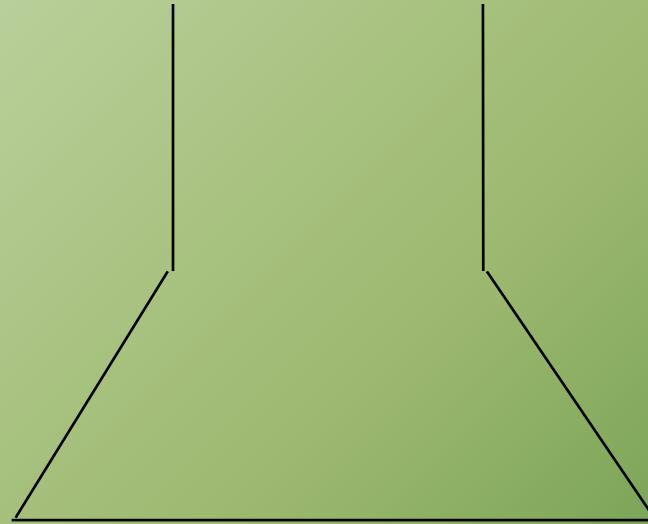


# SEDATIVELE ȘI HIPNOTICELE TIMOSTABILIZATOARELE MEDICAȚIA DIN DEMENTĂ

Dr. Liana Dehelean

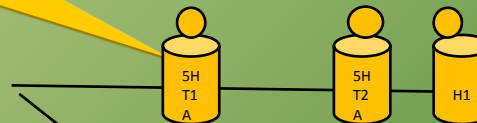
UMF Timișoara

# SEROTONINA, ANXIETATEA ȘI SOMNUL



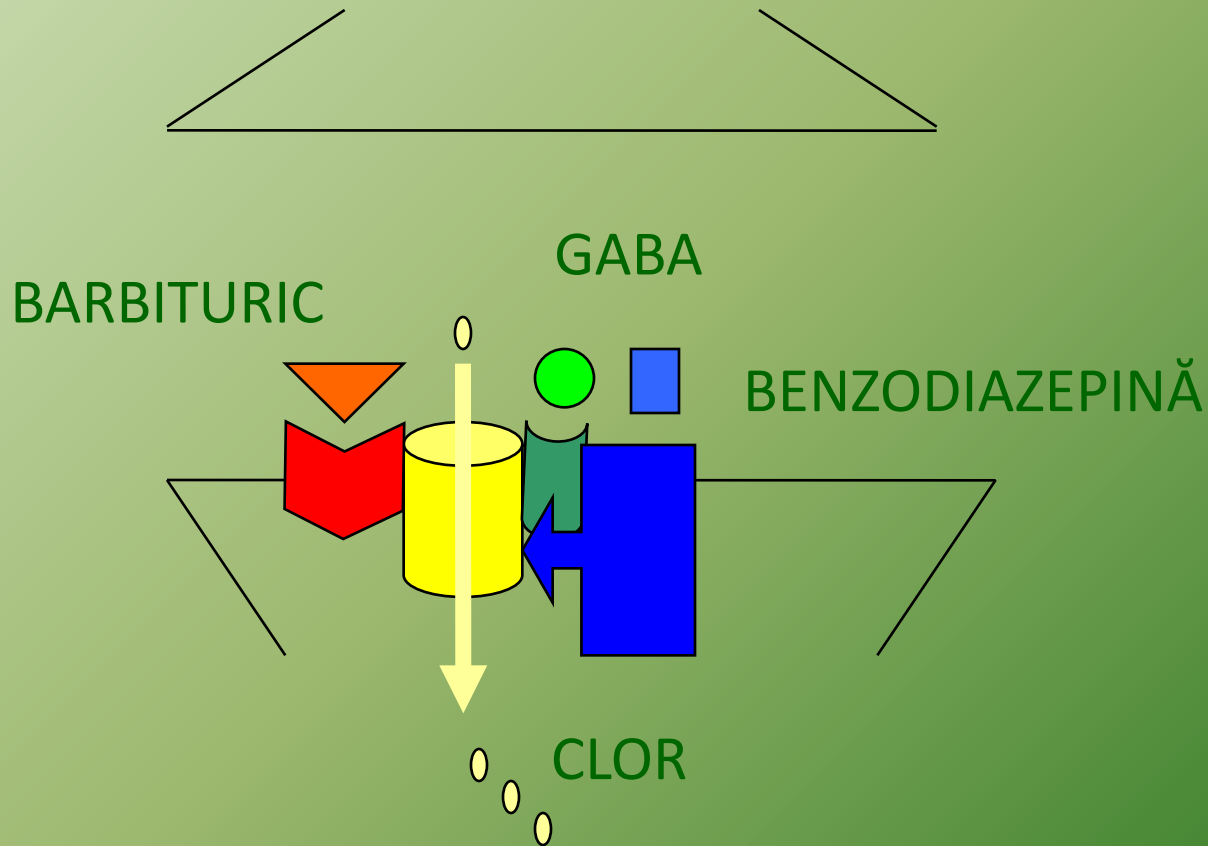
STIMULAREA RECEPTORILOR 5HT1A  
PRODUCE  
-EFECT ANTIDEPRESIV  
--EFECT ANXIOLITIC  
(BUSPIRONA)

BLOCAREA RECEPTORILOR H1  
PRODUCE SEDARE ȘI CREȘTERE ÎN  
GREUTATE  
(ANTIPSIHOTICE, ANTIDEPRESIVE,  
HIDROXIZIN)







BLOCAREA RECEPTORILOR 5HT2A PRDUCE:  
-ANXIOLIZĂ  
-AMELIORAREA SOMNULUI  
(TRAZODON, NEFAZODON, ANTIPSIHOTICE  
ATIPICE)

