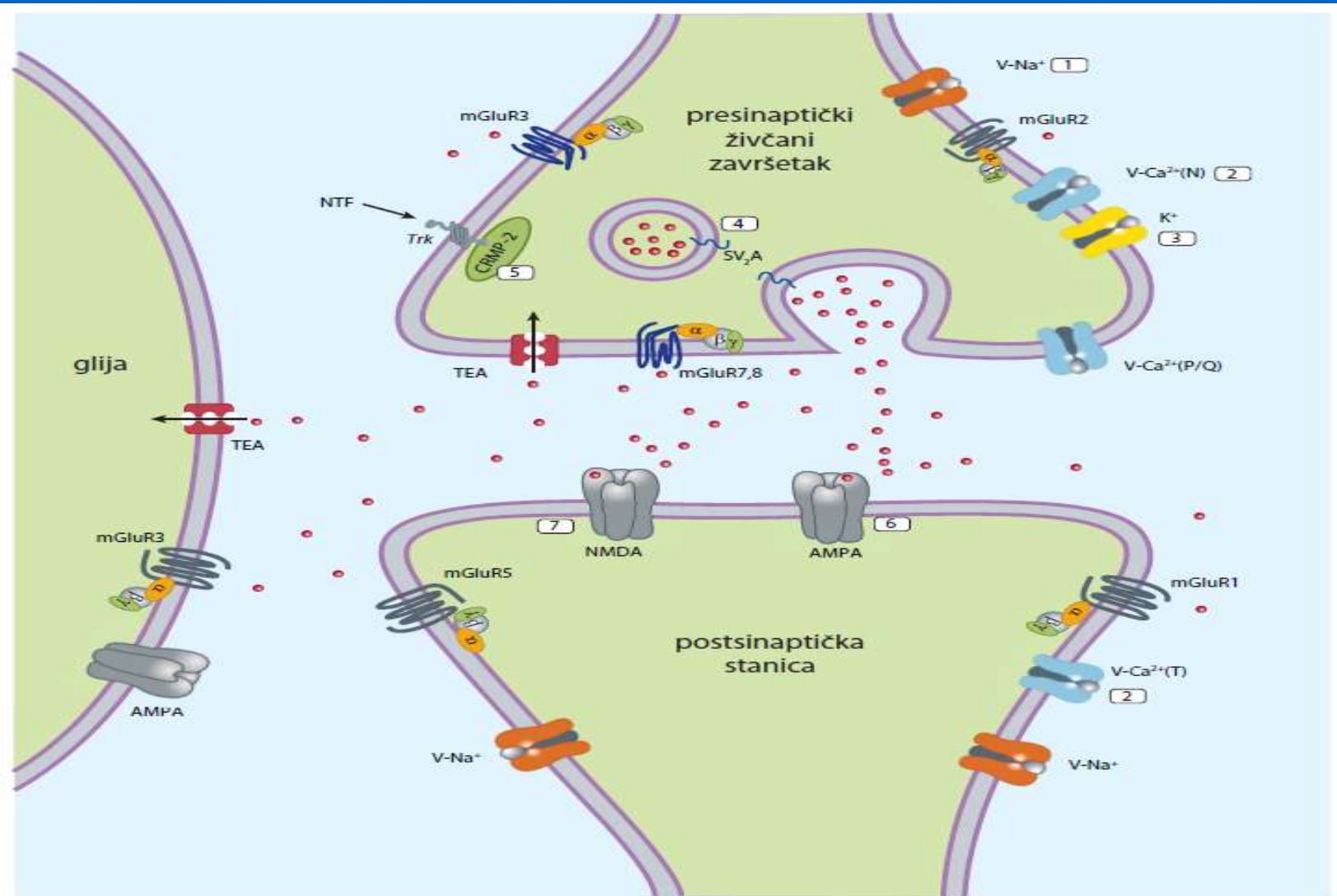
ANTIEPILEPTICI

- Barbiturati
- Hidantoini
- Oksazolindindioni
- Sukcinamidi
- Derivati acetilureje
- Karbamazepin
- Benzoidazepini
- Valproatna kiselina
- Novi antiepileptici

