

# Anksiolitici i hipnotici

Maj, 2020

# Anksioznost

- Stanje napetosti koje nastaje usled stvarne ili imaginarne opasnosti
- Anksioznost može da se manifestuje kao
  - Psihički simptomi – uznemirenost, nemogućnost koncentrisanja
  - Somatski simptomi - (autonomni sistem) tahikardija, znojenje, slabost, agitiranost, nemir, poremećaji spavanja

# Lekovi koji se koriste u lečenju anksioznosti

1. Benzodiazepini ( BDZ ).
2. Blokatori  $\beta$ -receptora
3. Antidepresivi
4. Agonisti 5HT reseptora - Buspiron
5. Zolpidem

# Indikacije za primenu - BZD

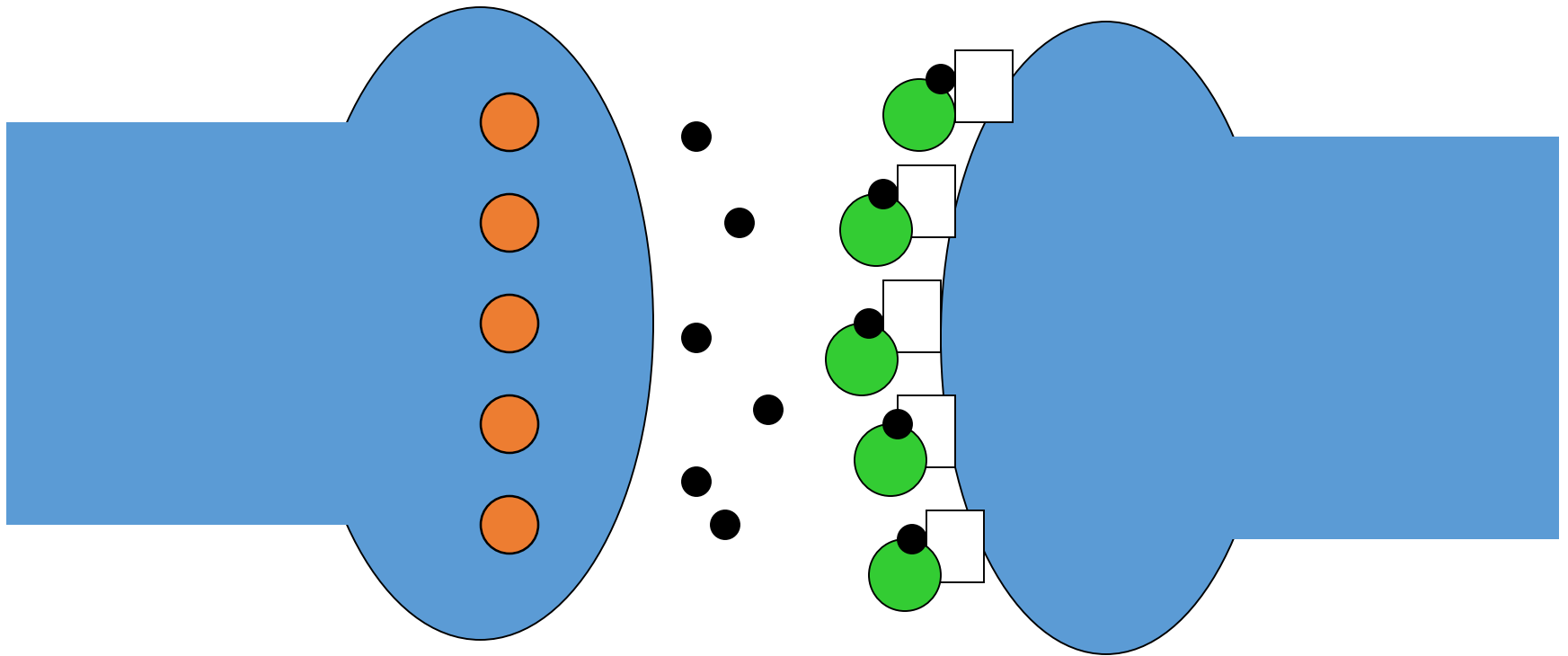
1. Hipnotici
2. Anksiolitici
3. Antikonvulzivi
4. Amnestičko delovanje
5. Miorelaksansi