# RECEPTORUL GABA



INTRAREA SARCINILOR NEGATIVE DE CLOR HIPERPOLARIZEAZĂ CELULA CARE DEVINE HIPOEXCITABILĂ

# BARBITURICE ȘI BENZODIAZEPINE: mecanism de acțiune

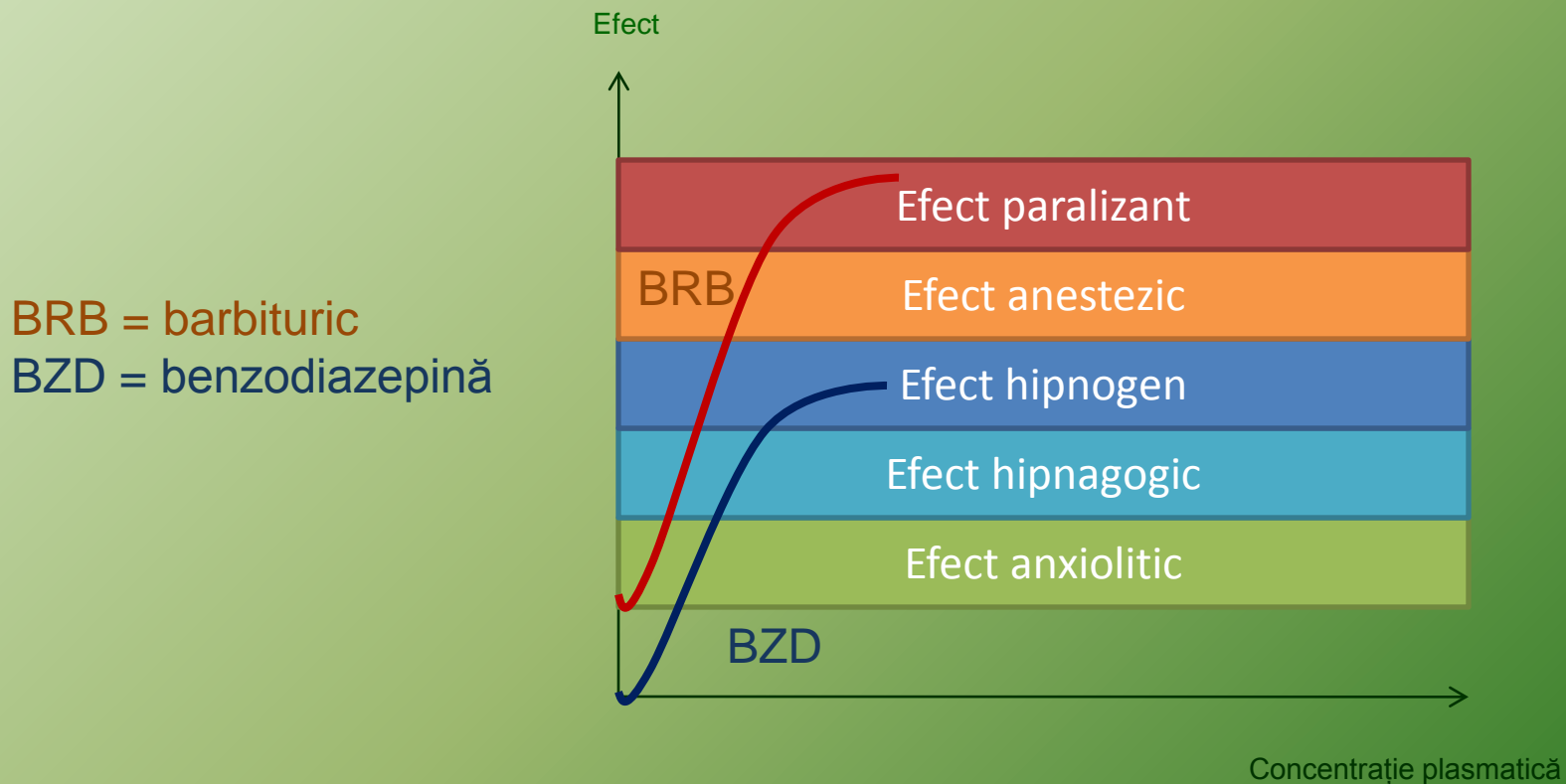
-  GABA
-  CLOR
-  BENZODIAZEPINĂ
-  BARBITURIC

BARBITURICELE  
CRESC DURATA  
DE  
DESIDERE A  
CANALELOR DE  
CLOR GABA  
DEPENDENTE

PĂTRUNDEREA  
IONILOR NEGATIVI  
DE CLOR  
HIPERPOLARIZEAZĂ  
CELULA FĂCÂND-O  
NERESPONSIVĂ LA O  
EVENTUALĂ  
STIMULARE

BENZODIAZEPINELE  
CRESC AFINITATEA  
RECEPTORILOR  
PENTRU GABA

# Efectele dependente de doză ale benzodiazepinelor și barbituricelor



După Lullmann H, Mohr K, Ziegler A, Bieger D, "Color Atlas of Pharmacology", Thieme, 2000

# CLASIFICARE

anxiolitice		hipnotice	
Benzodiazepine	Non benzodiazepine	Benzodiazepine	Nonbenzodiazepine
Alprazolam	Meprobamat	Triazolam	Cloralhidrat
Lorazepam	Hidroxizin	Temazepam	Glutetimid
Bromazepam	Buspironă	Nitrazepam	Fenobarbital
Oxazepam		Flunitrazepam	Ciclobarbital
Diazepam		Loprazolam	Zolpidem
Clordiazepoxid		Lormetazepam	Zopiclone
Clorazepat			
Clobazam			
Clotiazepam			
Medazepam			

# CLASIFICAREA BZD ÎN FUNCȚIE DE TIMPUL DE ÎNJUMĂȚĂȚIRE

<b>T1/2 &lt; 5h</b>	<b>5h&lt;T1/2 &lt; 24h</b>	<b>T1/2&gt; 24h</b>
Midazolam	Alprazolam	Clordiazepoxid
Triazolam	Lorazepam	Clorazepat
Clotiazepam	Oxazepam	Clonazepam
	Temazepam	Diazepam
	Estazolam	Medazepam
		Flurazepam

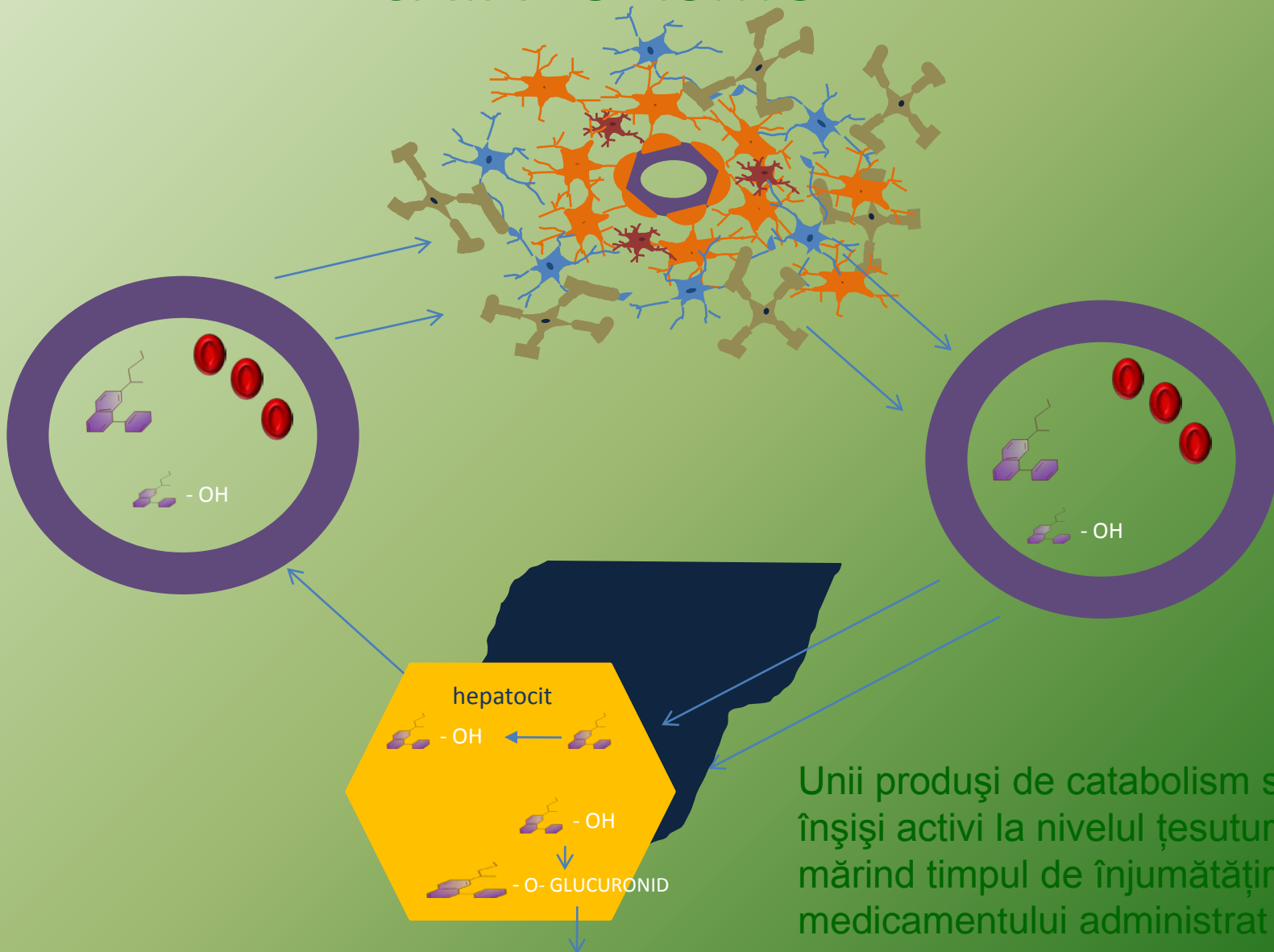
# CLASIFICAREA BZD ÎN FUNCȚIE DE POTENȚĂ

