

Κατασταλτικά του ΚΝΣ

- Γενικά αναισθητικά
- Υπνωτικά φάρμακα
- Ηρεμιστικά/Αγχολυτικά
- Αντιεπιληπτικά

Το **ιδανικό υπνωτικό** δεν προκαλεί ισχυρή καταστολή του ΚΝΣ (όπως η χειρουργική αναισθησία), ζάλη, ή αλλαγή συμπεριφοράς.

Η ήπια καταστολή του ΚΝΣ ελαττώνει άγχος / υπερδιέγερση.

 **ΟΛΑ τα κατασταλτικά του ΚΝΣ μπορεί να προκαλέσουν ήπια έως και ισχυρότατη καταστολή, ανάλογα με την οδό χορήγησης και τη χορηγούμενη δόση.**



Ο ύπνος είναι **ενεργητική διαδικασία** και ρυθμίζεται από τον **δικτυωτό σχηματισμό**. Χαρακτηρίζεται από σταδιακή μείωση της **ανταπόκρισης στα εξωτερικά ερεθίσματα** και **στερεότυπη στάση**, ενώ **εύκολα διακόπτεται** από εξωτερικό ερέθισμα (διαφορά από το κώμα). Διαφορές παρατηρούνται κυρίως στη λειτουργία του εγκεφαλικού φλοιού, σύμφωνα με το ΗΕΓ. Στη φάση του ύπνου NREM η ενεργότητα του φλοιού μειώνεται, όπως και η αιματική ροή. Κατά τη διάρκεια του ύπνου REM η δραστηριότητα του φλοιού είναι ισοδύναμη της εκγρήγορσης.

Μεταβολές φυσιολογικής λειτουργίας:

- **θερμοκρασίας**
- **ορμονικής δραστηριότητας**
- **καρδιακού και αναπνευστικού ρυθμού**

Δύο αντίθετοι μηχανισμοί ρυθμίζουν τον ύπνο: ο ομοιοστατικός ρυθμός έλευσης του ύπνου και ο κιρκάδιος ρυθμός εκγρήγορσης.



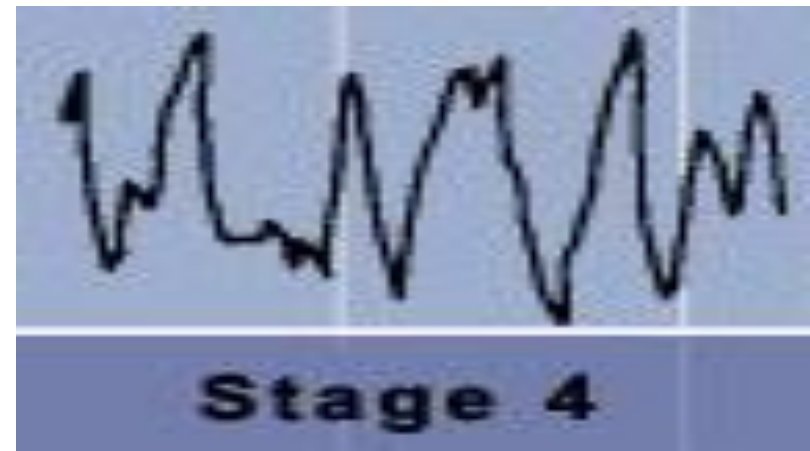
NREM 1° στάδιο : ελάττωση του μυϊκού τόνου

NREM 2° στάδιο: αντιστοιχεί στο 45-50% του ύπνου NREM

NREM 3° + 4° στάδιο +έντασης, - συχνότητας εγκεφαλικών κυμάτων (δ-κύματα)

REM (rapid eye movement) - παράδοξος ύπνος: κινήσεις ματιών, όνειρα και κύματα μικτής συχνότητας

Το 75-80% του ύπνου του ενήλικα είναι ύπνος NREM και το 20-25% REM



Αποστέρηση ύπνου REM => συχνότερη εμφάνιση + μικρότερη διάρκεια:

το υποκείμενο ξυπνά εύκολα και εμφανίζει πιεστική επιθυμία για ύπνο REM

Παύση αποστέρησης => αύξηση διάρκειας του REM (rebound effect)

Η χρόνια χρήση πολλών υπνωτικών και εθιστικών φαρμάκων **μικραίνει την διάρκεια του REM**. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση τους οδηγεί σε ανοχή με επαναφορά διάρκειας του REM ~στο φυσιολογικό.

Ο εθισμός συνδέεται με ανωμαλίες (λιγότερα όνειρα, κινήσεις οφθαλμών), αισθητές κυρίως κατά τη **διακοπή της εθιστικής ουσίας** => rebound effect



Η παρατεταμένη χρήση των υπνωτικών δεν πρέπει να ενθαρρύνεται: δεν επάγουν τον φυσιολογικό ύπνο, συχνά προκαλούν **ανοχή**, ενώ υπάρχει και **κίνδυνος εθισμού**!

Παράγοντες διαφοροποίησης του ύπνου

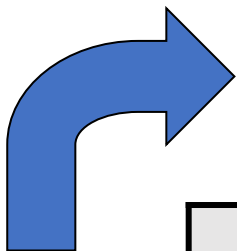
Ηλικία

Κιρκάδιος ρυθμός – GH, PRL

Νευροδιαβιβαστές- τροποποιητές

Χορηγούμενα φάρμακα





Τα χρησιμοποιούμενα υπνωτικά φάρμακα δεν κατηγοριοποιούνται εύκολα βάσει φαρμακολογικής ή χημικής κατάταξης

Ενδεικτική κατάταξη υπνωτικών φαρμάκων
Αγωνιστές στον υποδοχέα GABA_A
Βενζοδιαζεπίνες
Βαρβιτουρικά
Ιμιδαζοπυριδίνες, πυραζολοπυριμιδίνες, κυκλοπυρρολόνες
Ένυδρη χλωράλη
Αγωνιστές του υποδοχέα της μελατονίνης
Ανταγωνιστές νευροπεπτιδίων (ορεξίνης)
Αντικαταθλιπτικά και αντιϊσταμινικά φάρμακα
Φυσικά προϊόντα



ΑΓΧΟΣ ΦΟΒΟΣ

Φόβος: από τις πλέον αναγνωρίσιμες συμπεριφορές
Φυσιολογική αντίδραση σε απειλητικό ερέθισμα – προετοιμασία για άμυνα/πάλη

Φοβική διαταραχή:

υπερβολική αντίδραση σε αμελητέο ερέθισμα (πχ κρίση πανικού)
αντίδραση απουσία απειλητικού ερεθίσματος

Διάφορα είδη: κρίση πανικού, μετατραυματικό stress, φοβίες, εμμονές, σύνδρομο γενικευμένου άγχους (GAD)

Οι φοβικές διαταραχές αντιμετωπίζονται με:

- **κατασταλτικά του ΚΝΣ (βενζοδιαζεπίνες)**
- **αρυλοπιπεραζίνες (buspiron)**
- **β-αναστολείς (πχ σε αγοραφοβία)**
- **αντικαταθλιπτικά φάρμακα: αν και χρειάζονται μεγάλο χρόνο έναρξης δράσης, είναι αποτελεσματικά όταν συνυπάρχουν κ.α. διαταραχές (κατάθλιψη)**

Βενζοδιαζεπίνες: Ενισχυτικές της δράσης του GABA κυρίως σε αμυγδαλές, διάφραγμα, υποθάλαμο και επίφυση.

=> αύξηση της συχνότητας διάνοιξης του διαύλου χλωρίου

GABA: η ενεργοποίηση του υποδοχέα GABA_A αποτελεί τον σημαντικότερο κατασταλτικό μηχανισμό του ΚΝΣ – σημαντική η φαρμακευτική παρέμβαση

ΒΕΝΖΟΔΙΑΖΕΠΙΝΕΣ

κατασταλτικά του ΚΝΣ

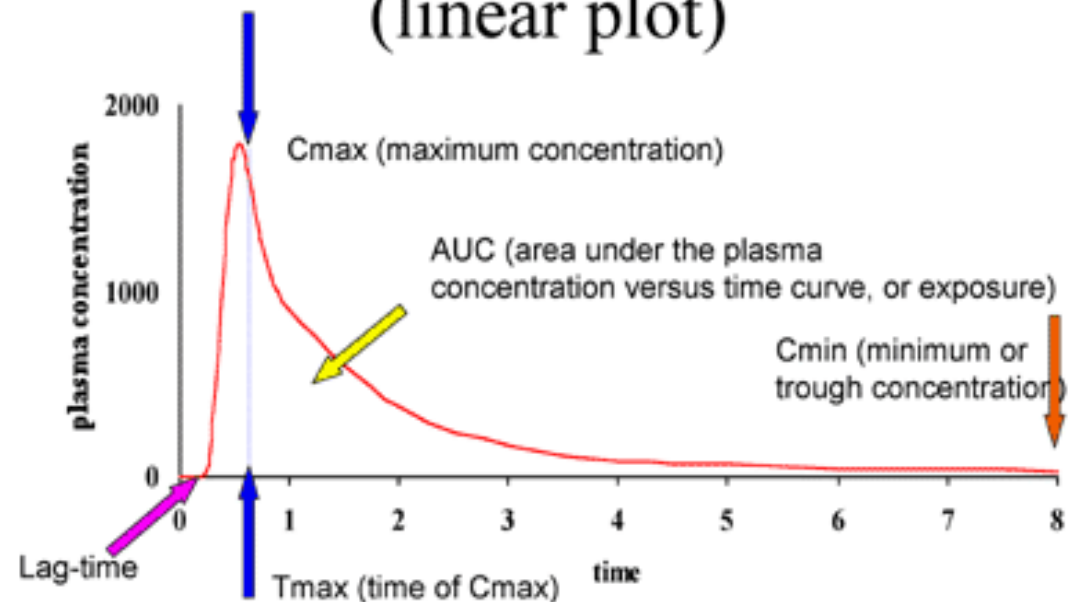
Αγχολυτικά γεν. αναισθητικά αντιεπιληπτικά μυοχαλαρωτικά υπνωτικά

Η **φαρμακοκινητική** τους συμπεριφορά **είναι σημαντική για τη διαφοροποίηση της δράσης τους**