# BZD: Mehanizam aktivnosti

- Depresorni efekat u CNS
- Pojačavaju efekat GABA.
- GABA je neurotransmitter koji inhibiše aktivnost nervnog sistema



Agonist = Facilitate



- Benzodiazepines bind to a site near the GABA binding site thus facilitating the action of GABA

# Farmakokinetika BZD

- Većina se metaboliše u jetri
- Svi prolaze kroz placentu i izlučuju se u mleku – mogu delovati na CNS odojčeta
- Mnogi imaju aktivne metabolite koji imaju duže poluvreme izlučivanja u odnosu na početni molekul
- Prototip ove grupe lekova je diazepam
- Postoje razlike među pojedinim predstavnicima u pogledu početka aktivnosti i eliminacije

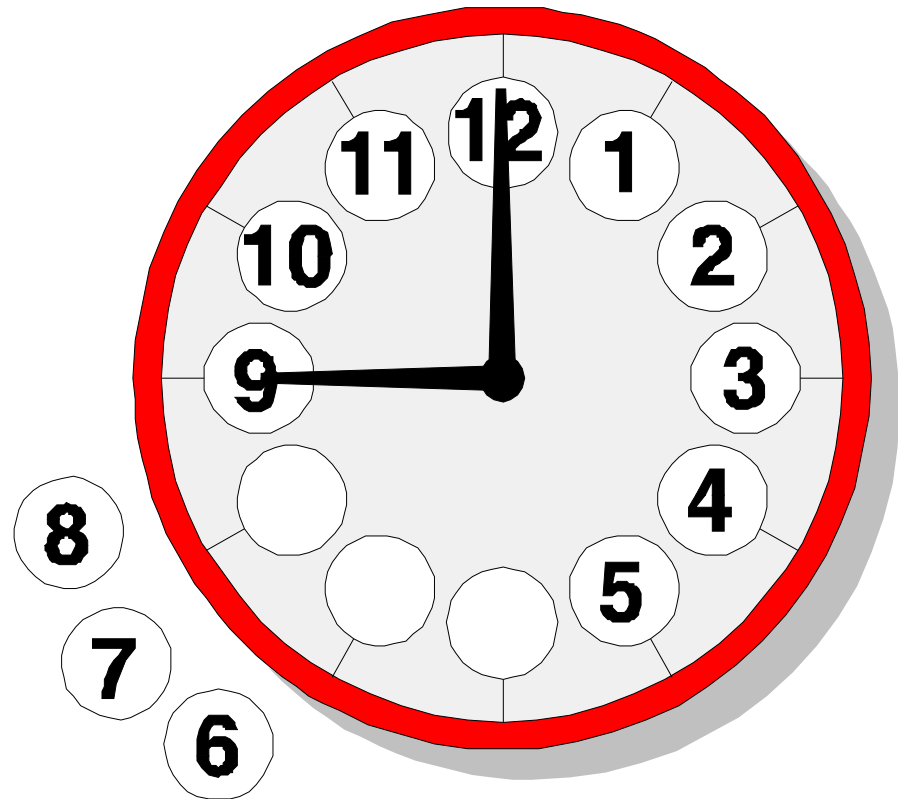
# Klasifikacija

- Dužina delovanja / poluvreme eliminacije
  - kratkodelujući
  - srednje dugog dejstva
  - dugodelujući