	BZD cu potență mar5	BZD cu potență mică
Doze	1-4 mg	10-30 mg
Exemple	Alprazolam Lorazepam Clonazepam	Diazepam Clordiazepoxid Medazepam
Prize zilnice	2-4	1-2
Acumulare	Nu	Da
Anxietate între prize	Frecvent	Rar
Risc de dependență	Crescut	Redus
Apariția rc de sevraj	1-3 zile	4-7 zile
Severitatea rc de sevraj	Mare	Mică /Moderată
Durata rc de sevraj	2-5 zile	8-15 zile
Absorbție im	Rapidă	Lentă
Metaboliți activi	nu sau puțini	Mulți
Amnezie	Frecvent	Rar
Efect paradoxal	Frecvent	Rar

# Farmacocinetica BZD

- Absorbție orală rapidă: diazepam
- Absorbție im rapidă: lorazepam
- Admin. iv: în status epilepticus și anestezie
- Distribuție:
  - Lipofilie mare: traversează rapid barierea HE și au acțiune rapidă: midazolam, diazepam
  - Lipofilie mică: concentrația în creier nu persistă: clobazam
- Metabolism: Ndealkilare cu formare de NORderivați apoi hidroxilare până la oxazepam
- Fără metaboliți activi: Lorazepam, Clonazepam, Bromazepam, Oxazepam, Nitrazepam, Temazepam
- Eliminare: după glucuronconjugare în ficat
- La vârstnici se preferă folosirea preparatelor cu  $t_{1/2}$  mai mic pentru a preveni acumularea în organism

# CATABOLISMUL BZD



Unii produși de catabolism sunt ei înșiși activi la nivelul țesuturilor mărind timpul de înjumătățire al medicamentului administrat

# Avantajele tratamentului cu BZD

- Efect instalat rapid
- Toleranță bună
- Interacțiuni medicamentoase puține
- Efecte reduse asupra aparatului cardio-vascular

# Efectele secundare ale BZD

- Dependență psihică și fizică
- Sedare (potențează efectele alcoolului)
- Delirium la bătrâni dacă  $t_{1/2}$  e lung
- Hipotonie musculară cu reflexe diminuate
- Ataxie, cădere
- Amnezie anterogradă
- Efect paradoxal (agitație, agresivitate)
- Răspuns redus al centrilor respiratori la  $CO_2$   
(contraindicate în insuf resp și apneea nocturnă)

# Sevrajul la BZD

- Confuzie
- Anxietate
- Insomnie
- Hiperestezie, dureri
- Halucinații
- Tahicardie, HTA
- Tremor
- Transpirații
- Vărsături
- Convulsii

# Indicațiile tratamentului cu anxiolitice

- **Anxietate:**
  - Atacuri de panică: alprazolam, lorazepam, clonazepam
  - anxietate generalizată: diazepam, buspironă
- **Delirium tremens**
  - meprobamat
  - lorazepam, oxazepam (fără metabolizare în ficat)
- **Convulsii:**
  - Status epilepticus: diazepam iv + fenobarbital im
  - Mioclonii: clonazepam
  - Crize parțiale: clorazepat
- **Anestezie:**
  - Midazolam (efect miorelaxant, amnezie, efect rapid)
- **Analgezie în contextul contracturilor, hipertoniilor**
  - Tetrazepam (lombosciatică)
  - Diazepam (anxietate generalizată, distonii)

# Contraindicațiile tratamentului cu BZD

- Insuficiență respiratorie
- Miastenia gravis
- Glaucom cu unghi închis
- Șofat, meserii ce necesită manipularea atentă a obiectelor

# Reguli de administrare a BZD

- Durată: 3-4 săptămâni, maximum 3 luni
- Tratament intermitent
- Nu se asociază cu alcoolul
- Doza mai mare se administrează seara
- Nu se întrerupt brusc

# Buspirona

- Indicații:
  - anxietatea generalizată – tratament adjuvant
  - depresie – tratament adjuvant
- Efecte secundare puține
- Efect terapeutic după 2-4 săptămâni
- Doză: 20-30 mg/zi
- Avantaje:
  - Nu produce dependență
  - Nu interacționează cu alcoolul
- Dezavantaje:
  - Acțiunea se instalează lent
  - Efect anxiolitic și antidepresiv slab

# Hipnoticele

- Barbituricele
- Benzodiazepinele: nitrazepam, flunitrazepam
- Zolpidem
- Zopiclone

# Barbituricele

- Exemple: Amobarbital, Ciclobarbital, Fenobarbital
- Utilizate rar datorită:
  - Potențialului de dependență și de letalitate în caz de intoxicație
  - Interacțiunilor numeroase cu alte medicamente (inductori enzimatici ce scad concentrația plasmatică a medicației asociate):
    - Antidepresive
    - Antibiotice
    - Steroizi
    - Contraceptive
    - Antiaritmice
    - Antiastmatice