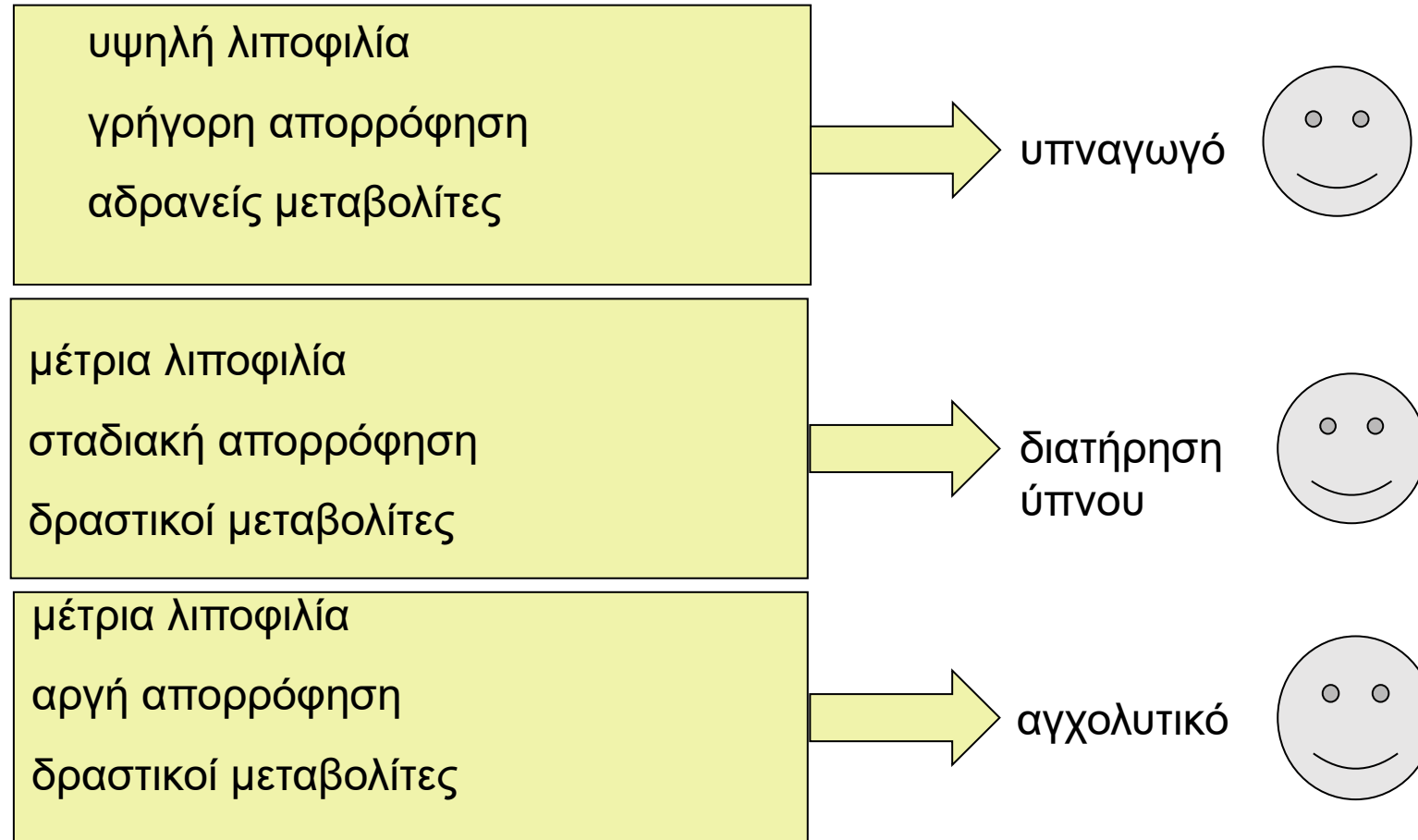
Υπνωτικά:

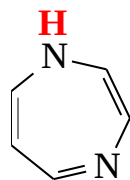
πιθανή ανοχή,
απομάκρυνση,
βιομετατροπή

Pharmacokinetic curve (linear plot)

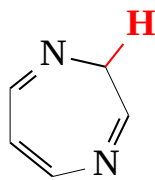


Χρειάζονται τόσο πολλές βενζοδιαζεπίνες???

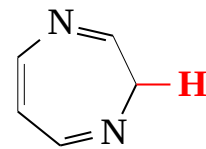




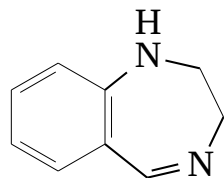
1H-1,4-diazepin



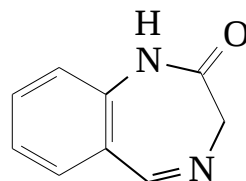
2H-1,4-diazepin



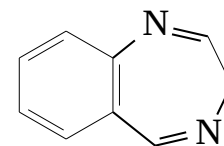
3H-1,4-diazepin



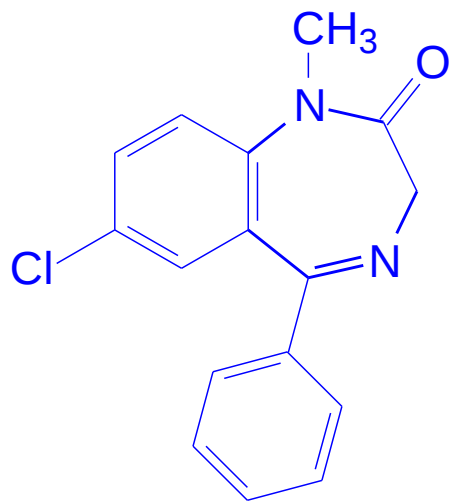
2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin



1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one



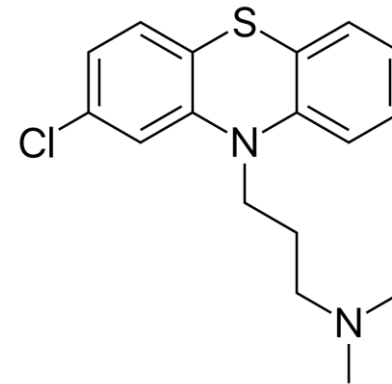
3H-1,4-benzodiazepin



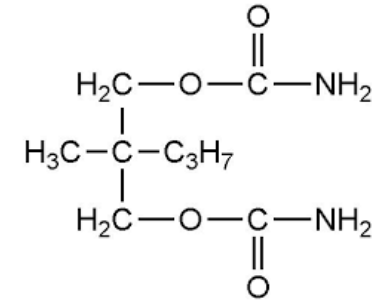
Diazepam

Valium^R

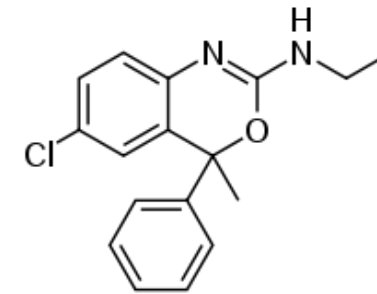
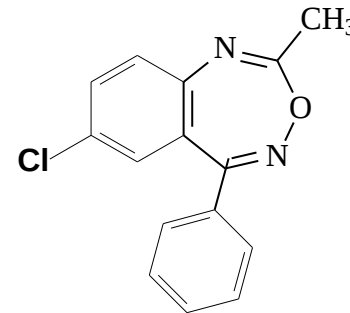
7-χλωρο-1,3-διϋδρο-1-μεθυλο-5-φαινυλο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη