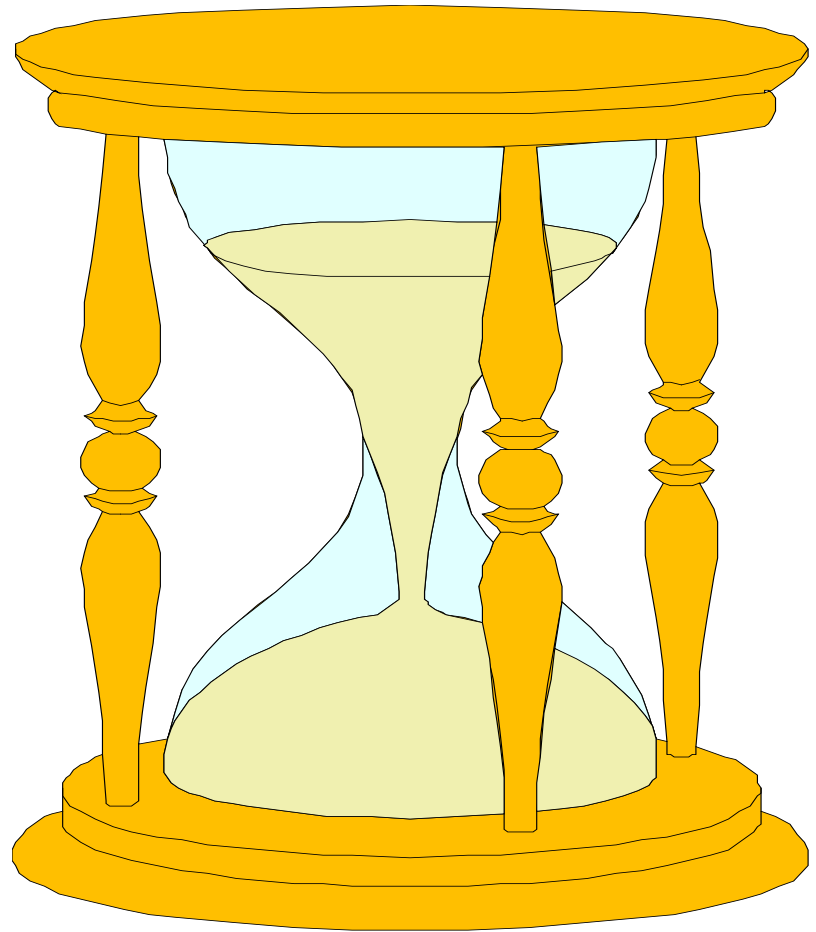
# Kratkodelujući: 3 - 8 h

- Oksazepam
- Temazepam
- Triazolam
- Buspiron\*

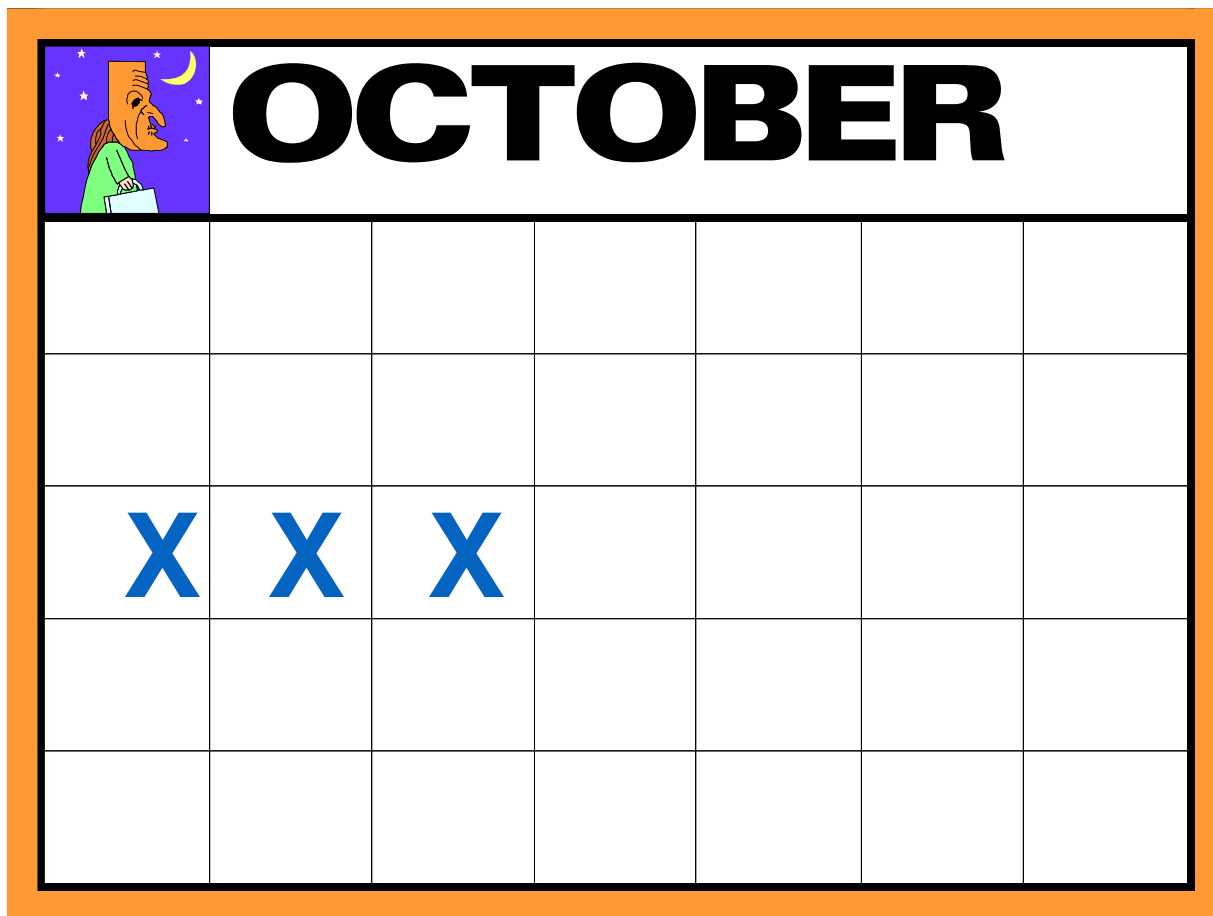


# Srednje dugog dejstva: 10 - 20 h

- Alprazolam
- Bromazepam
- Klonazepam
- Flunitrazepam
- Lorazepam
- Nitrazepam



# Dugodelujući 1- 3 dana: Diazepam

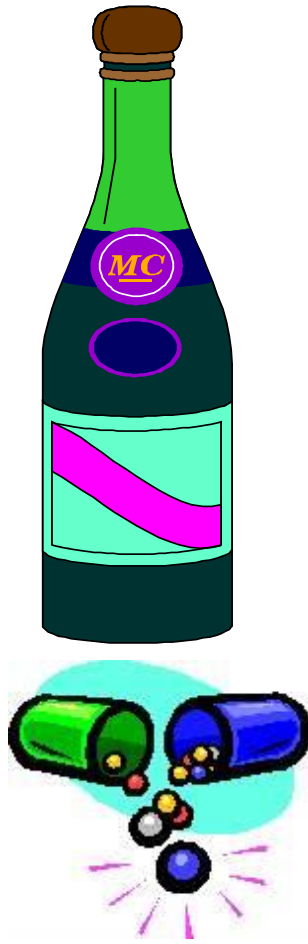
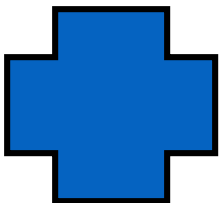


Indikacije	Lek
Anksiolitik	Diazepam, Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam, Oksazepam, Buspirone*
Mišićni relaksans	Diazepam
Odvikavanje od alkohola	Diazepam, Oksazepam,
Panični poremećaj	Alprazolam, Klonazepam.
Antikonvulzivi	Klobazam, Klonazepam, Diazepam, Lorazepam
Hipnotik	Flunitrazepam, Nitrazepam Temazepam, Zolpidem