# Hipnoticele moderne: zopiclone și zolpidem

- Risc de dependență redus
- Efect scurt: 7 ore
- Trezire nocturnă după încetarea efectului
- Zolpidem:
  - 10 mg/zi
  - Absorbție redusă de alimente
  - Sertralina poate crește concentrația plasmatică a zolpidemului
  - T<sub>1/2</sub>: 2,5h
- Zopiclone:
  - 7,5 mg/zi
  - Fluvoxamina poate crește concentrația plasmatică a zopiclonei
  - T<sub>1/2</sub>: 3,5-6,5h
  - Supradozaj cu potențial fatal

# Efectul benzodiazepinelor și al hipnoticelor moderne

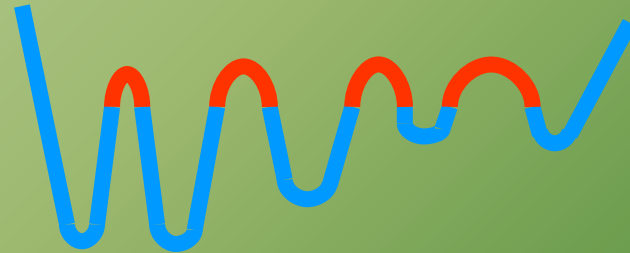
## BENZODIAZEPINELE

Scad latența somnului

Amplifică stadiul 2

Reduce stadiul 1,3, 4

Reduce somnul REM



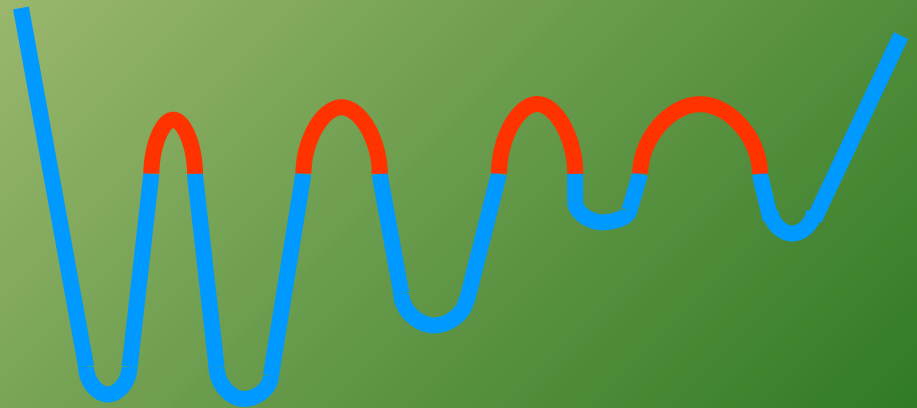
## ZOPICLONE (IMOVANE)

Scade latența somnului

Amplifică stadiile 2, 3,4

Reduce stadiul 1

Somn REM nemodificat



# STABILIZATORII AFECTIVI

Sărurile de litiu

Carbamazepina

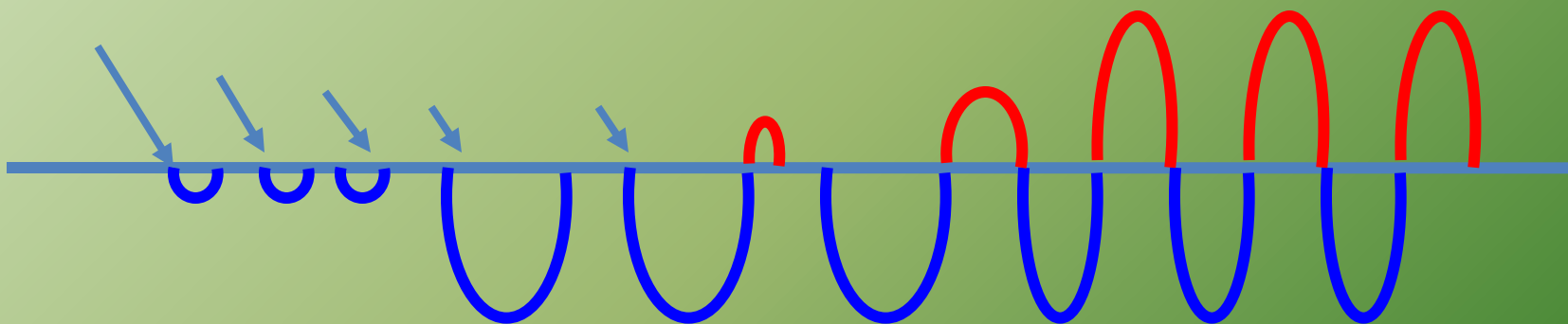
Valproatul

Lamotrigina

## FENOMENUL DE KINDLING (“APRINDERE”)

KINDLING= fenomenul prin care după stimularea subliminală repetată a creierului, se produc crize epileptice. Acest fenomen explică de ce antiepilepticele (carbamazepina) sunt folosite ca stabilizatori ai afectivității