Chlorpromazine HCl

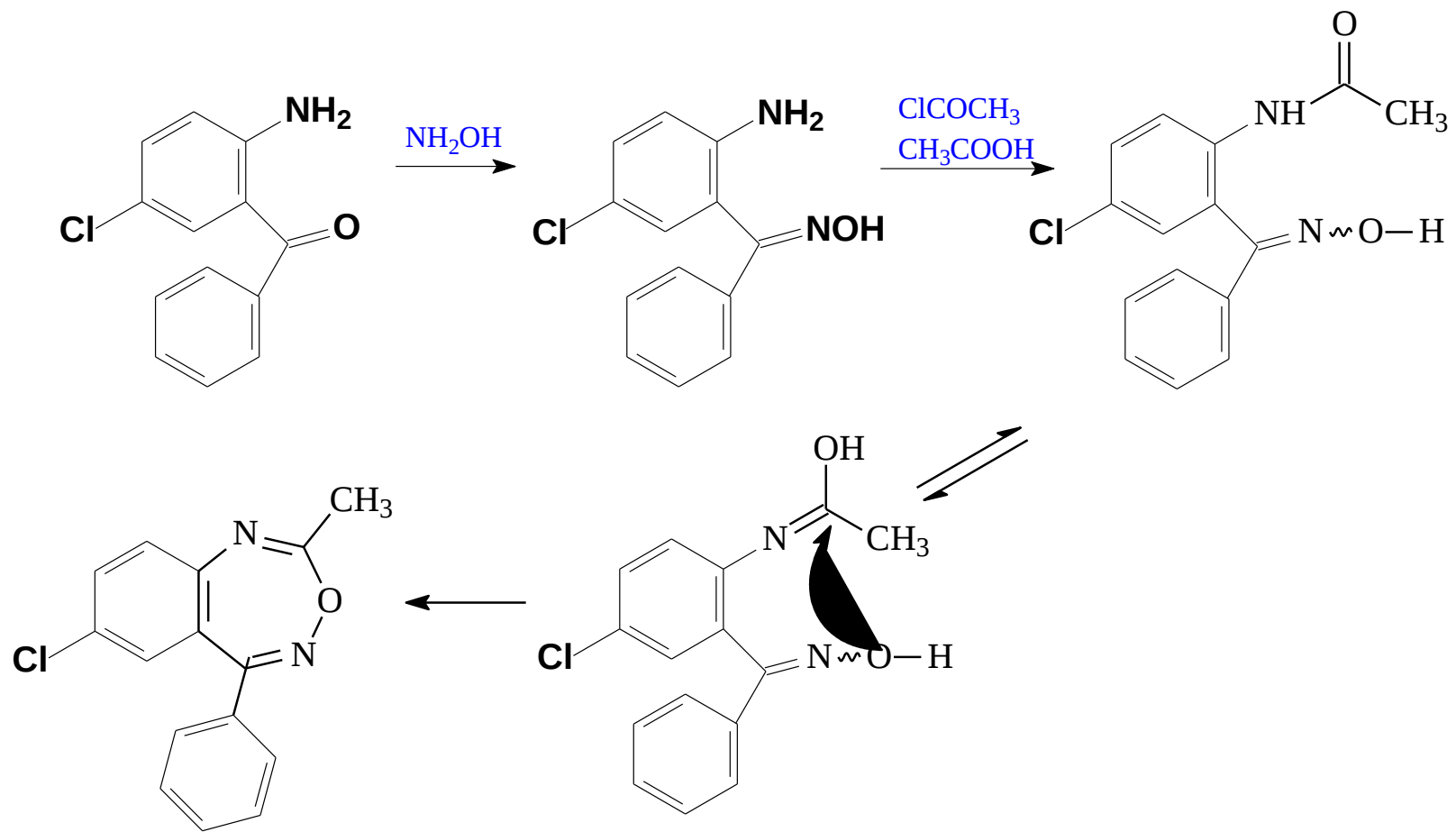


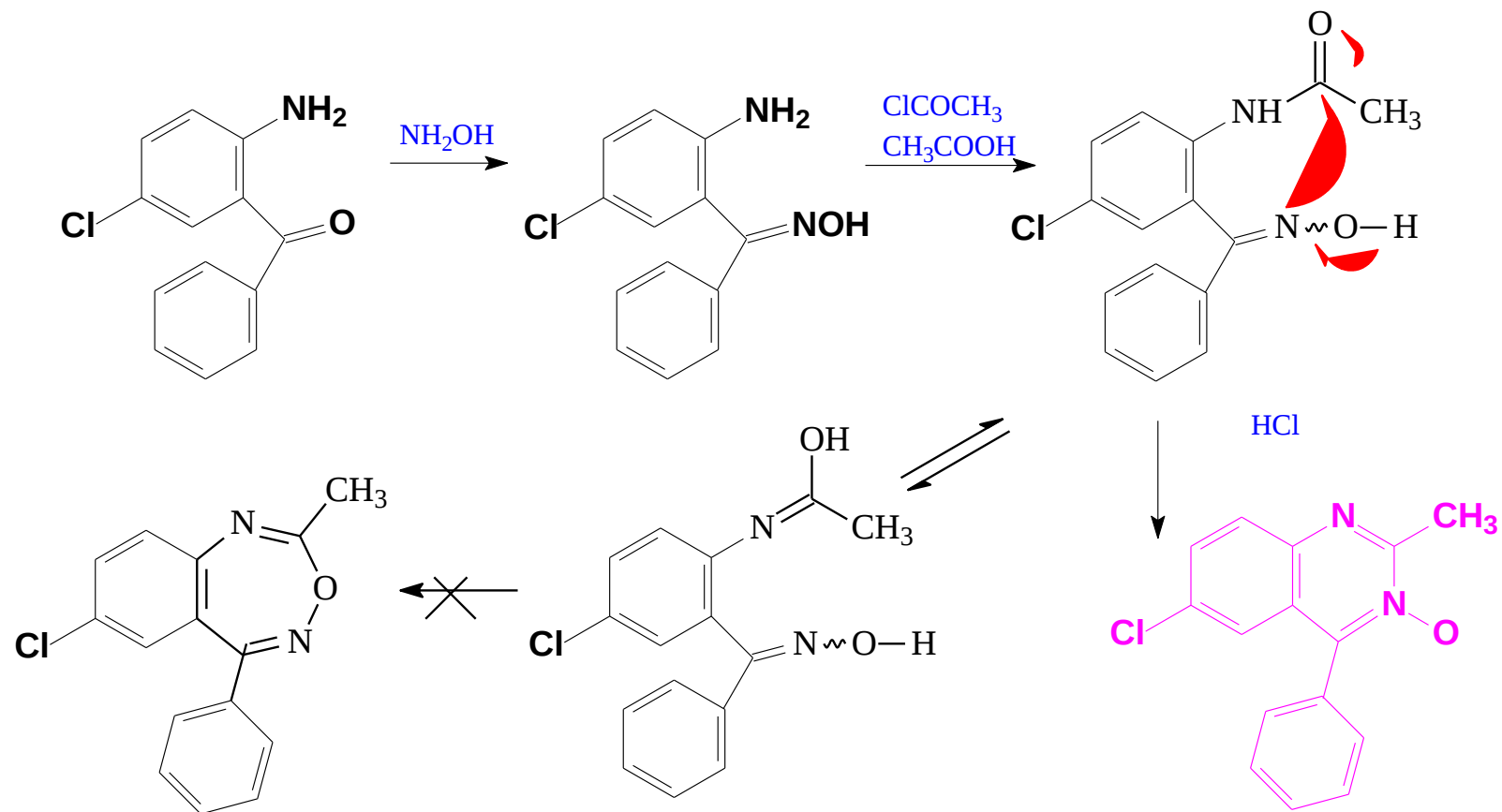
meprobamate



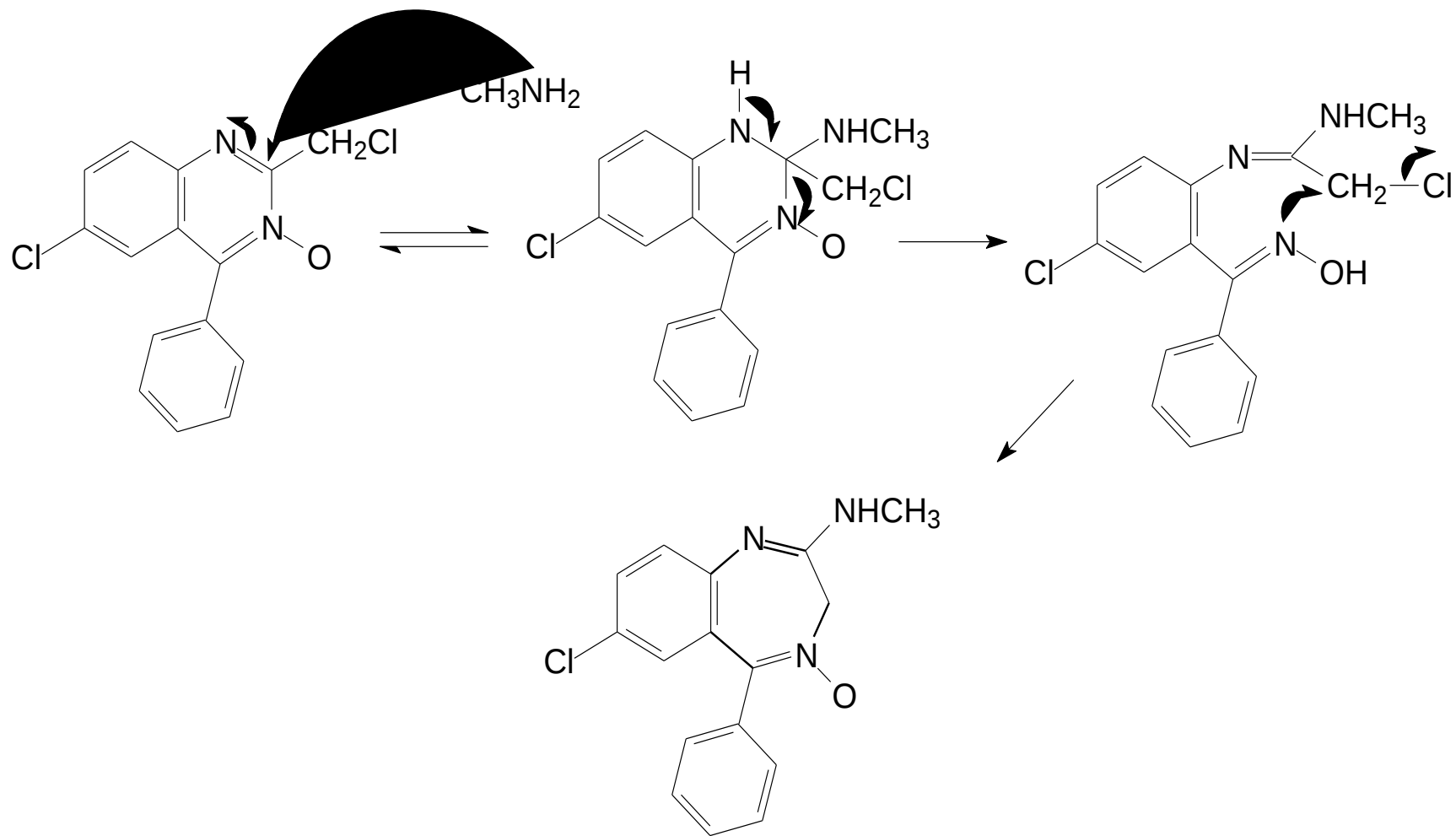
1954: Σύνθεση χλωροδιαζεποξειδίου στα εργαστήρια της **Hoffman La Roche**, όμως «ανακαλύπτεται» δύο χρόνια αργότερα! (Σημ. το etilfoxine κυκλοφορεί σήμερα ως αγχολυτικό)

1957-1959: στα δύο πρώτα έτη κυκλοφορίας του χορηγήθηκε σε 20.000 ασθενείς (Αργότερα, το diazepam θα αποφέρει κέρδη \$600 εκατομ. /έτος)



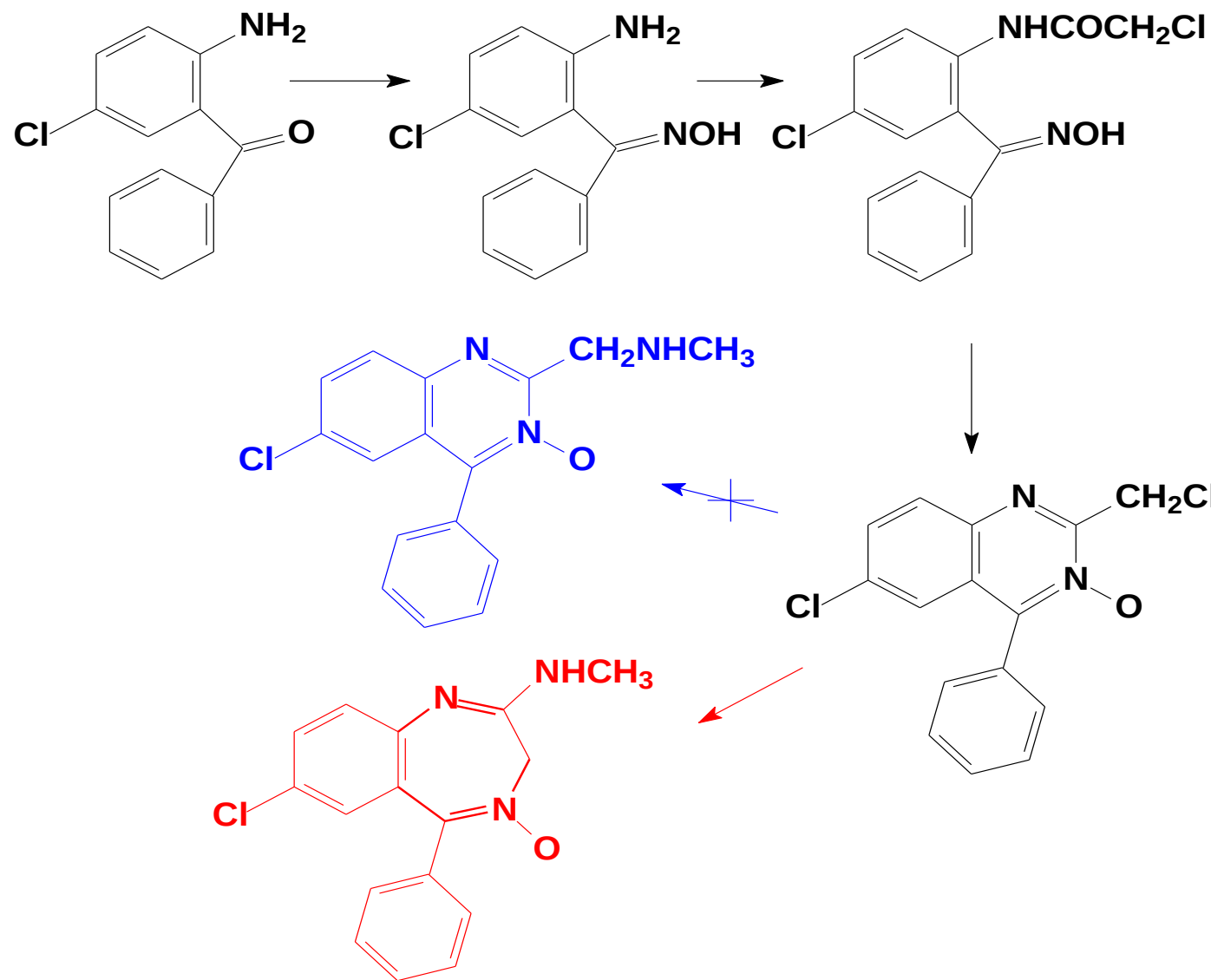


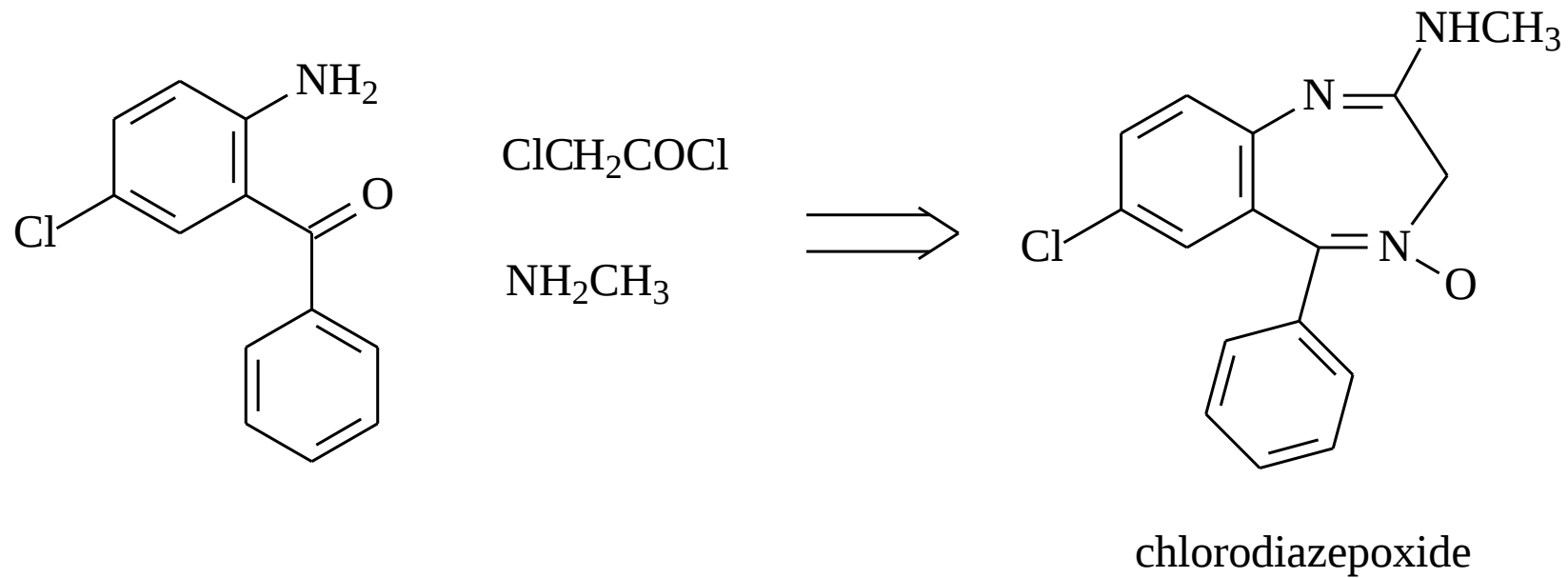
Η επίδραση HCl στο ακεταμίδιο της οξίμης της 2-αμινοβενζοφαινόνης δεν έδωσε την αναμενόμενη βενζοδιαζοξεπίνη, αλλά N-οξείδιο κιναζολίνης