Antiepileptici – mehanizmi djelovanja

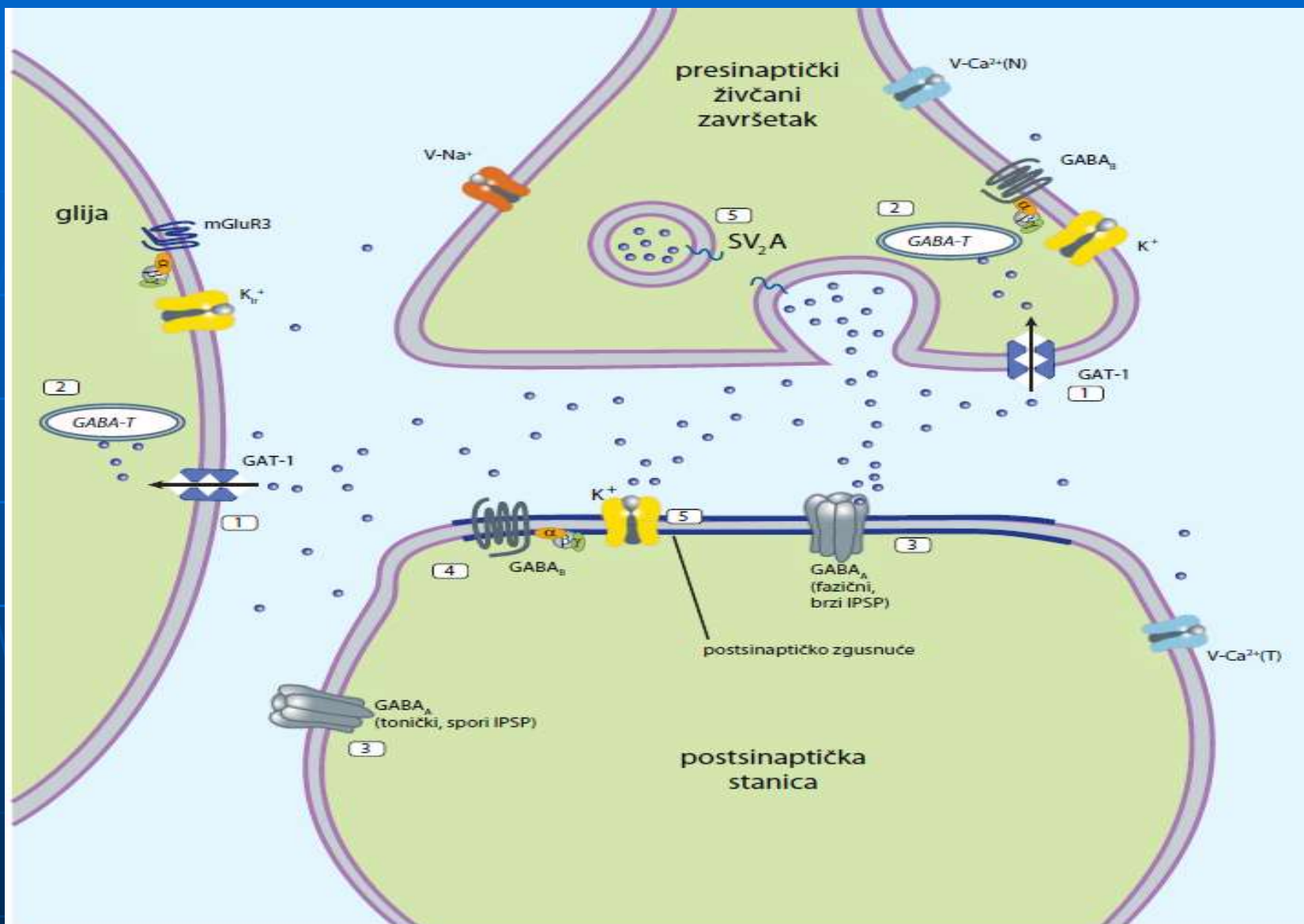
- Pojačavaju učinak GABA-e
- Smanjuju provodljivost natrijskih kanala
- Smanjuju provodljivost kalcijских kanala
- Inhibicija otpuštanja glutamata ili blokada glutamatnih receptora

Antiepileptici – mehanizmi djelovanja



Slika 24-1. Molekularne mete antikonvulziva u ekscitacijskoj, glutamatergičnoj sinapsi. Presinaptičke mete putem kojih se inhibira otpuštanje glutamata uključuju 1. voltažne (V) Na⁺-kanale (fenitoin, karbamazepin, lamotrigin i lakozamid); 2. V-Ca²⁺-kanale (etosukcimid, lamotrigin, gabapentin i pregabalín); 3. K⁺-kanale (retigabin); 4. sinaptički vezikularni protein SV₂A (levetiracetam); i 5. CRMP-2, protein koji posreduje odgovor na kolapsin-2 (lakozamid). Postsinaptičke mete uključuju 6. AMPA receptore (blokiraju ih fenobarbital, topiramát i lamotrigin) i 7. NMDA receptore (blokira ih felbamat). TEA, transporter ekscitacijskih aminokiselina; NTF, neurotrofini; mGluR, metabotropni glutamatni receptori. Crvene točke označuju glutamat.