stress psiho-social



Episoade  
subdepressive

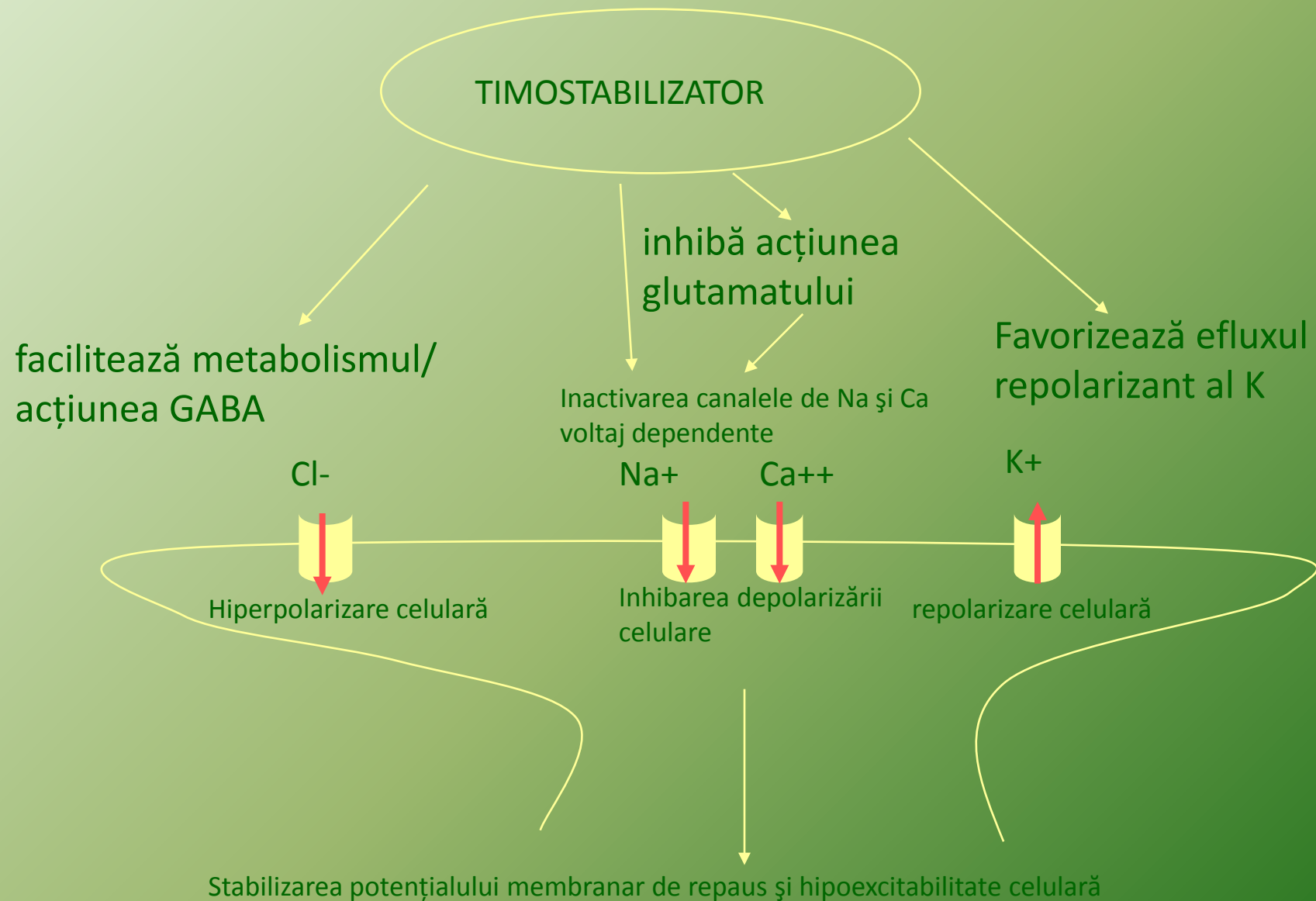
Episoade  
depressive

Episoade  
hipomaniacale

Cicluri rapide  
cu debut spontan

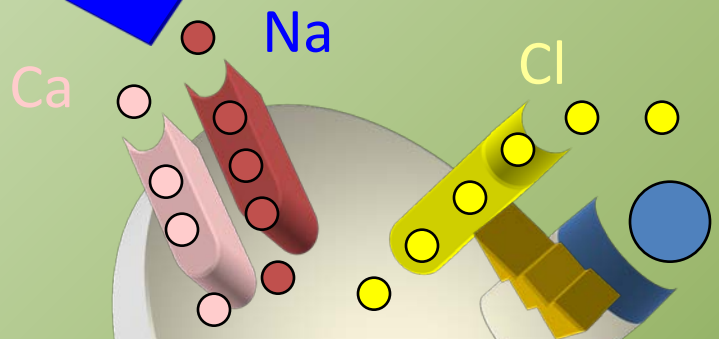
În evoluție episoadele tind să apară după stresori din ce în ce mai slabi ce sensibilizează sistemul limbic ducând în final la episoade ce apar spontan

# TIMOSTABILIZATORII: multiple mecanisme de stabilizare membranară



# STABILIZATORII AFECTIVITĂȚII- MECANISME DE ACȚIUNE

CARBAMAZEPINĂ  
VALPROAT  
TOPIRAMAT  
Inactivează canalele  
de Na/Ca voltaj-  
dependente



Li

Mesageri  
secunzi

GLU

LAMOTRIGINA  
Inhibă eliberarea GLU

GABAPENTINA  
Stimulează  
utilizarea  
precursorului  
GABA

GABA

# Sărurile de litiu

- Indicații:
  - Tratament de întreținere în tulburarea bipolară
  - Episod maniacal
  - Tratament de augmentare în depresia rezistentă
- doză: 1-2 g/zi în funcție de litemie
- Litemia: 0,6-1,2 mEq/l
  - 0,6-0,8 mEq/l : prevenire recidive
  - 0,9-1,4 mEq/l : episod maniacal
  - 1,5-2 mEq/l : efecte secundare
  - Peste 2 mEq/l : toxicitate renală și tiroidiană
- Ritmul măsurării litemiei: 4 zile, 7 zile, 3 luni
- Efecte secundare: hipotiroidie, diabet insipid nefrogen, greață, tremor, creștere ponderală, hipok (lărgirea QRS și aplatizarea T), efect teratogen

# Carbamazepina

- Indicații:
  - Epilepsie – crize parțiale complexe, Grand Mal
  - Tratament de întreținere în tulburarea bipolară
  - Depresie bipolară
  - Diabet insipid
  - Durere (nevralgia de trigemen)
- doză: 200-1200mg/zi
- Interacțiuni medicamentoase: inductor enzimatic scăzând doza medicamentelor asociate
- Hemoleucograma: săptămânal la inițierea tratamentului
- Efecte secundare: sedare, leucopenie, ataxie, vărsături, SIADH, edeme, rash
- Se administrează cu alimentele pentru a reduce efectele gastro-intestinale

# Valproatul

- Indicații:
  - Epilepsie: crize parțiale complexe
  - Tratament de întreținere în tulburarea bipolară (episoade mixte, cicluri rapide)
  - Episod maniacal
  - Durere
- doză: 200-1200 g/zi
- Controlul funcției hepatice și nr. trombocitelor
- Nu necesită modificarea dozei în caz de insuf. renală
- Efecte secundare: toxicitate hepatică, sedare, ataxie, tremor, tulburări gastro-intestinale, căderea tranzitorie a părului, creștere în greutate, rash
- Efect teratogen

# Lamotrigina

- Indicații:
  - Epilepsie
  - Tratament de întreținere în tulburarea bipolară
  - Depresia bipolară
  - Durere
- Doză în tulburarea bipolară:
  - Monoterapie: 100-200 mg/zi cu titrare progresivă pentru a evita apariția rash-ului
  - Asociere cu carbamazepina : 400mg/zi
  - Asociere cu valproatul: 100mg/zi
- Efecte secundare: rash, sedare, diplopie, ataxie, tremor, greață, constipație, discrazii sangvine
- Avantaje: mai bine tolerat (nu produce sedare și nici creștere ponderală)
- Interacțiuni medicamentoase:
  - Valproatul crește conc plasm a lamotriginei
  - Carbamazepina, fenobarbitalul scad conc plasm a lamotriginei
  - Fără interacțiuni: asocierea cu sărurile de litiu, antipsihoticele atipice și antidepresivele
- În caz de sarcină: antipsihotice > lamotrigină > alte timostabilizatoare
- Dializabilă