Η επίδραση μεθυλαμίνης στο συναφές χλωρομεθυλοκιναζολινικό N-οξείδιο δεν οδήγησε σε υποκατάσταση του χλωρίου, αλλά στη διεύρυνση του δακτυλίου και τη παραλαβή της βενζοδιαζεπίνης

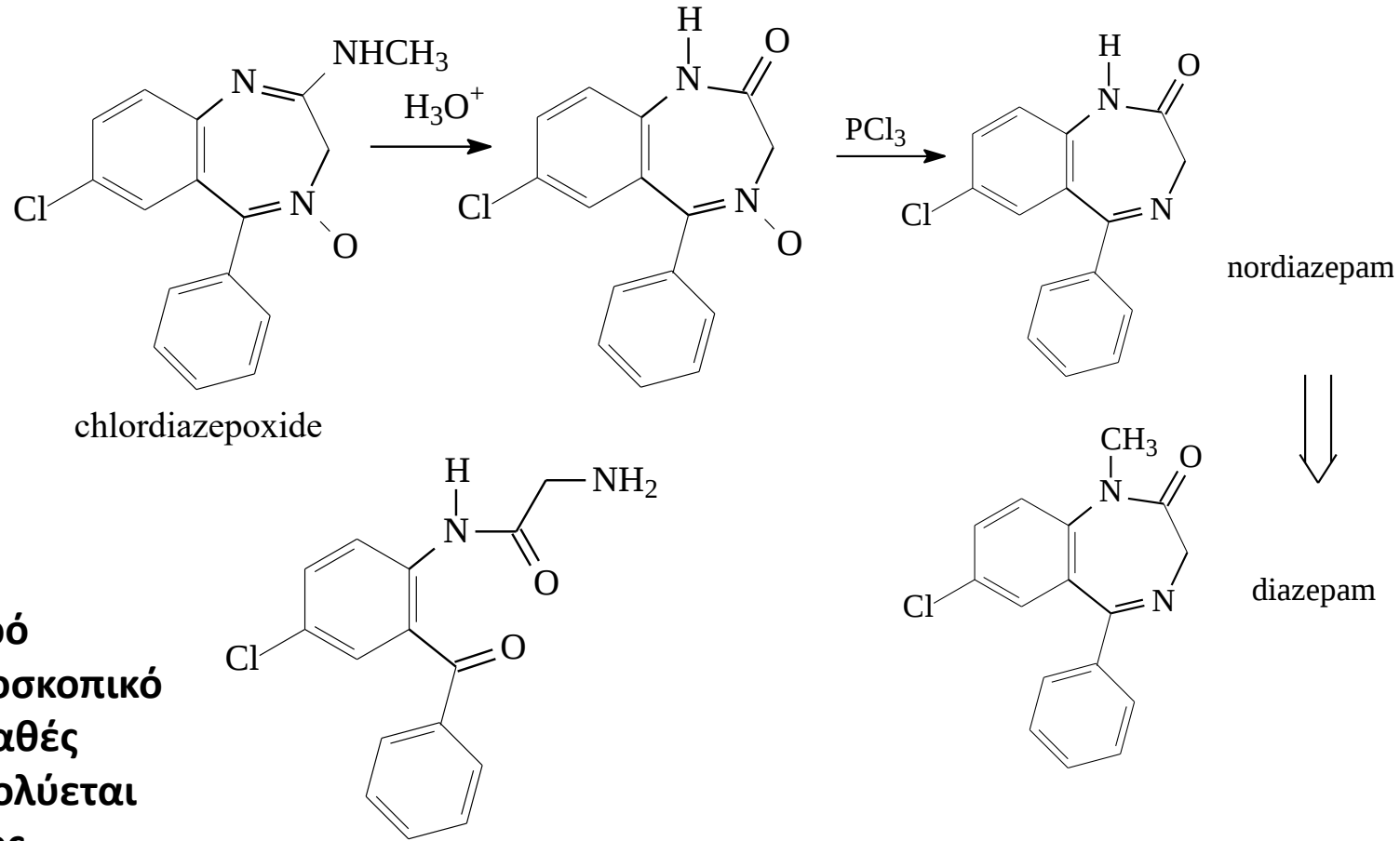
Χλωροδιαζεποξείδιο (Librium): Υδροχλωρικό άλας του 4-οξειδίου της 7-χλωρο-2-μεθυλαμινο-5-φαινυλο-3H-1,4-βενζοδιαζεπίνης)





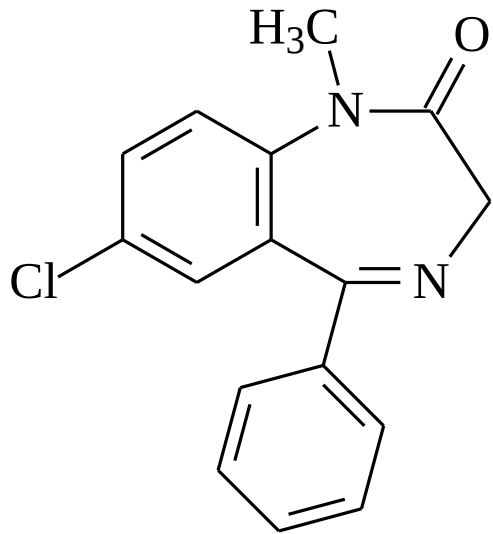
BENZ μεγάλης διάρκειας δράσης (5-30h) που παρατείνεται (36-200h!!!!)
 λόγω δραστικού μεταβολίτη (nordiazepam)

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ



- Πικρό
- Υγροσκοπικό
- Ασταθές
- Υδρολύεται
(προς
βενζοφαινόνη
και γλυκίνη)

Diazepam (7-χλωρο-1,3-διϋδρο-1-μεθυλο-5-φαινυλο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη) (Valium, Stedon)



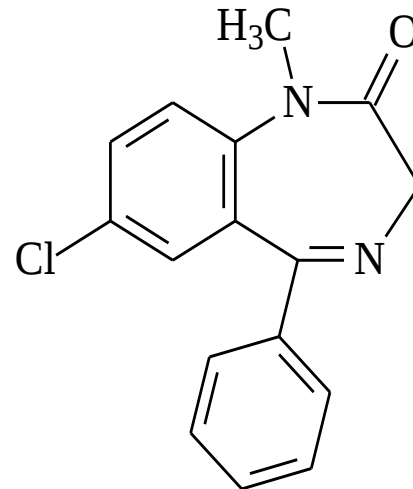
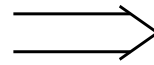
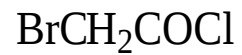
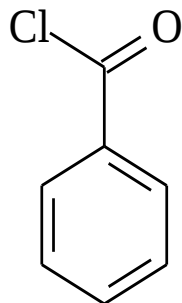
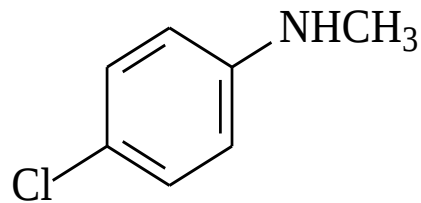
diazepam

Diazepam

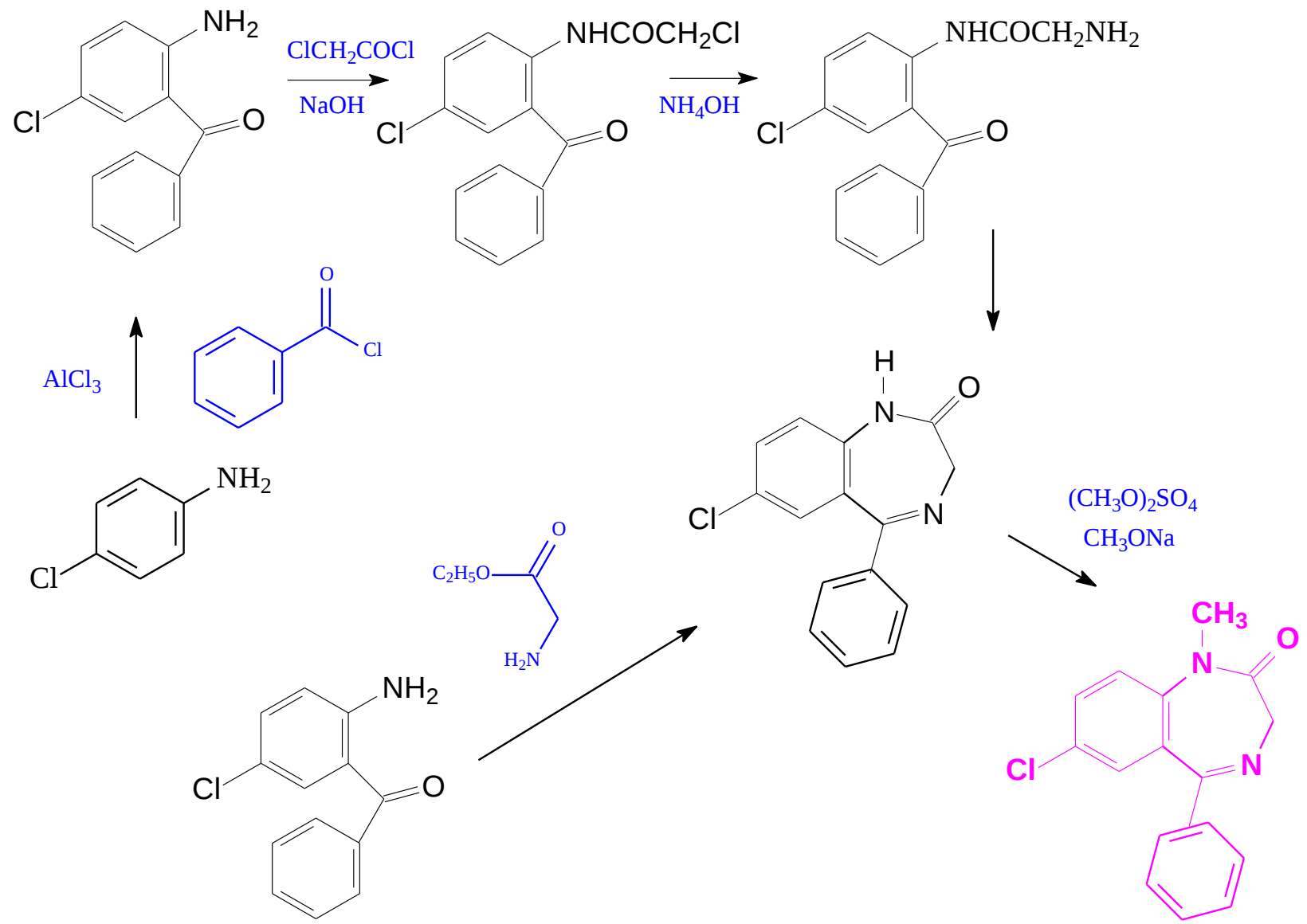
3-10 φορές ισχυρότερο αγχολυτικό από το chlordiazepoxide