# Dose Equivalents

Drug	Daily range mg	Equiv 5mg diazepam.	Duration ( $\frac{1}{2}$ life)
alprazolam	1 – 4	0.5 - 1	Short/Intermediate
bromazepam	6 – 9	3 – 6	Short/Intermediate
clobazam	30 – 80	10	Intermediate
clonazepam	4 – 8	0.5	Intermediate
diazepam	5 – 20	5	Long
flunitrazepam	0.5 – 2	1 – 2	Intermediate
lorazepam	2 – 4	1	Short/Intermediate
nitrazepam	5 – 20	5 – 10	Intermediate
oxazepam	45 – 90	15 – 30	Short
temazepam	10 – 30	10 - 20	Short
triazolam	0.125 - 0.25	0.25	Short
bupirone*	15 – 30	-	Short
zopiclone*	3.75 - 7.5	-	Short

# BZD interakcije



# Kontraindikacije

- Miasthenia gravis.
- Oštećenja respiratornog sistema - npr sleep apnoea, HOBP

# Ukoliko je moguće izbegavati upotrebu tokom

- trudnoće
- laktacija





# Neželjeni efekti

- Psihička zavisnost razvija se kod 1 od 3 pacijenta
- Poremećaj motorne koordinacije – zabranjeno rukovanje mašinama i vozilima – trigonici
- Tolerancija i „rebound“ nesаница
- Alkohol i drugi depresori potenciraju neželjena dejstva

# Neželjeni efekti

- 60 godina i stariji > skloniji pojavi konfuzije, oštećenju pamćenja, prekomernoj sedaciji, padovima usled poremećaja motorne koordinacije
- Kod starijih osoba, početi sa nižim dozama i postepeno povećavati – usporen je metabolizam – primenom standardnih doza dolazi do predoziranja

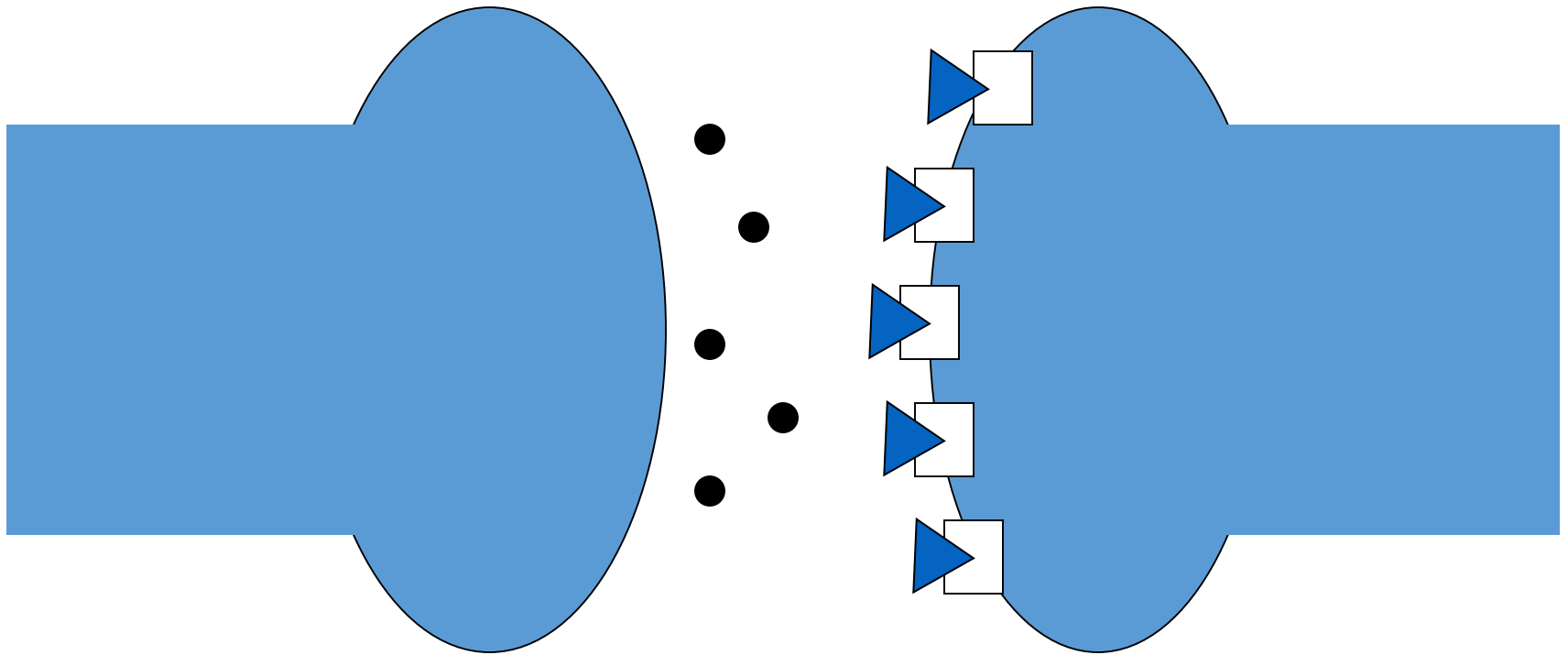
# Prekid terapije BZD – apstinencijalni sindrom