Antiepileptici – mehanizmi djelovanja

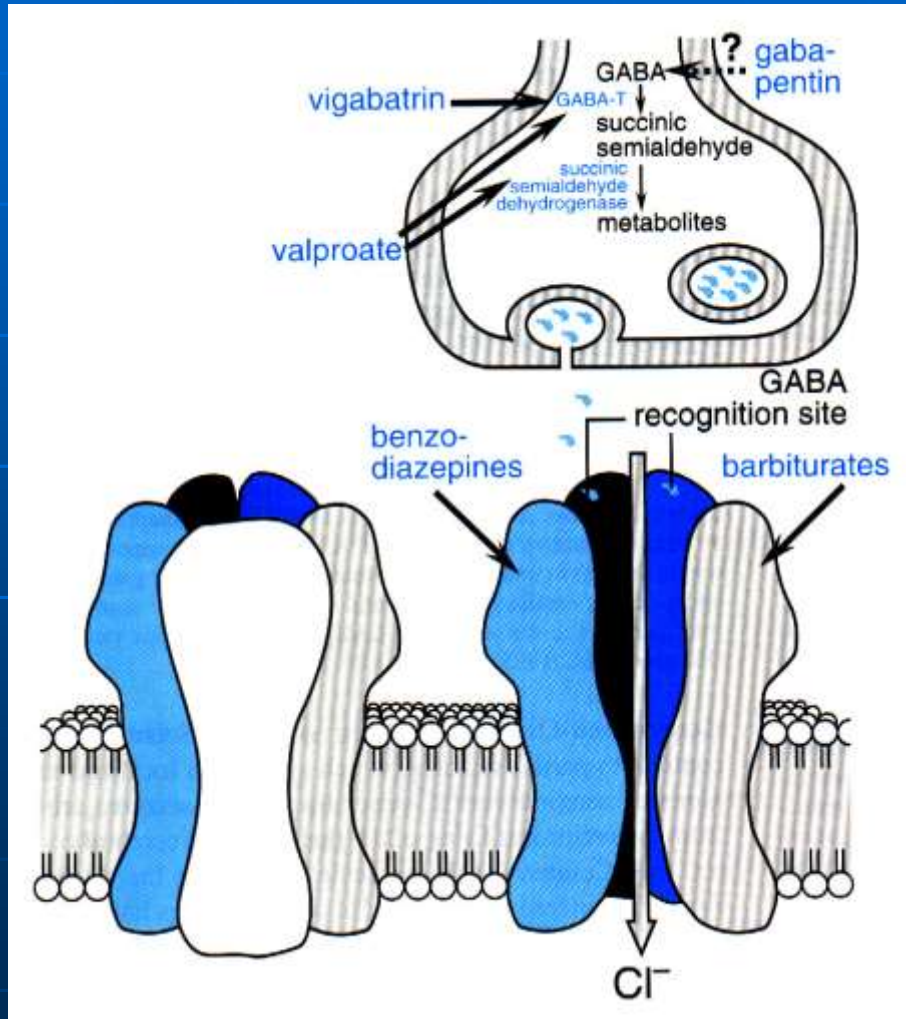


Slika 24-2. Molekularne mete antikonvulziva u inhibicijskoj, GABAergičkoj sinapsi: 1. GABA transporteri (posebno GAT-1, tiagabalin); 2. GABA transaminaza (GABA-T, vigabatrin); 3. GABA_A receptor (benzodiazepini); i, potencijalno, 4. GABA_B receptori. Učinci mogu biti posredovani i »nespecifičnim« metama poput voltažnih (V) ionskih kanala i sinaptičkih proteina. IPSP – inhibicijski postsinaptički potencijal. Plave točke naznačuju GABA

Antiepileptici – mehanizmi djelovanja

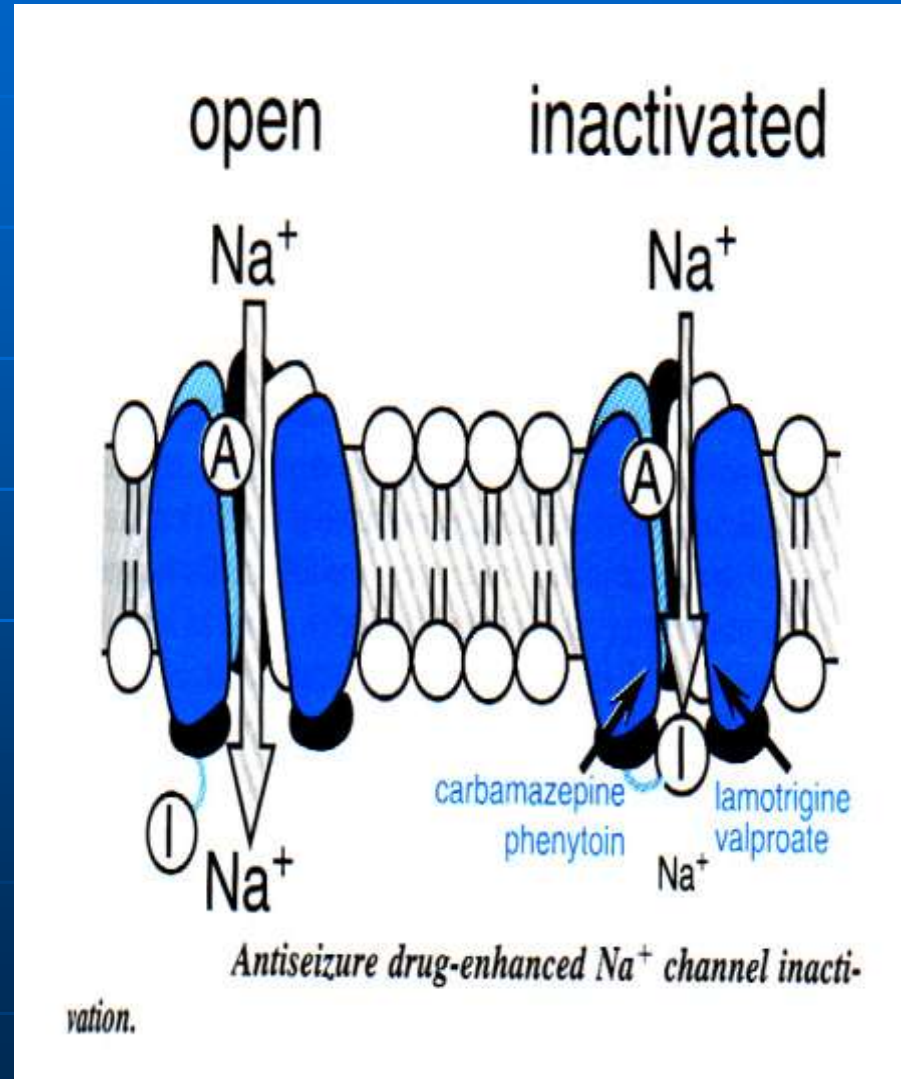
■ Pojačavaju učinak GABA-e

- **Barbiturati i benzodiazepini** povećavaju aktivaciju GABA a receptora – Cl kanali
- **Vigabatrin** – inhibira GABA transaminazu
- **Tiagabin** – inhibira unos GABA-e
- **Gabapentin** – agonist GABAa receptora?