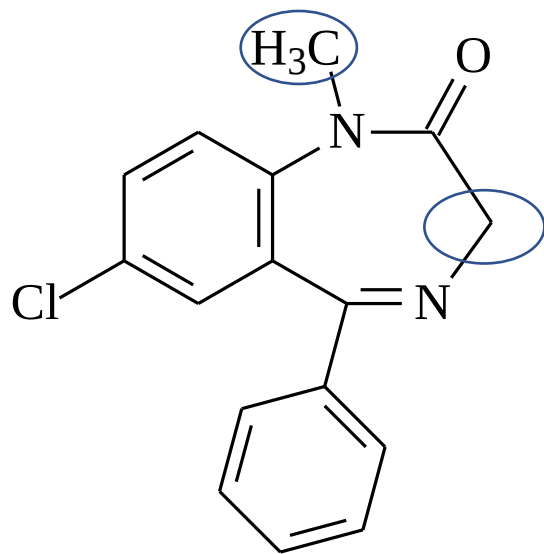
Χρησιμοποιείται επίσης ως αντισπασμωδικό, υπνωτικό, μυοχαλαρωτικό και στην γενική αναισθησία

Μικρός χρόνος έναρξης δράσης- κατανομή σε όργανα



diazepam





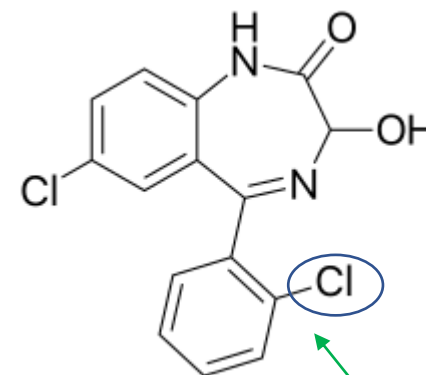
diazepam



Δραστικοί μεταβολίτες

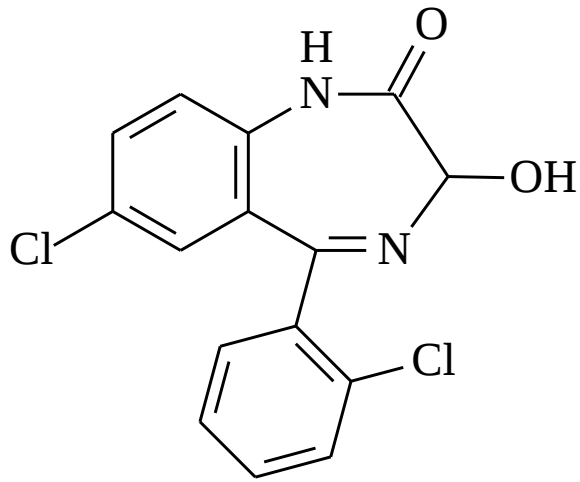
nordiazepam

3-hydroxydiazepam



εισαγωγή αλογόνου σε ο-θέση





lorazepam

Lorazepam (Tavor)

Δραστικότητα βενζοδιαζεπίνη

Λιγότερο λιπόφιλη από το diazepam

Πιο αργή απορρόφηση

Μικρότερη κατανομή σε λιπαρούς ιστούς

Μέση διάρκεια δράσης

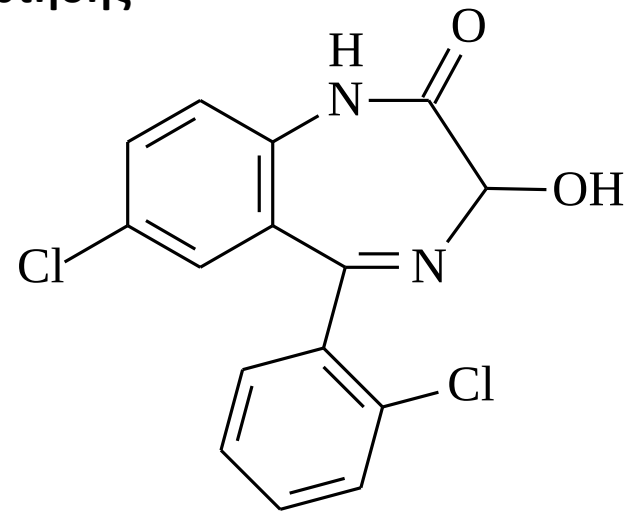
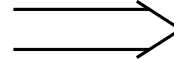
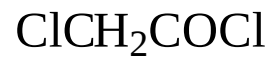
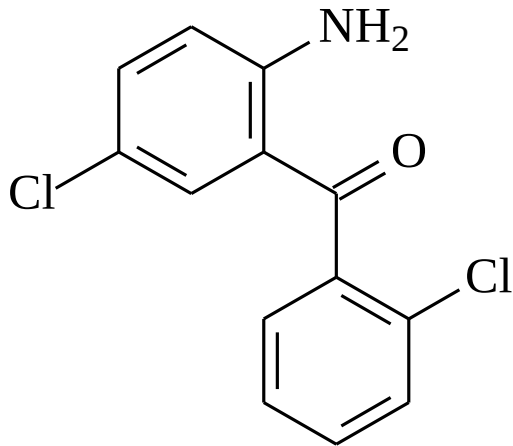
ανενεργοί μεταβολίτες



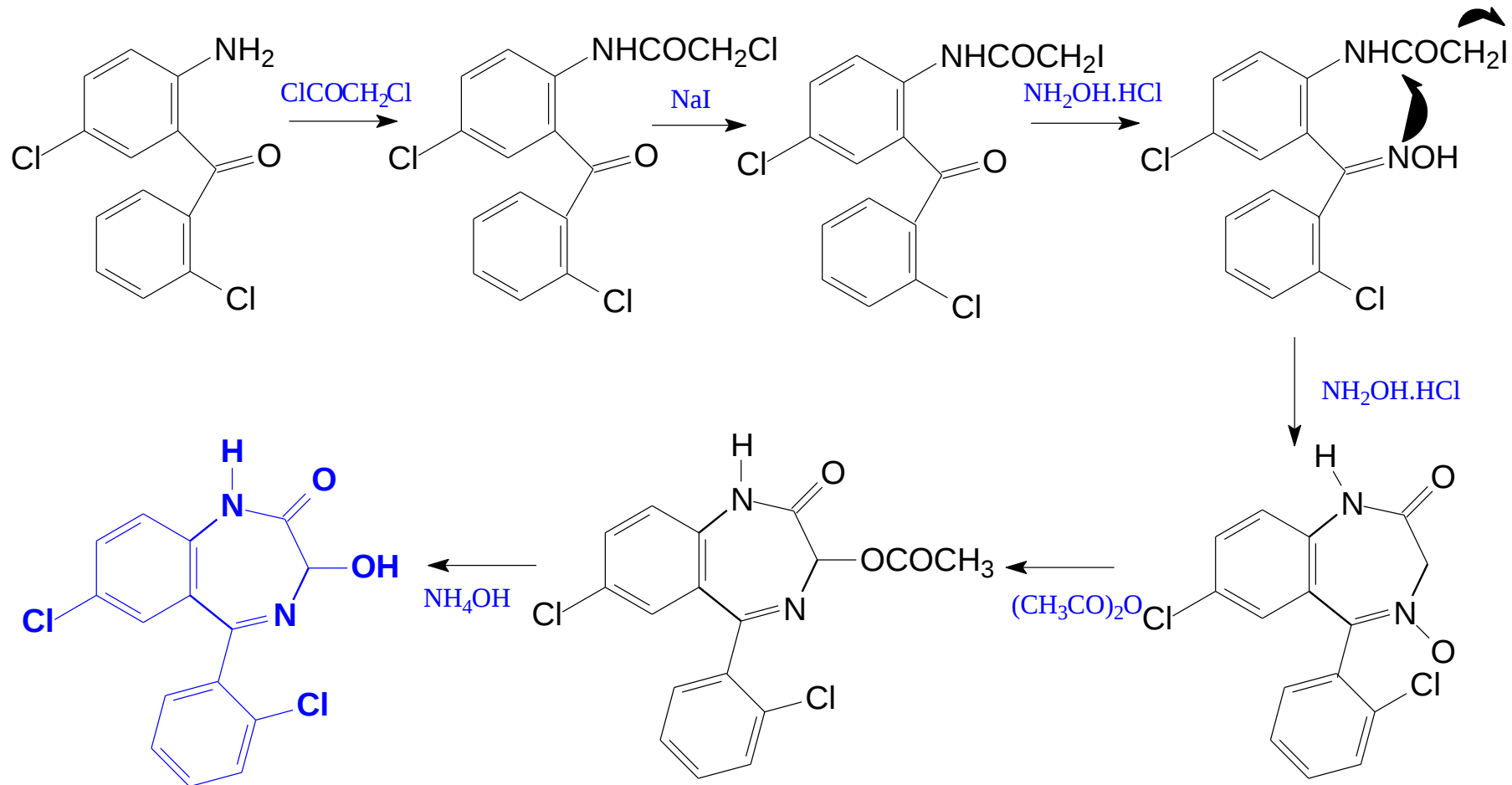
Ενδείξεις ανάλογες του diazepam

(στην προαναισθησία και διασωλήνωση)

Αυξημένη πιθανότητα εξάρτησης

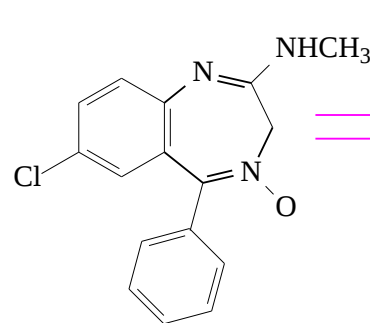


lorazepam

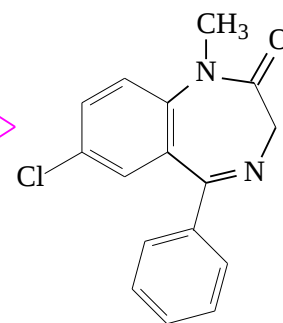


Lorazepam : 7-χλωρο-5-(2-χλωροφαινυλο)-1,3-διϋδρο-3-υδροξυ-5-φαινυλο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη

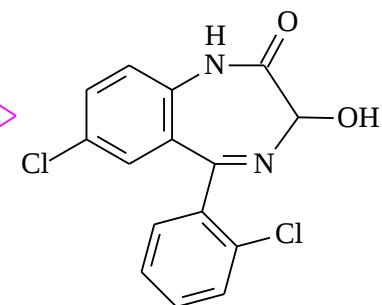
Serendipity (accidental finding) in drug discovery: early drugs in psychiatry



chlordiazepoxide



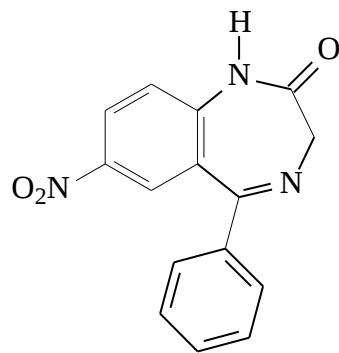
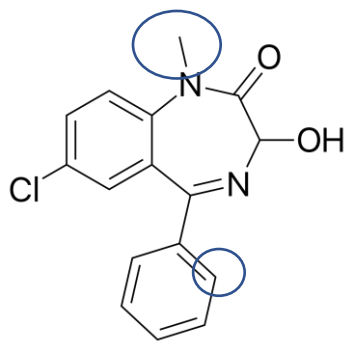
diazepam



lorazepam

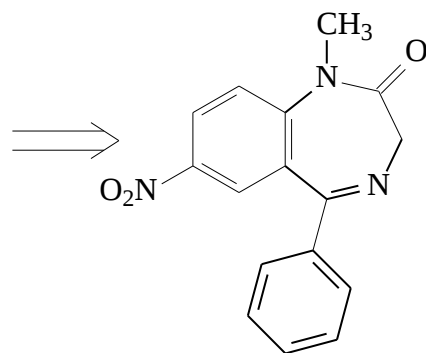
Discovery needs luck, invention, intellect —none can do without the other.