# MEDICAȚIA ÎN DEMENȚĂ

- anticolinesterazice

- blocanți ai NMDA

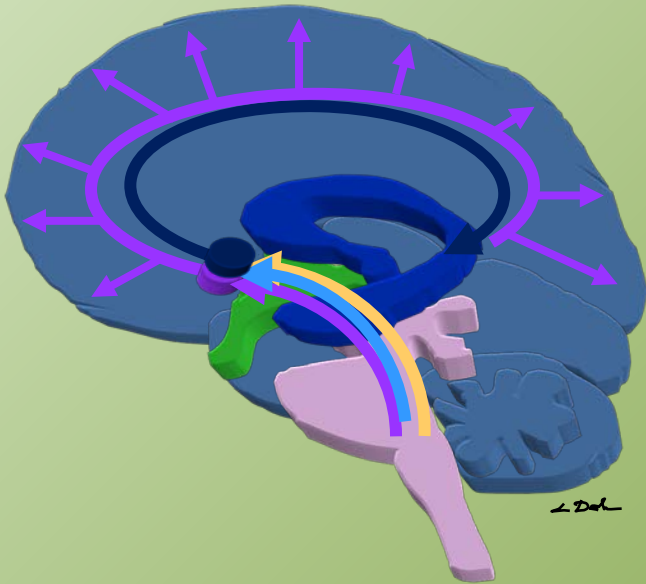
Donepezil

Rivastigmină

Galantamină

Memantin

# Conexiunea câmp de conștiință clar- atenție-memorie



În starea de veghe creierul este activat de NA, 5HT, și ACH răspunzând la stimulii externi și interni

Nucleul bazal al lui Meynert conține neuroni colinergici (ACh) care se proiectează difuz pe creier menținând starea de trezire corticală (starea de veghe) cu câmp de conștiință clar.

În starea de veghe cu câmpul de conștiință clar, de la nucleul septal pleacă fibre spre hippocamp (important pentru conexiunea între atenție și memoria de scurtă durată)

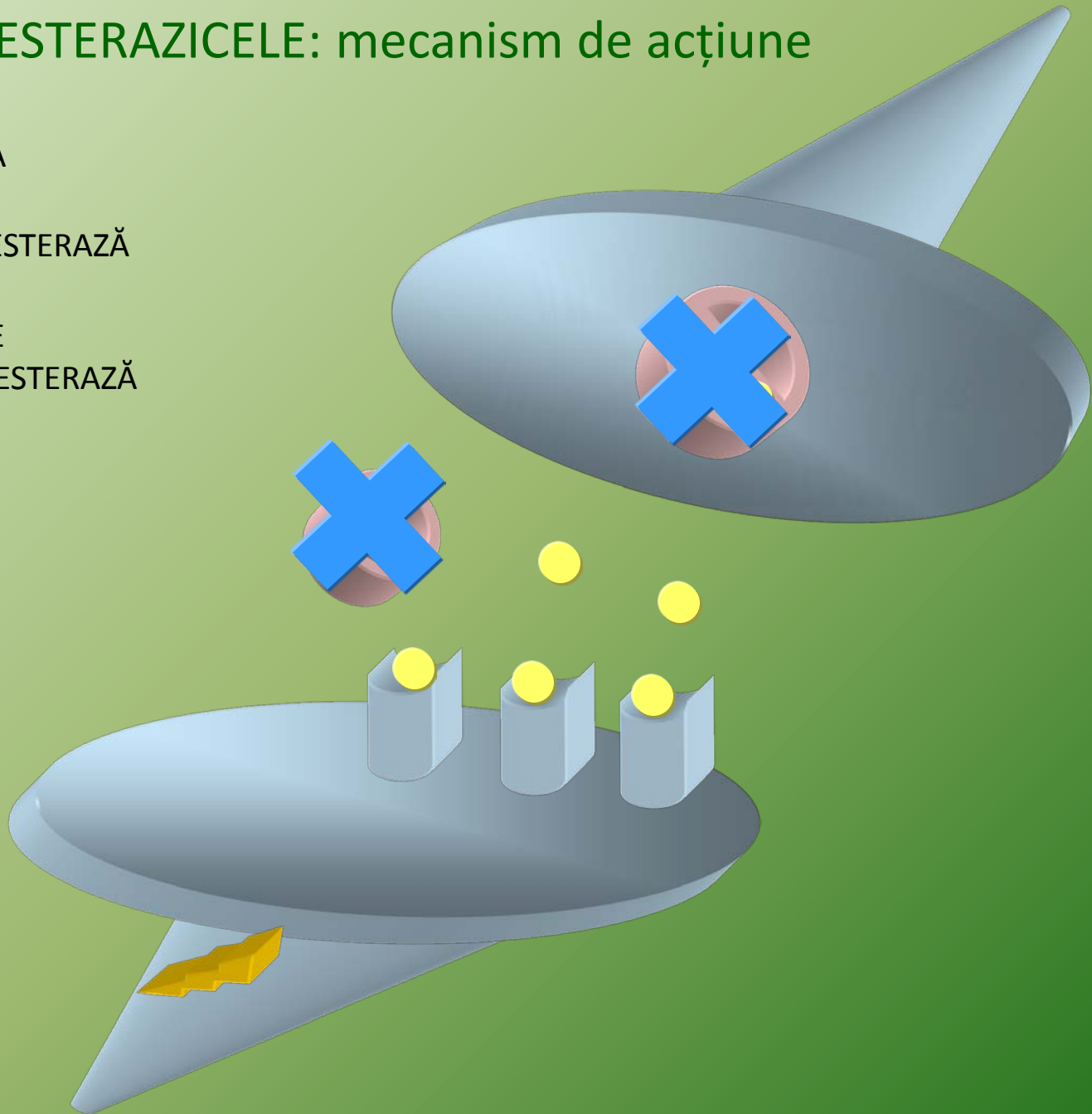
Substanța reticulată  
mezopontină secretă ACH  
Locus coeruleus secretă NA  
Rafeul dorsal secretă 5HT

# ANTICOLINESTERAZICELE: mecanism de acțiune

● ACETILCOLINA

● ACETILCOLINESTERAZĂ

✘ INHIBITOR DE ACETILCOLINESTERAZĂ



# Clasificarea anticolinesterazicelor

<b>RIVASTIGMINĂ</b>	<b>DONEPEZIL</b>	<b>GALANTAMINĂ</b>
Inhibitor neselectiv de acetilcolinesterază și butirilcolinesterază	Inhibitor selectiv de acetilcolinesterază	Inhibitor selectiv de acetilcolinesterază și modulator al receptorului nicotinic
Efecte secundare sistemice colinergice	Acțiune mai ales centrală	Efecte secundare colinergice, accentuează astmul
Acțiune intermediară (2 prize zilnice)	Acțiune lungă (o priză zilnică)	Acțiune intermediară (2 prize zilnice)
Fără interacțiuni medicamentoase importante (nu e metabolizat hepatic)	Interacțiuni medicamentoase (metabolizare hepatică), crește efectul anesteziilor	Interacțiuni medicamentoase (metabolizare hepatică), crește efectul anesteziilor
Latența efectului: 6 săptămâni	Latența efectului: 6 săptămâni	Latența efectului: 6 săptămâni
6-12 mg/zi	5-10 mg/zi	16-24 mg/zi
Titrare: 2X 1,5 mg/zi Apoi creștere cu 3 mg la 2 săptămâni	Titrare: 5mg/zi apoi 10 mg/zi după 4-6 săptămâni	Titrare: 2 X 4 mg apoi se dublează doza după 4 săptămâni
Avantaje: util în demența mai avansată când datorită gliozei efectul asupra butirilcolinesterazei devine mai important	Avantaje: util și în demența vasculară	Avantaje: util și în alte demențe inclusiv vasculară