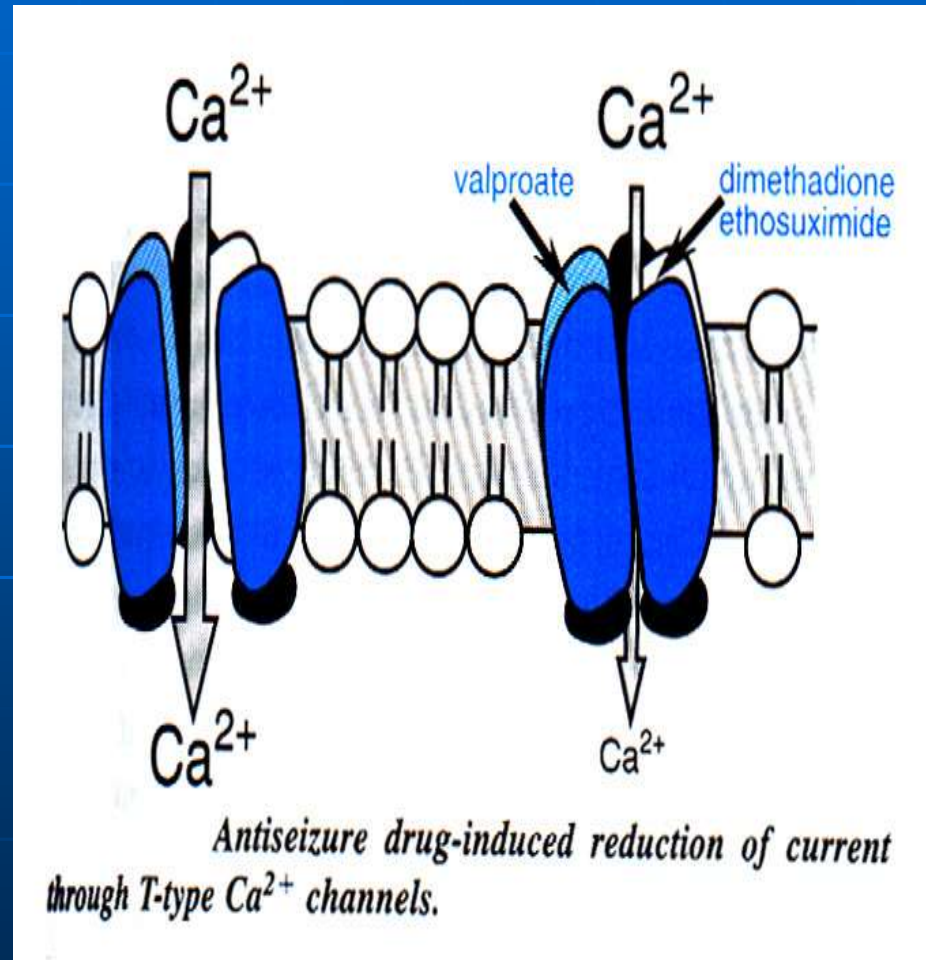
Antiepileptici – mehanizmi djelovanja

- Smanjuju provodljivost natrijskih kanala
- Blokiraju kanale ovisno o njihovoj aktivnosti – veća aktivnost veći učinak
- Vežu se na kanale u inaktivnom stanju
 - Fenitoin
 - Karbamazepin
 - Valproat
 - Lamotrigin



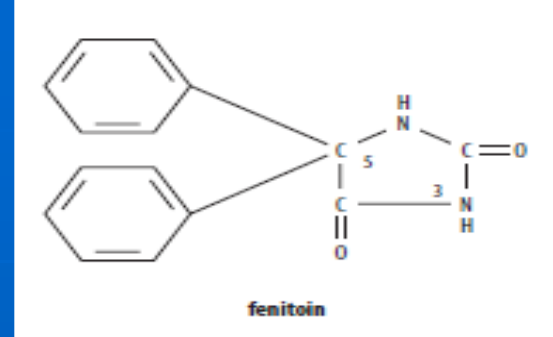
Antiepileptici – mehanizmi djelovanja

- Smanjuju provodljivost kalcijских kanala
 - Etosukcimid – blokira T tip kalcijских kanala
 - Gabapentin – djeluje na L tip kalcijских kanala