Johann Wolfgang Goethe



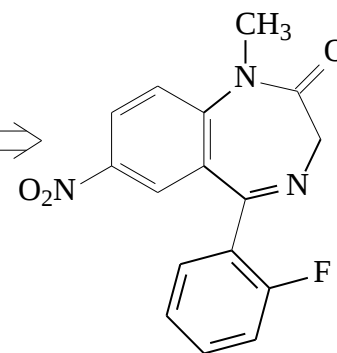
Nitrazepam

Υπνωτικό, μέτρια
καταστολή ΚΝΣ



Nimetazepam

Ισχυρή καταστολή

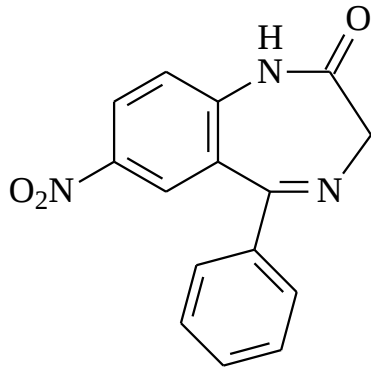


Flunitrazepam

Πολύ ισχυρή
καταστολή

Temazepam (Restoril) : παρουσιάζει βραδύτερη απορρόφηση

Μαλακή κάψουλα, 1-2h πριν από την κατάκλιση - καλό υπνωτικό + για διατήρηση ύπνου.
Δεν συνιστάται η χορήγηση για μεγάλο χρονικό διάστημα (>10 ημερών)



nitrazepam

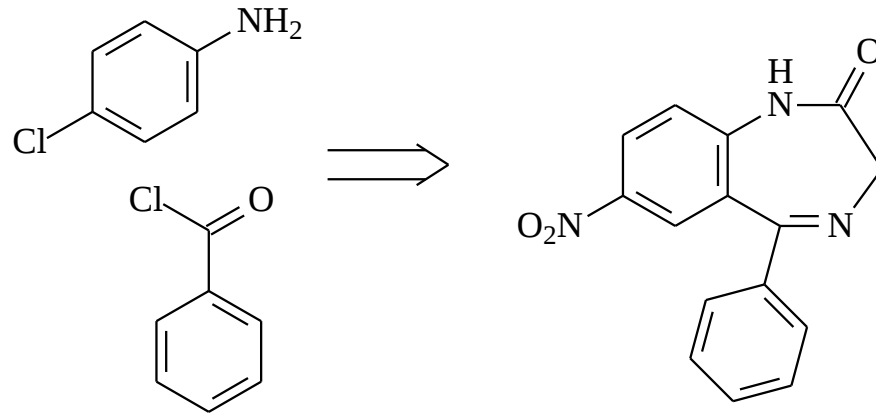
Νιτροβενζοδιαζεπίνες

Nitrazepam (Mogadon) 7-νιτρο-5-φαινυλο-1,3-διϋδρο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη

Ισχυρό υπνωτικό μεγάλης διάρκειας

$t_{\text{απομάκρυνσης}}$: 30h (υψηλή λιποφιλία)

Κίνδυνος παρατεταμένης υπνηλίας



nitrazepam

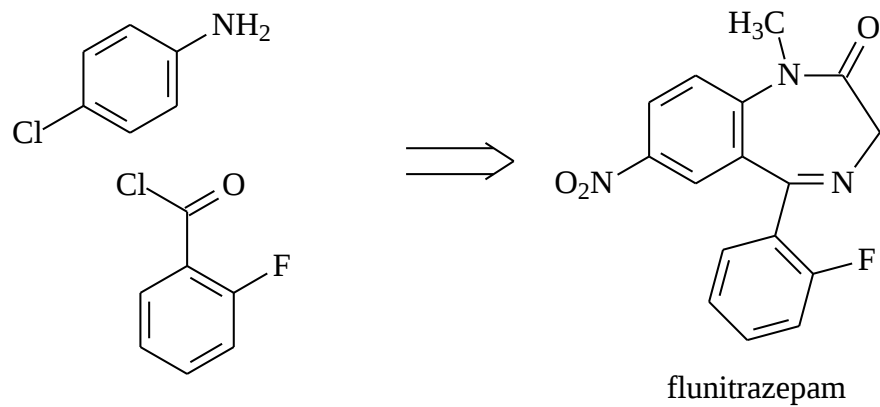


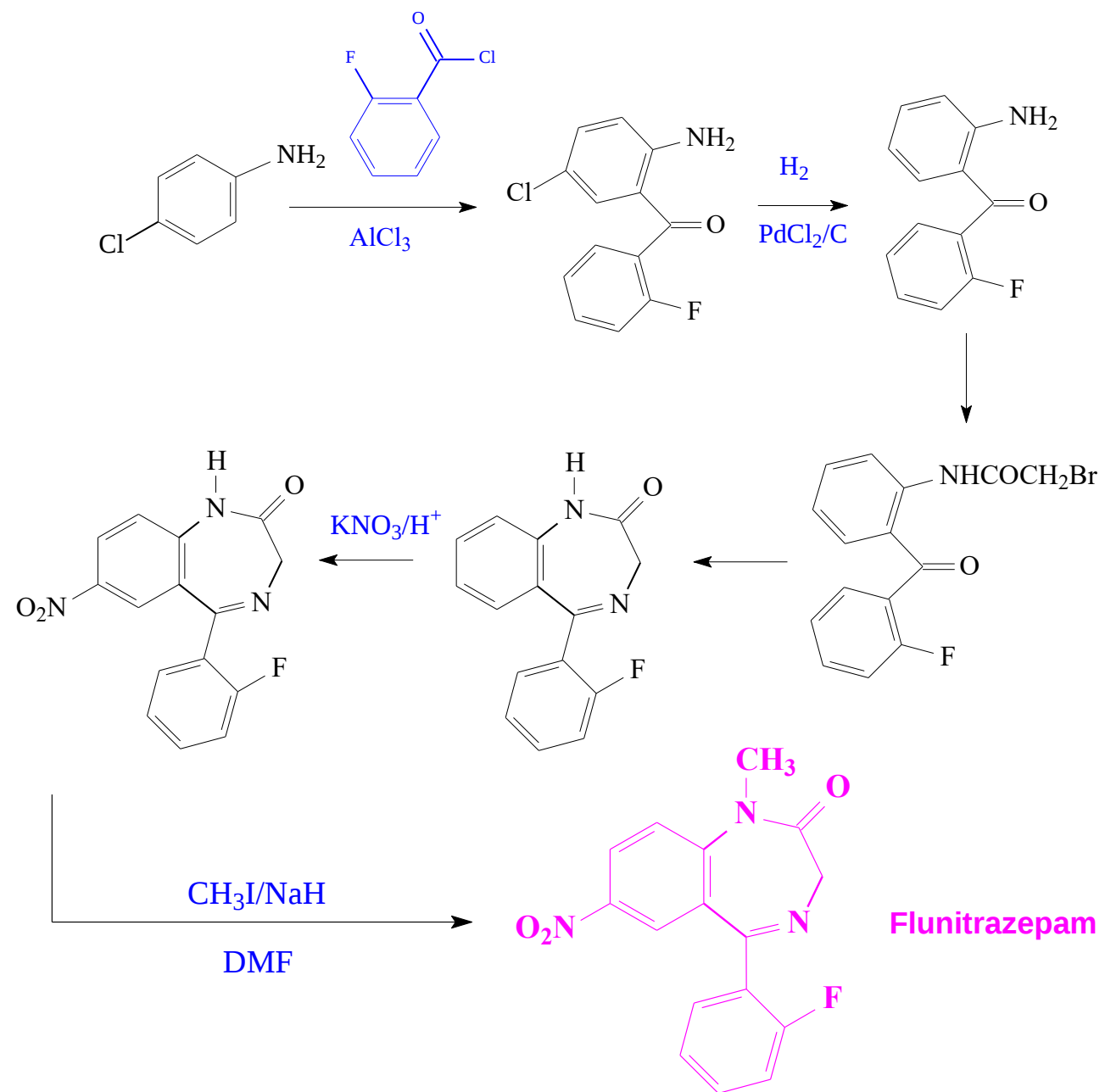
Νιτροβενζοδιαζεπίνες: Flunitrazepam (Hypnotedon)

7-νιτρο-1,3-διϋδρο-5-(2-φθοροφαινυλο)-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη

Κίνδυνος **συσσώρευσης** και **παρατεταμένης υπνηλίας** (oversedation) λόγω βραδύτατης απομάκρυνσης ($t_{1/2}=30h$) και ενεργού (not)-μεταβολίτη

Ισχυρό υπνωτικό, χρησιμοποιείται για μικρά χρονικά διαστήματα.



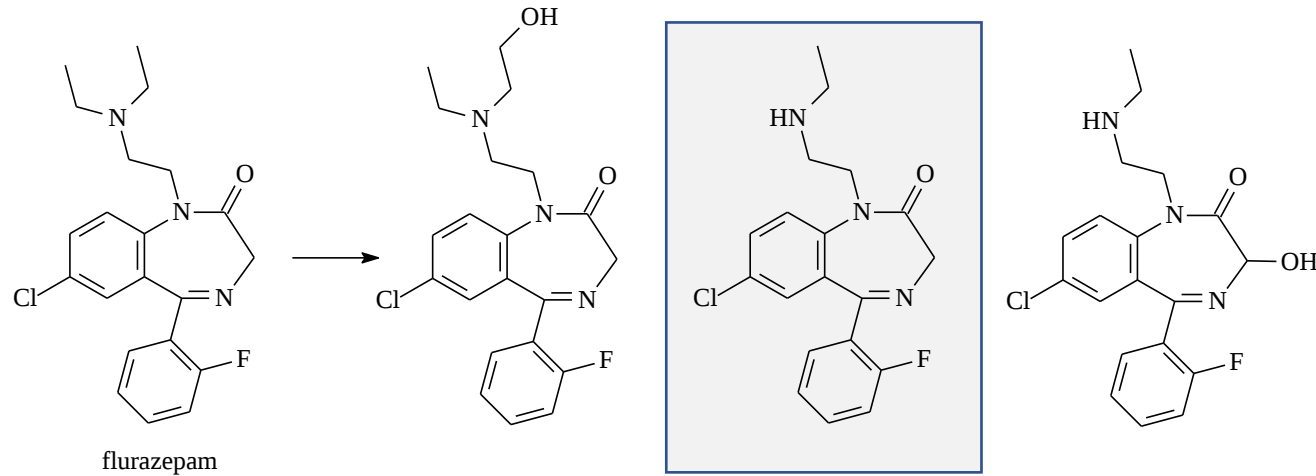


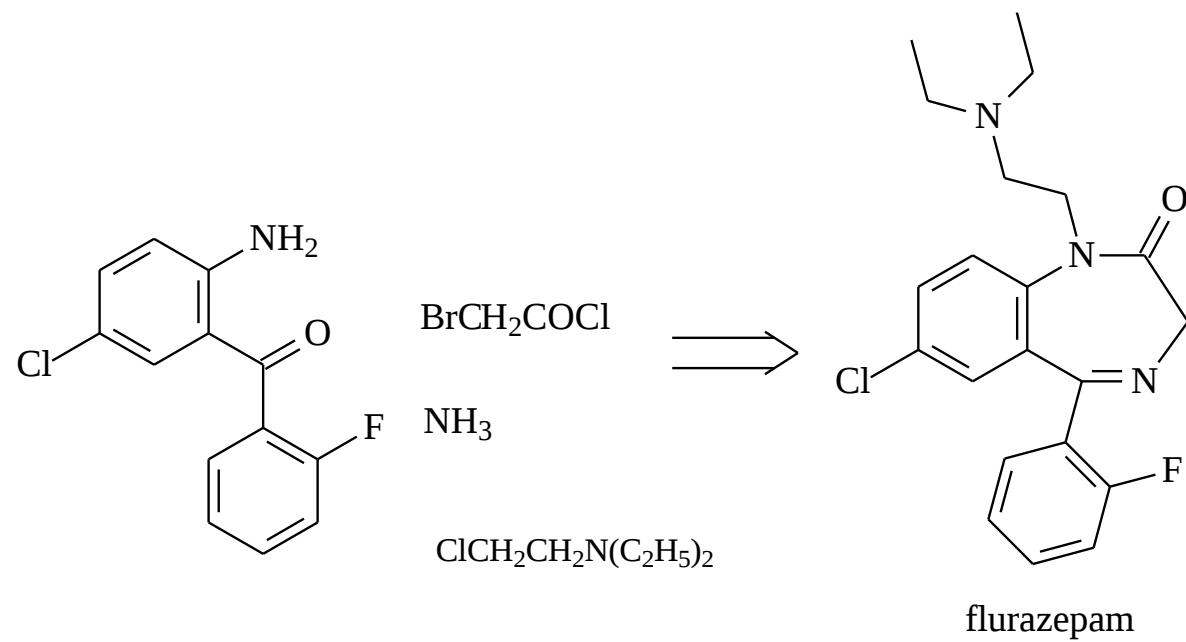
Flurazepam (Dalmane)