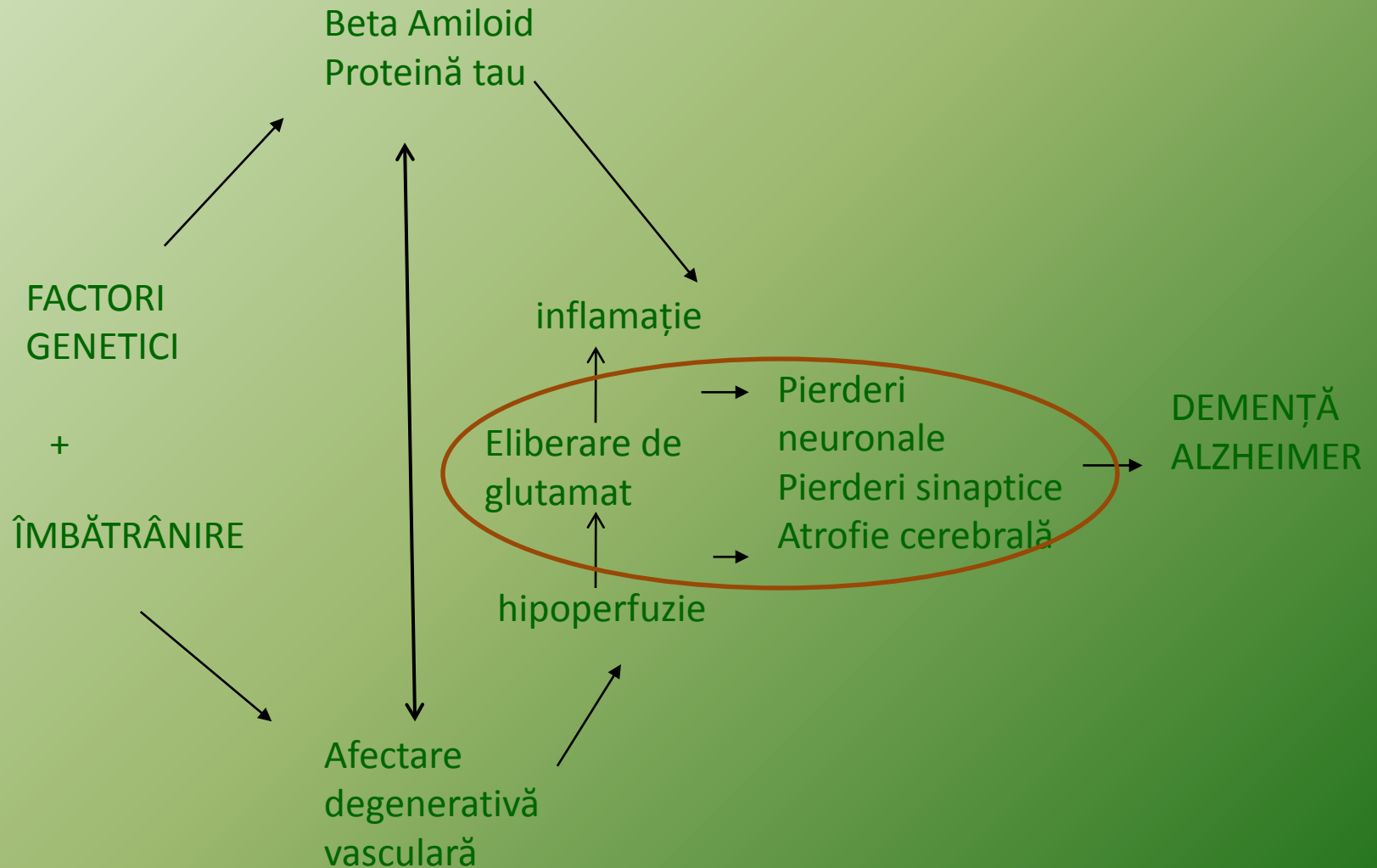
# Efecte secundare colinergice

- Depresie respiratorie
- Bradicardie, hipotensiune
- Sialoree, transpirații, lăcrimare
- Greață, vărsături, crampe, diaree
- Convulsii