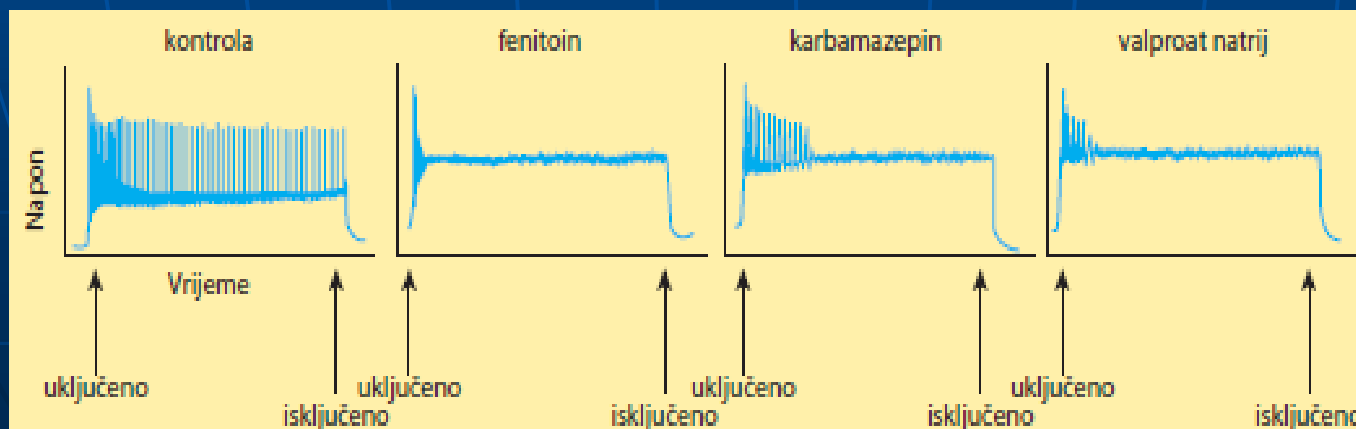


**LIJEKOVI ZA LIJEČENJA
PARCIJALNIH I GENERALIZIRANIH
TK NAPADAJA**

Fenitoin



- Hidantionski spoj – sličan barbituratima
- Parcijalni i generaliziranim napadima, ne u absansima
- Blokira Na, K i Ca kanale – inhibira brojne neurone
- Dobra oralna apsorpcija
- Veže se za albumine oko 80-90%
- Kompeticija: salicilati, sulfonamidi, valproat

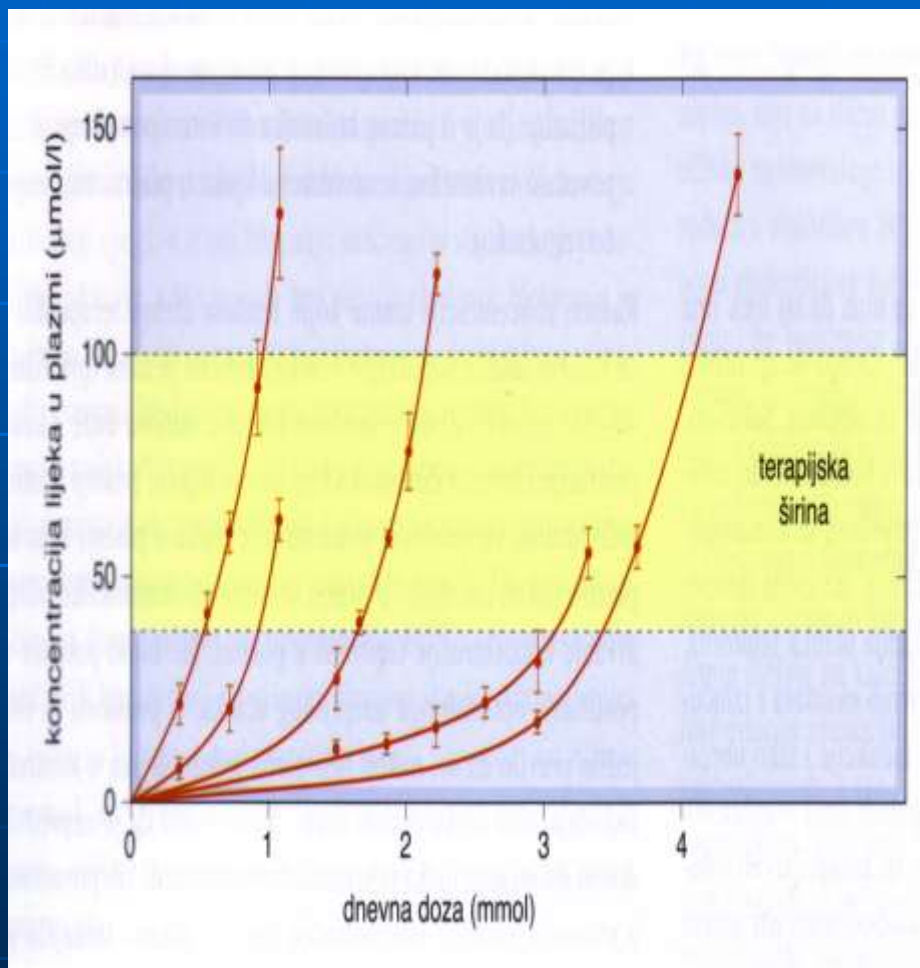


Fenitoin

- Oksidira se u jetri, konjugira se sa glukuronskom kiselinom
- Inducira enzime citokroma P450
- Metabolizam fenitoina pokazuje zasićenje
 - Povećanjem doze povećan je i poluvijek eliminacije
 - Koncentracija lijeka je u stanju dinamičke ravnoteže

Fenitoin

- Uska terapijska širina (40 – 100 $\mu\text{mol/l}$)
- Individualna varijabilnost koncentracije u plazmi
- Ne im primjena

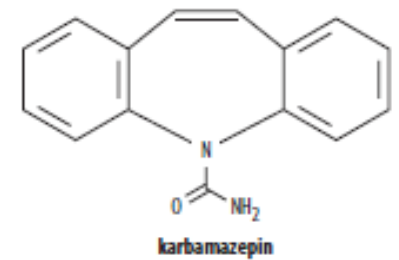


Fenitoin

■ NEPOŽELJNI UČINCI

- Iznad 100 $\mu\text{mol/l}$ nepoželjni učinci, iznad 150 $\mu\text{mol/l}$ ozbiljne nuspojave
- Blage nuspojave – vrtoglavica, ataksija, glavobolja, nistagmus
- Teže nuspojave – konfuzije, smanjenje intelektualne sposobnosti
- Kronične – hiperplazija desni, megaloblastična anemija, hirzutizam, manjak vit.D
- Malformacije ploda - rascjep usne
- Idiosinkratske reakcija – hepatitis