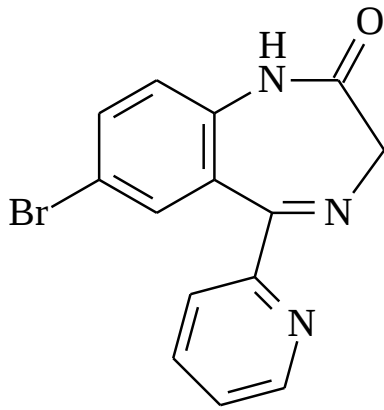
7-χλωρο-1-(2-διαιθυλαμινοαιθυλο)-5-(2-φθοροφαινυλο)-1,3-διϋδρο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη

Ταχεία απορρόφηση, χρήσεις ανάλογες των προηγούμενων
καλό υπνωτικό για έλευση και διατήρηση ύπνου

Παρατεταμένη διάρκεια: δραστικός μεταβολίτης βραδύτατη απομάκρυνση (47-100 h), κίνδυνος oversedation







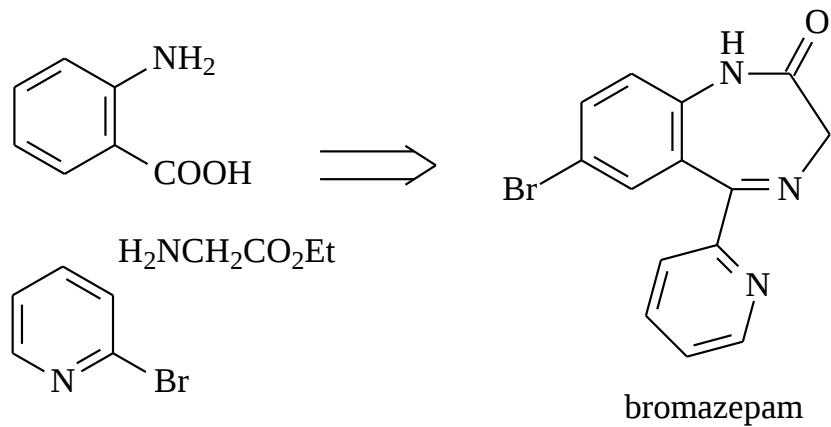
bromazepam

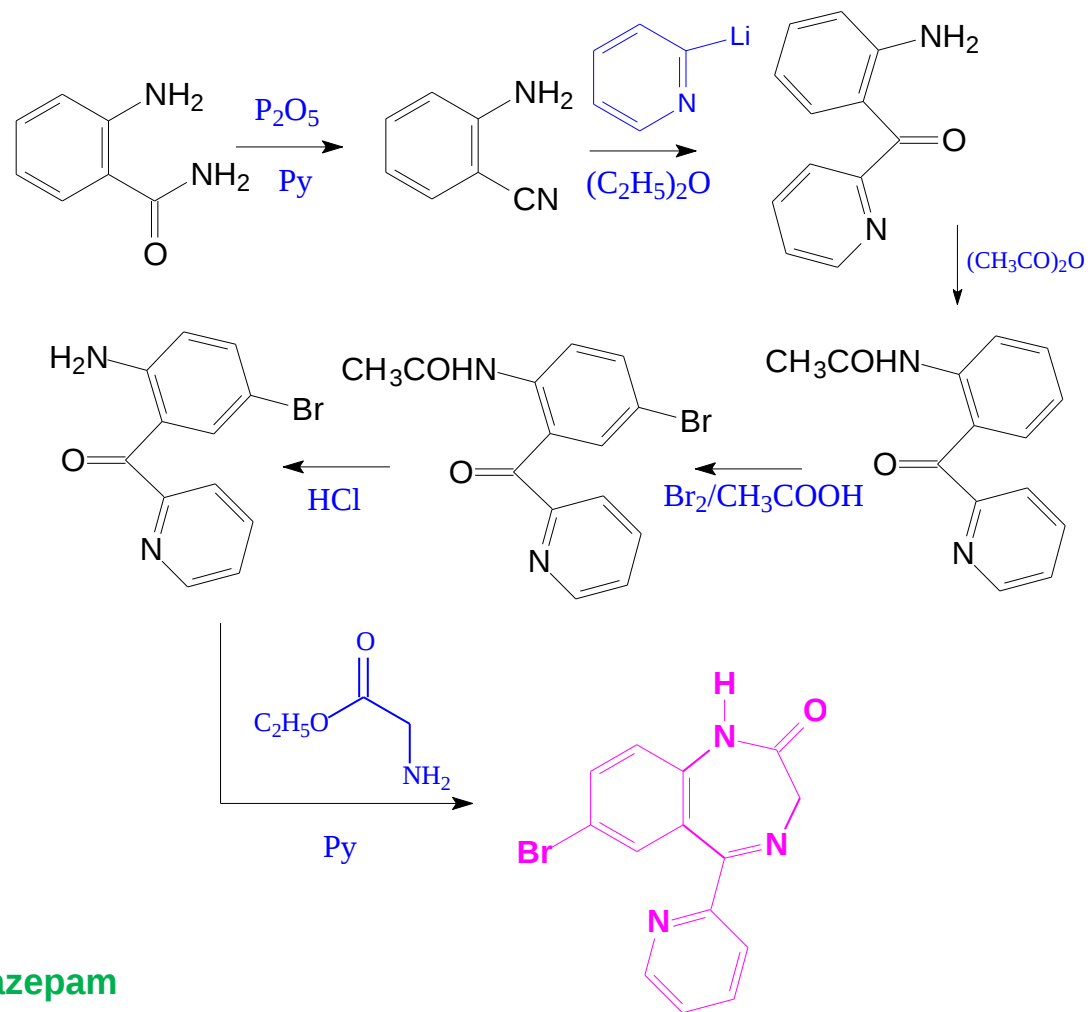
Bromazepam (Lexotanil) 7-βρωμο-1,3-διϋδρο-5-(2-πυριδινυλο) -2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη

Αγχολυτικό

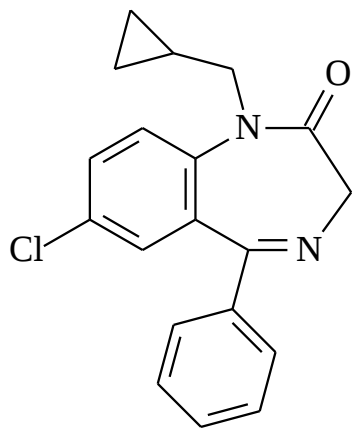
(υπνωτικό σε υψηλότερες δόσεις)

Ενεργός μεταβολίτης: 3-OH- bromazepam





Bromazepam



prazepam

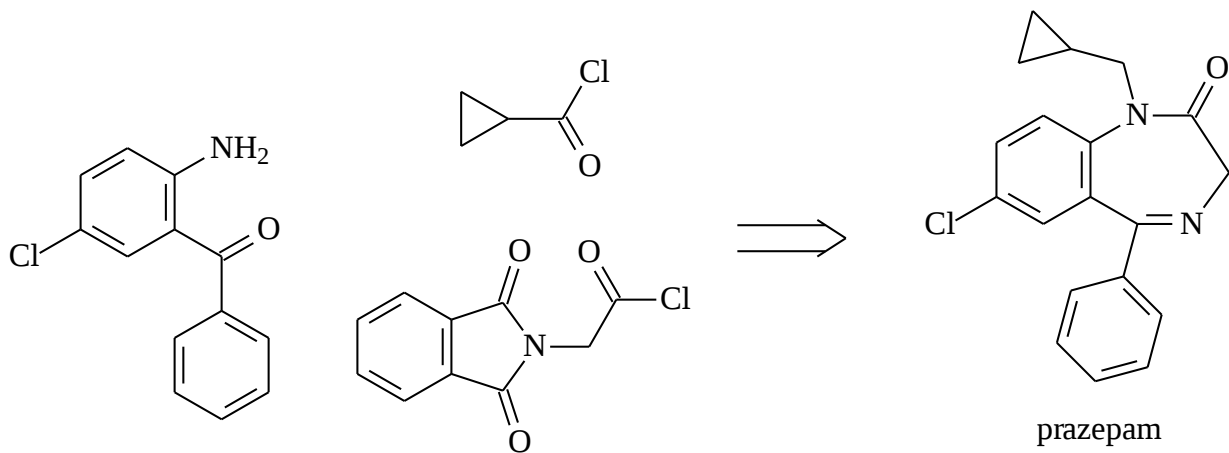
Prazepam (Centrac)

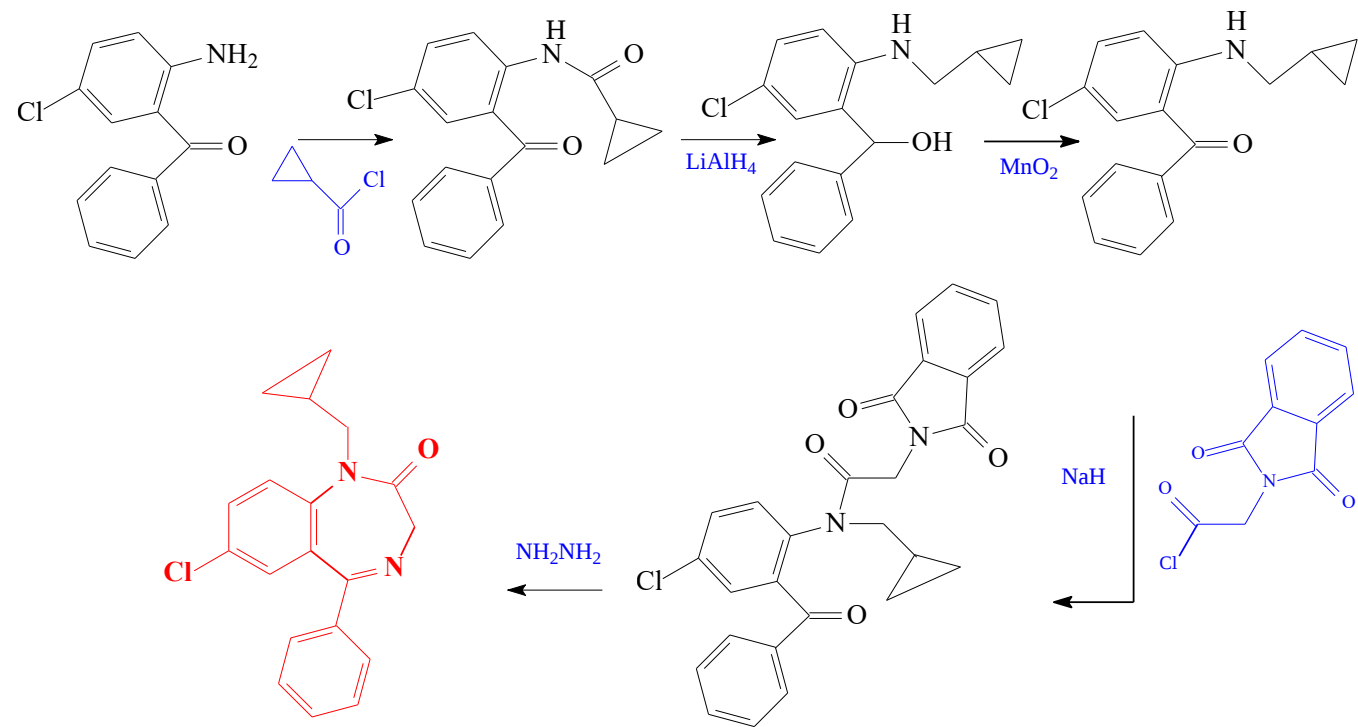
Αγχολυτικό προφάρμακο

μεγάλη διάρκεια δράσης (δραστικός μεταβολίτης nordiazepam)