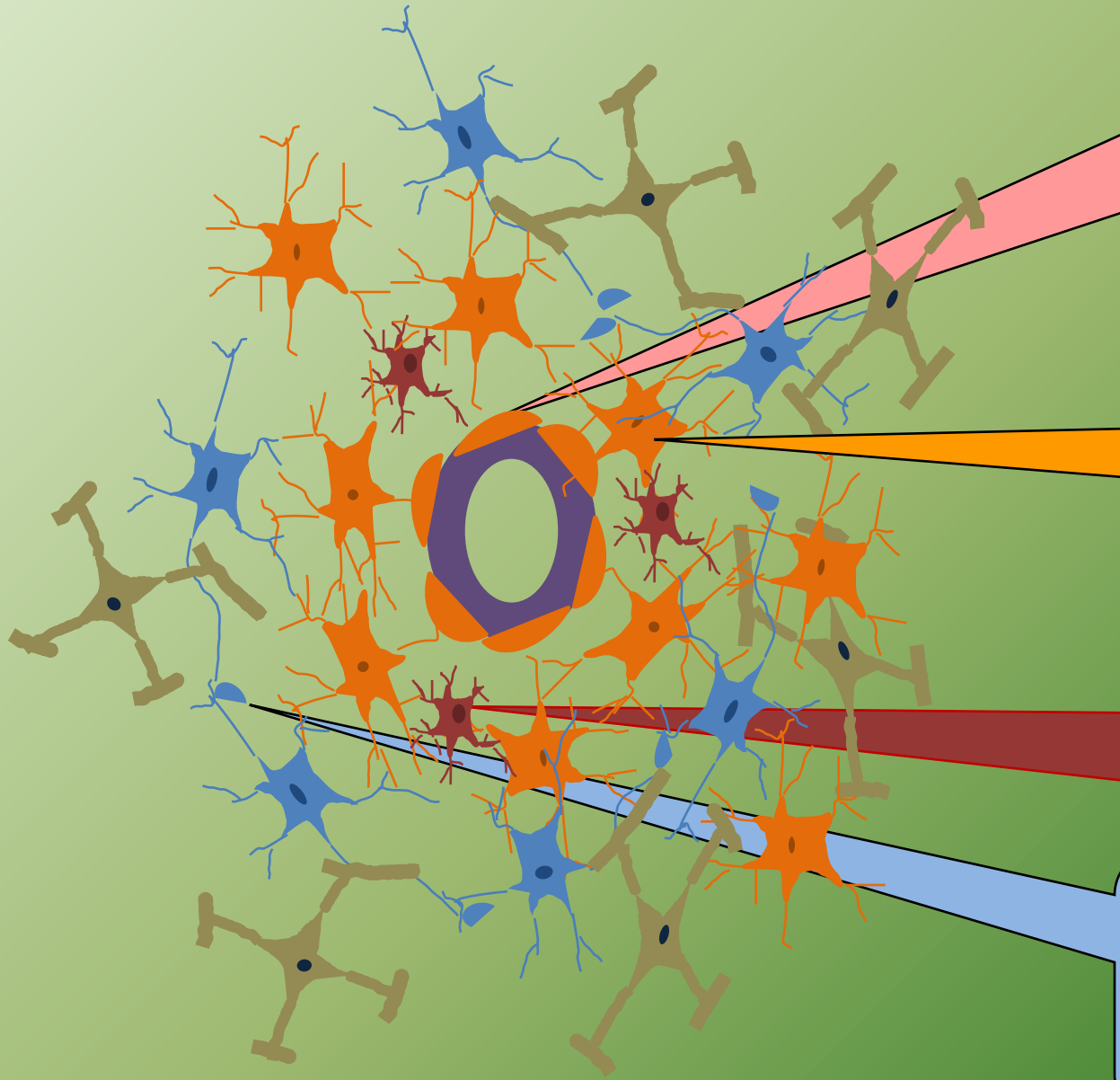
# Inhibitorii de NMDA: Memantinul

- Mecanism de acțiune:
  - evită excitotoxicitatea generată de glutamat,
  - Blocarea receptorilor 5HT3 reduce efectele secundare gastrointestinale
- Indicații: demența moderată și severă
- Timp de latență: luni de zile
- Doză: 2X 10 mg/zi
- Titrare: 5mg/zi dimineața cu creștere cu 5 mg/ săptămână
- Nu are interacțiuni medicamentoase decât cu medicația care crește pH – ul urinar (bicarbonatul de sodiu și inhibitorii de anhidrază carbonică) care pot reduce eliminarea memantinului
- Efecte secundare: amețeală, cefalee, halucinații
- Nu are efecte secundare cardiace
- Contraindicații: epilepsie, tratament cu amantadină, ketamină

# Memantinul încercă să reducă excitotoxicitatea glutamatului



# Bariera hemato-encefalică



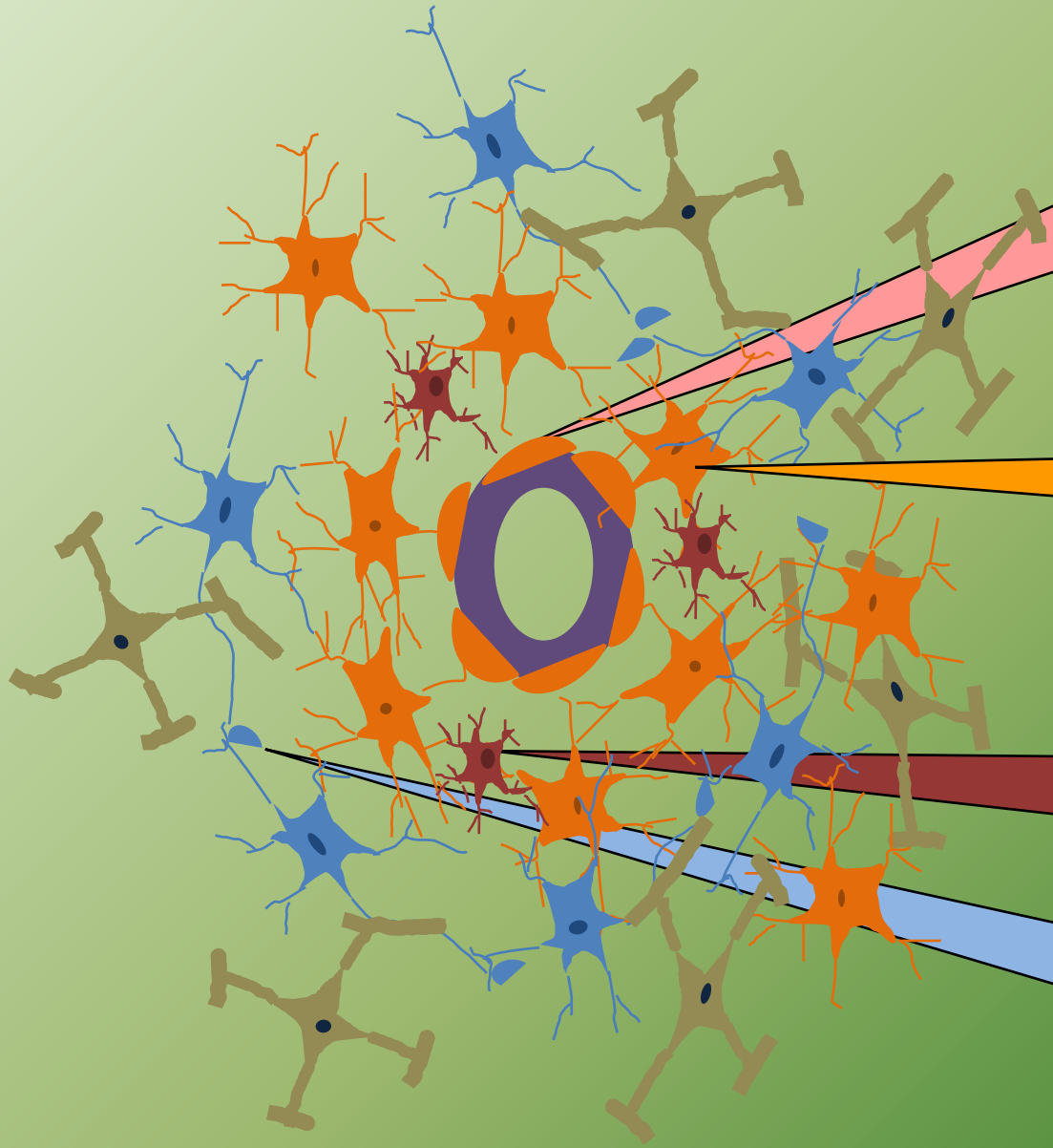
VAS SANGVIN (BARIERA  
HEMATO-ENCEFALICĂ)

ASTROCIT (ROL ÎN  
HRĂNIREA NEURONULUI)

MICROGLIE (ROL ÎN  
FAGOCITAREA FACTORILOR  
NOCIVI NEURONULUI)

SINAPSĂ ÎNTRE DOI  
NEURONI

# Bariera hemato-encefalică



**VASODILATATOARE**  
PIRITINOL (ENCEFABOL)  
PAPAVERINĂ  
CINARIZINĂ  
PENTOXIFILIN  
NIMODIPINĂ

**NOOTROPE**  
PIRACETAM  
PRAMISTAR  
CEREBROLYSIN

**ANTIOXIDANȚI**  
SELEGILINĂ  
GINGKO BILOBA  
ESTROGENI  
VITAMINĂ E

**ANTICOLINESTERAZICE**  
DONEPEZIL (ARICEPT)  
RIVASTIGMINĂ (EXELON)  
GALANTAMINĂ (REMINYL)  
**BLOCANȚI AI NMDA**  
MEMANTINE (EBIXA)