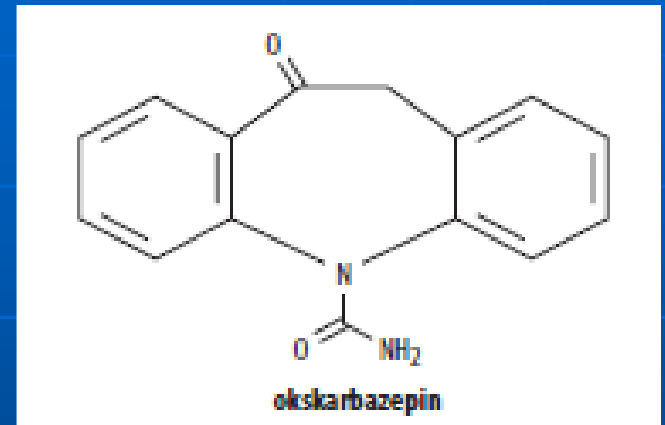
Karbamazepin



- Derivat tricikličkih antidepresiva
- Učinci i mehanizam djelovanja slični (Na) fenitoinu
- Djelotvoran u kompleksnih parcijalnih i generaliziranih napada
- Liječenje neuropatske boli – n.n.trigeminusa
- Liječenje bipolarnih poremećaja

Karbamazepin

- Dobra apsorpcija
- Vd 1 L/Kg
- Poluvijek 30-15 sati
- Indukcija jetrenih enzima
- Oksakarbazepin – predlijek



■ NEPOŽELJNI UČINCI

- Manje nego u drugih antiepileptika
- Pospanost, ataksija, vrtoglavica, ozbiljni mentalni i motorni poremećaji, retencija vode, druge GI i KVS nuspojave, depresija koštane srži, idiosinkratske reakcije

Fenobarbital

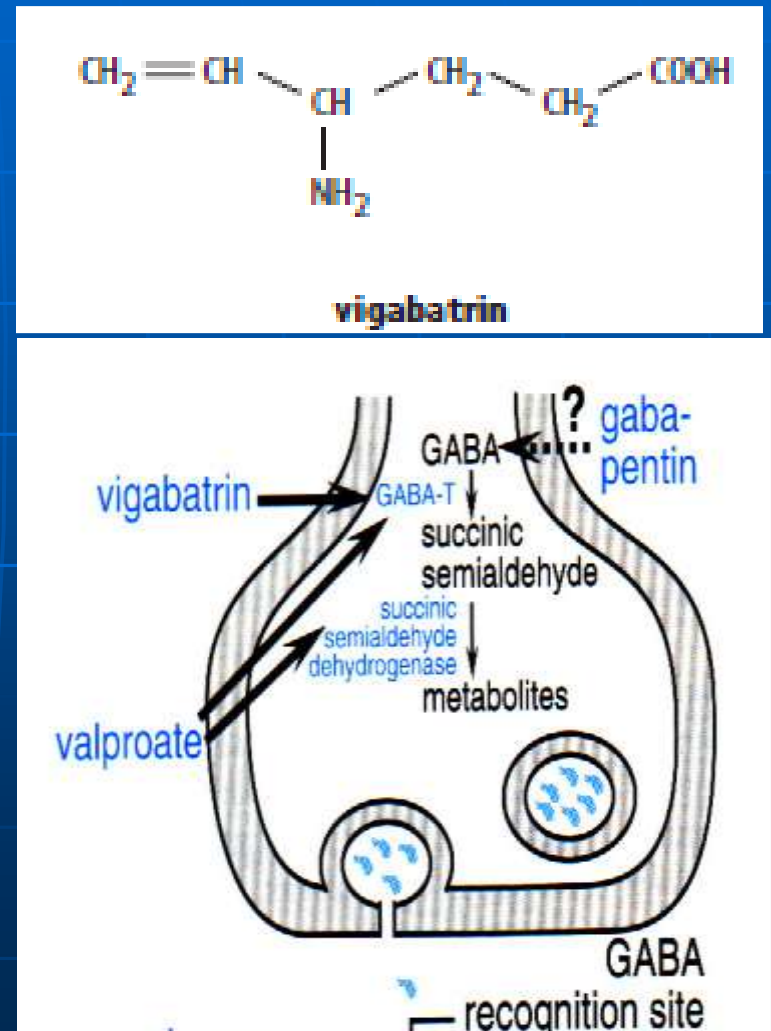
- 1912. godine je otkriven
- Neučinkovit je u apsansa
- Primidon – metabolizira se u fenobarbiton
- Mehanizam djelovanja (GABA, Na, Ca, glutamat)
- Dobra apsorpcija, 50% se veže na albumin
- Poluvijek od 50-140 sati
- 25% se izlučuje nepromijenjen, 75% se metabolizira u jetri (oksidacija, konjugacija)
- Inducira mikrosomalne enzime

Fenobarbital

- NEPOŽELJNI UČINCI
 - Sedacija u terapijskim dozama
 - Poremećaji motornih i kognitivnih funkcija
 - Megaloblastična anemija
 - Osteomalacija
 - Ne davati kod porfirije
 - Opaanosti predoziranja – koma, depresija disanja