- Simptomi kod prekida terapije: anksioznost, poremećaji spavanja, bol u ekstremitetima, mučnina
- BZD sa kraćim poluvremenom eliminacije često izazivaju intenzivnije znake apstinencijalnog sindroma u poređenju sa dugodelujućim BZD
- Pri prekidu terapije potrebno je postepeno smanjivati dozu – 10-20% nedeljno

# Predoziranje Benzodijazepinima

- Bezbedni lekovi sem – problem ukoliko pacijent istovremeno uzima alkohol ili druge depresore CNS-a
- Simptomi predoziranja: hipotenzija, depresija disanja i koma
- Lečenje predoziranja – održavanje vitalnih funkcija + **Flumazenil - antidot**

Flumazenil je antagonist benzodijazepina  
Antagonist = Blokator

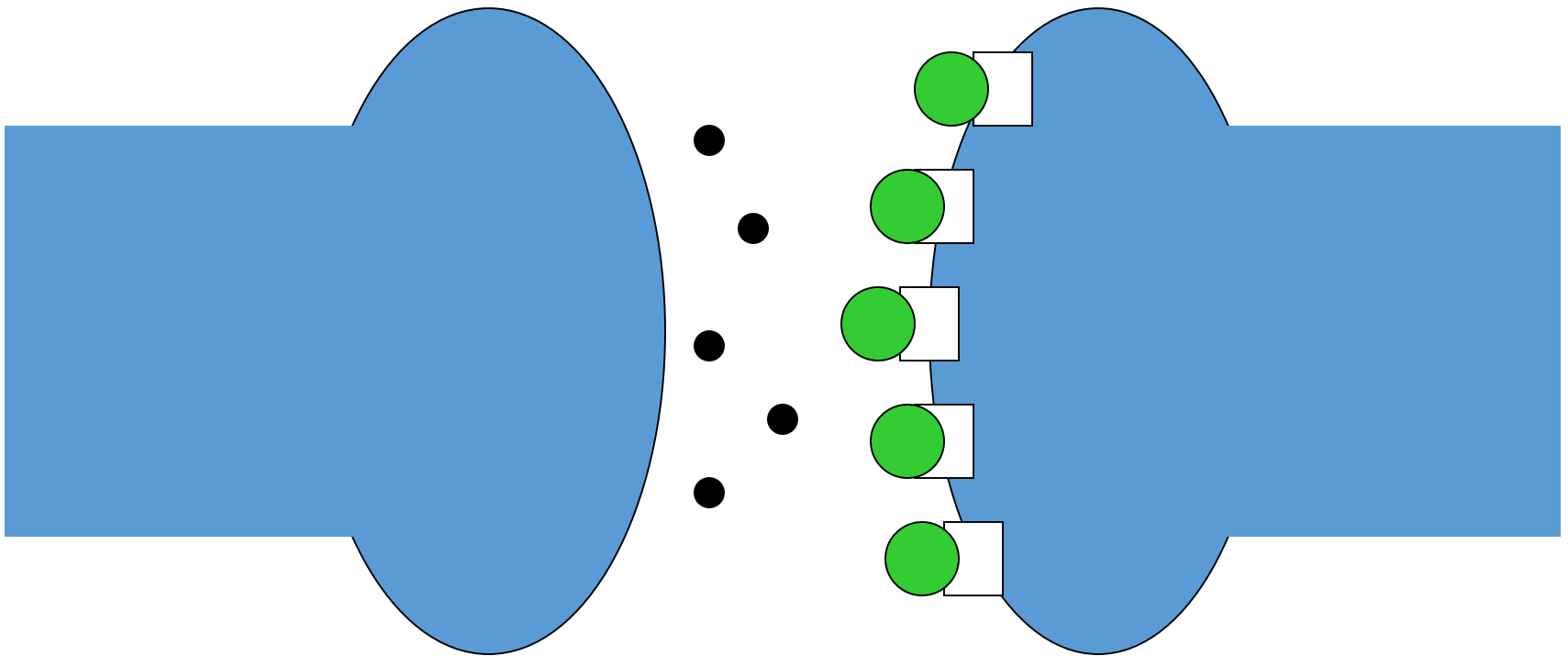


**Flumazenil se vezuje za GABA receptor i istiskuju benzodijazepine**

# Ne-benzodijazepinski anksiolitici: Buspiron

- Drugačiji mehanizam aktivnosti BZD
- Nije depresor CNS-a
- Ne izaziva sedaciju, ne poseduje antikonvulzivno ili miorelaksantno dejstvo – **isključivo anksiolitički efekat.**
- Odloženi početak delovanja (1-2 nedelje)

# Buspiron: Agonist = Mimetik



- Bupiron se vezuje za serotoninske receptore

# Poređenje – BZD i buspiron

## Benzodijazepini

- Brz početak delovanja
- Mogu uzrokovati sedaciju
- Mogu uticati na motoronu koordinaciju