VIGABATRIN

- Ireverzibilna blokada GABA aminotransferaze
- Povećava koncentraciju i otpuštanje GABA-e i smanjuje povrat, inhibicija glutamat sintetaze
- Kratak poluvijek – dugotrajan učinak
- Primjena 1x dnevno
- Nuspojave – depresija, psihički poremećaji, ispadi vidnog polja
- Parcijalni napadaji

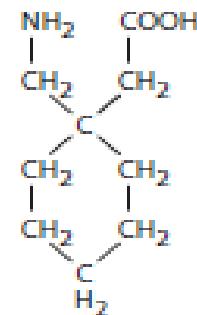


LAMOTRIGIN

- Inhibicija Na kanala, Ca, inhibicija otpuštanja ekcitacijskih neurotransmitora
- Širok terapijski spektar - + apsansi
- Peroralna primjena
- Poluvijek 24 sata
- Nuspojave: mučnina, omaglica, ataksija

GABAPENTIN

- Nejasan mehanizam djelovanja – Ca kanali, transporteri za aminokiseline?
- Apsorpcija iz crijeva ovisi o transporteru – saturabilnost – siguran lijek
- Poluvijek 6 sati – izlučuje se nepromijenjen urinom
- Pregabalin – potentniji predlijeak gabapentina
- Koristi se uglavnom u kombinaciji
- Liječenje parcijalnih, generaliziranih TK napadaja i neuropatske boli
- Nuspojave: sedacija, ataksija



gabapentin

LEVETIRACETAM

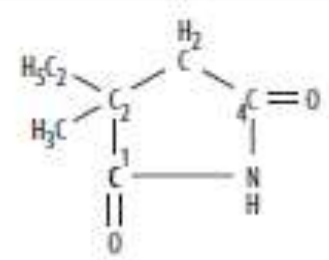
- Analog piracetama
- Veže za sinaptički vezikularni protein SV2A -modificira otpuštanje glutamata i GABA
- Štetni učinci su pospanost, astenija, ataksija, omaglica, agitacija, anksioznost, idiosinkratske reakcije

TOPIRAMAT

- Blokira Na kanale, pojačava učinak GABAe, blokira AMPA receptore, inhibira karboanhidrazu
- Teratogeni učinak
- Dodatna terapija u refraktornim epilepsijama, migrena

LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GENERALIZIRANIH KONVULZIJA

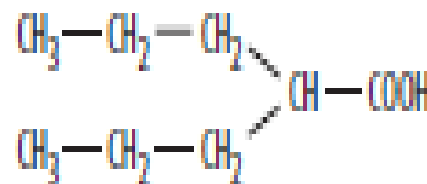
Etosukcimid



- Blokira T tip kalcijskih kanala
- Dobra apsorpcija
- Poluvijek oko 50 sati
- Interakcija sa valproatom
- Liječenje apsansa
- Nuspojave: mučnina, anoreksija, latergija, omaglica

Valproat

- Jednostavna kiselina
- Učinkovit kod različitih epilepsija
- Grand mal, petit mal, bipolarni afektivni poremećaji
- Mehanizmi djelovanja nisu u potpunosti razjašnjeni
- Izaziva porast GABAe – inhibira GABA transaminazu i sukcinil semialdehid dehidrogenazu, Na kanali
- Koristi se kod djece
- Dobra peroralna apsorpcija
- Eliminacija urinom kao glukuronid
- Poluvijek oko 15 sati



valproična kiselina

Valproat

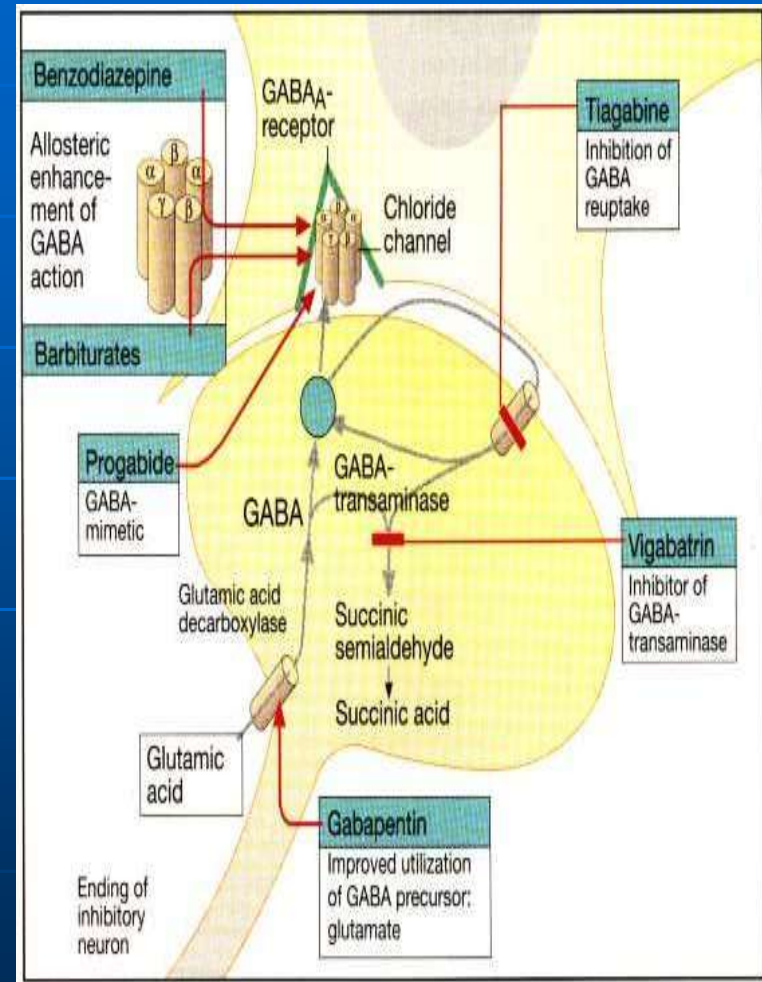
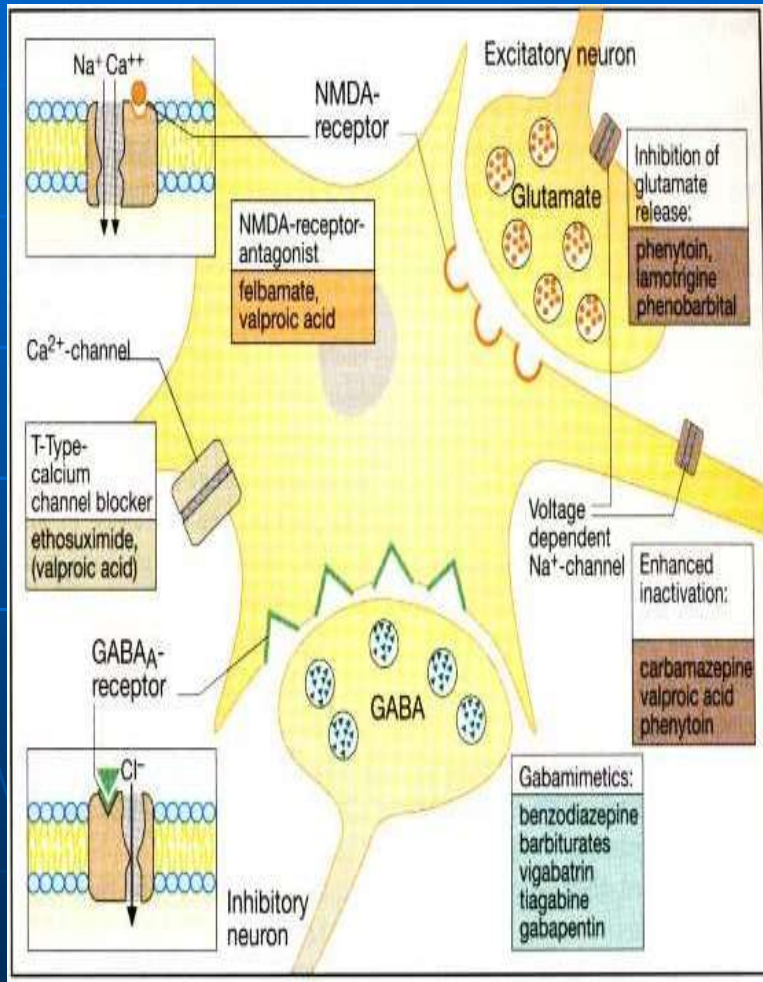
■ NEPOŽELJNI UČINCI

- Mala toksičnost i sedacija
- Ispadanje i kovrčanje kose
- Hepatotoksičnost
- Porast AST-a
- Teratogen – spina bifida i drugi poremećaji razvoja neuralne cijevi
- Idiosinkratske reakcije - hepatitis



Benzodiazepini

- **Diazepam** – intravenska terapija epileptičkog statusa
- Rektalne klizme
- Brzi nastup djelovanja
- Nedostatak je jaki sedativni učinak
- **Klonazepam, klobazam** – manji sedativni učinak, potentni
- Lorazepam

SAŽETAK-MEHANIZMI DJELOVANJA



SAŽETAK – IZBOR ANTIPILEPTIKA

		I.	II.	III. Choice
Focal seizures 	Simple seizures	Carbamazepine	Valproic acid, Phenytoin, Clobazam	Primidone, Phenobarbital
	Complex or secondarily generalized	+ Lamotrigine or Vigabatrin or Gabapentin		
Generalized attacks 	Tonic-clonic attack (grand mal)	Valproic acid	Carbamazepine, Phenytoin	Lamotrigine, Primidone, Phenobarbital
	Tonic attack			
	Clonic attack	+ Lamotrigine or Vigabatrin or Gabapentin		
	Myoclonic attack			
	Absence seizure		Ethosuximide	
			+ Lamotrigine or Clonazepam	

alternative
 addition

SAŽETAK - NUSPOJAVE

CLINICAL PROBLEMS

carbamazepine

- Autoinduction of metabolism
- Nausea and visual disturbances (dose-related)
- Granulocyte suppression
- Aplastic anemia (idiosyncratic)

phenytoin

- Ataxia and nystagmus (dose-related)
- Cognitive impairment
- Hirsutism, coarsening of facial features, gingival hyperplasia
- Saturation metabolism kinetics

phenobarbital

- Sedation, cognitive impairment
- Behavioral changes
- Induction of liver enzymes

primidone

- See phenobarbital

valproic acid

- Tremor
- Nausea and vomiting
- Elevated liver enzymes
- Weight gain

ethosuximide

- Stomach aches and vomiting
- Hiccups

clonazepam

- Sedation and lethargy
- Ataxia
- Tolerance to antiepileptic effects