- Aditivni efekat sa alkoholom
- Mogu uzrokovati zavisnost i apstinencijalni sindrom
- Farmakokinetika se menja sa starenjem
- Mogu uzrokovati padove kod starih

## Buspiron

- Odložen početak delovanja
- Ne izaziva sedaciju
- Ne utiče na motornu koordinaciju
- Ne postoji aditivni efekat sa alkoholom
- Ne izaziva zavisnost
- Sa starenjem ne postoje promene u farmakokinetici
- Ne uzrokuje padove kod starih
- Skup



# Ne-benzodijazepinski anksiolitici: Buspiron: Zolpidem

- Strukturno različiti, ali po efektu slični BDZ
- Minimalno izraženo miorelaksantno dejstvo i antikonvulzivni efekat
- Inaktivišu se metabolizmom u jetri
- Dozu je potrebno smanjiti kod pacijenata sa insuficijencijom jetre i kod starijih osoba
- Efekat se poništava primenom flumazenila

# Beta - blokatori

- **Propranolol**
- blokira efekte simpatikusa na periferiji
- redukuje somatske simptome anksioznosti
- snižava KP i usporava srčani rad
- javni nastupi – social fobia

# Hipnotici

- Hipnotici indukuju spavanje
- U nižim dozama hipnotici deluju kao anksolitici
- Temazepam (kratkodelujući BZD) indukuje san ali ne izaziva efekat „mamurluka“
- Hipnotike treba koristiti ograničen vremenski period - produžena upotreba izaziva toleranciju na lek