Χρησιμοποιείται μόνο για μικρά χρονικά διαστήματα

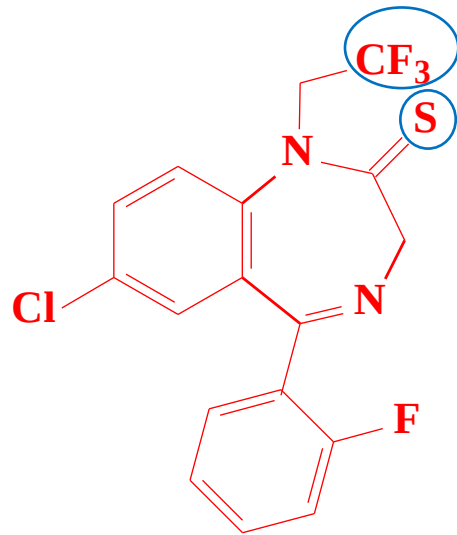
7-χλωρο-1-(κυκλοπροπυλομεθυλο)-1,3-διϋδρο-5-φαινυλο-2Η-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη



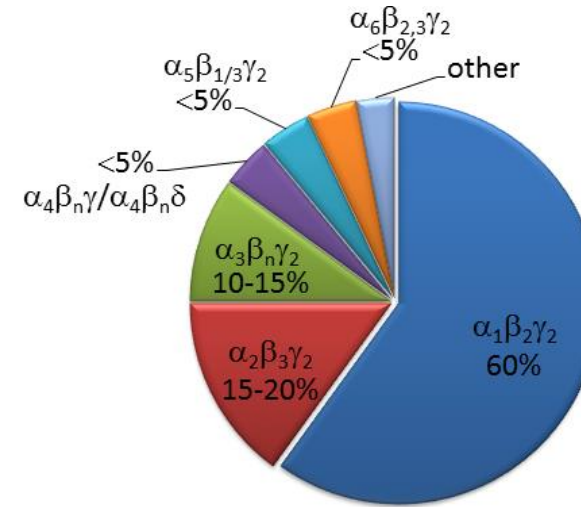


**Prazepam
(Centrac)**

Εκλεκτικό υπνωτικό: Quazepam
7-χλωρο-5-(2-φθοροφαινυλο)-1-(2,2,2-τριφθοροαιθυλο)-1,3-διϋδρο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-θειόνη

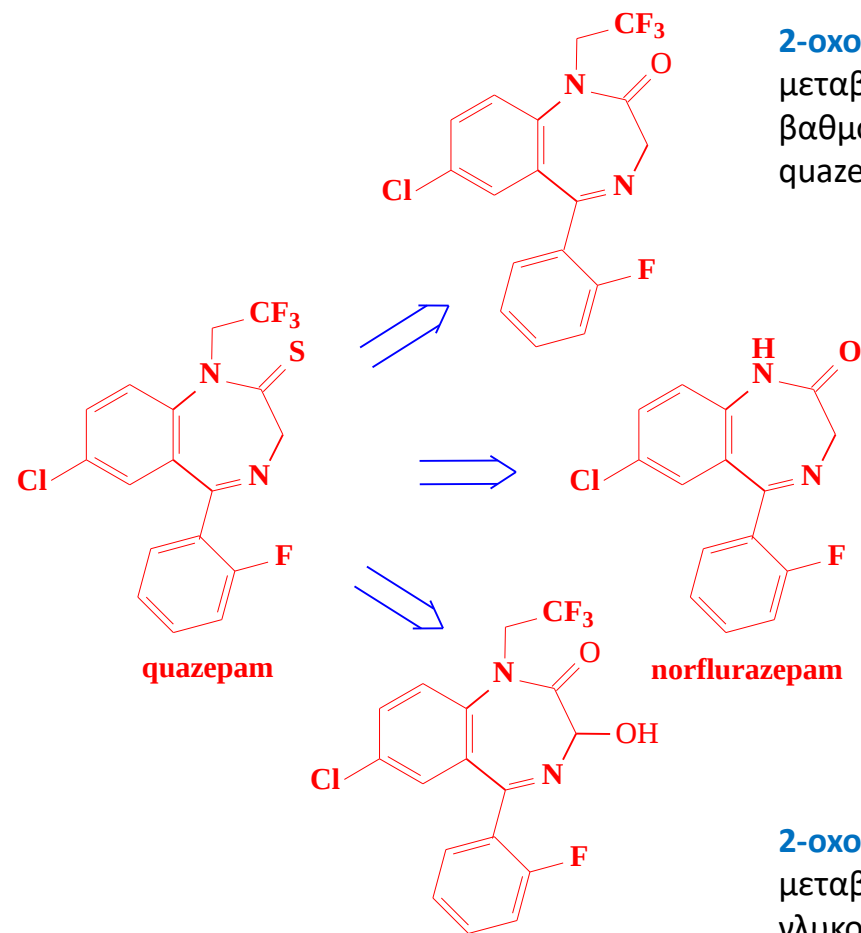


quazepam



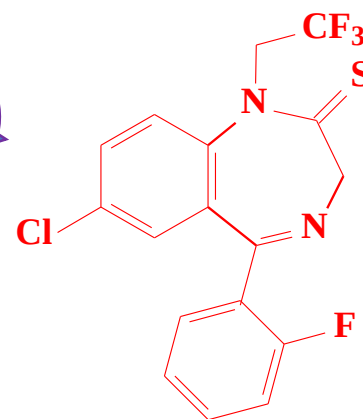
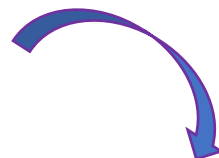
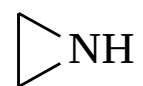
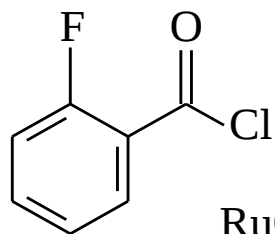
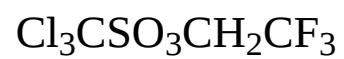
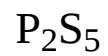
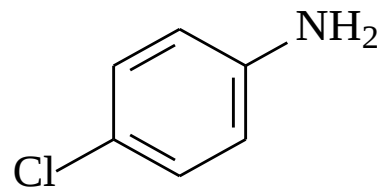
$\alpha_1 \rightarrow$ καταστολή ΚΝΣ, υπνωτική δράση
 $\alpha_2 + \alpha_3 \rightarrow$ αγχολυτική δράση
 $\alpha_2 + \alpha_3 \rightarrow$ μυοχαλαρωτική δράση

- ✓ Συνδέεται εκλεκτικά σε υποδοχείς GABA_A με α_1 υπομονάδα (υποδοχείς τύπου I)
- ✓ Δεν διαταράζει την αρχιτεκτονική του ύπνου σε βραχεία χορήγηση - κατάλληλο για ηλικιωμένους
- ✓ Η χρόνια χρήση του αποφεύγεται: κίνδυνος συσσώρευσης φαρμάκου + ενεργών μεταβολιτών $\rightarrow$ oversedation ($t_{1/2}$: 25h)

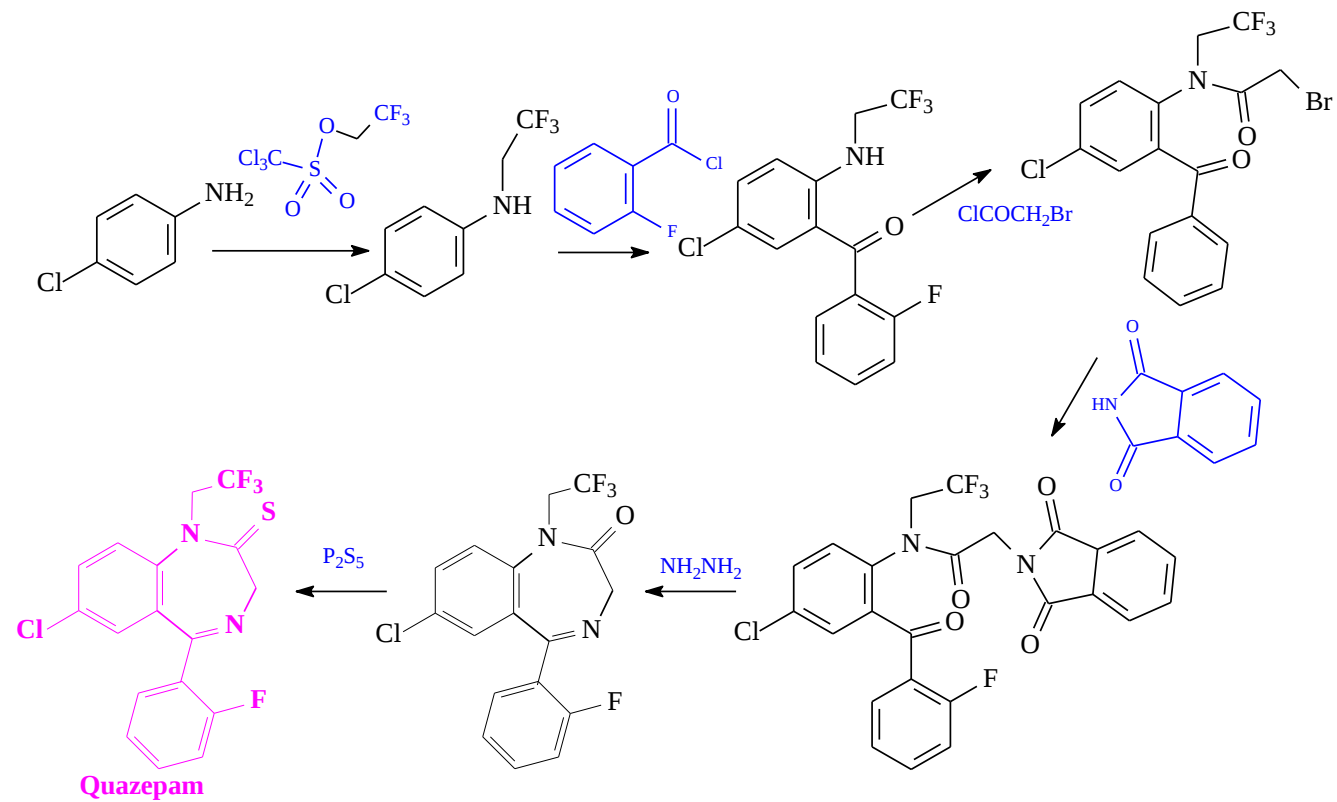


2-oxoquazepam ενεργός
μεταβολίτης, διατηρεί σε ένα
βαθμό την εκλεκτικότητα του
quazepam

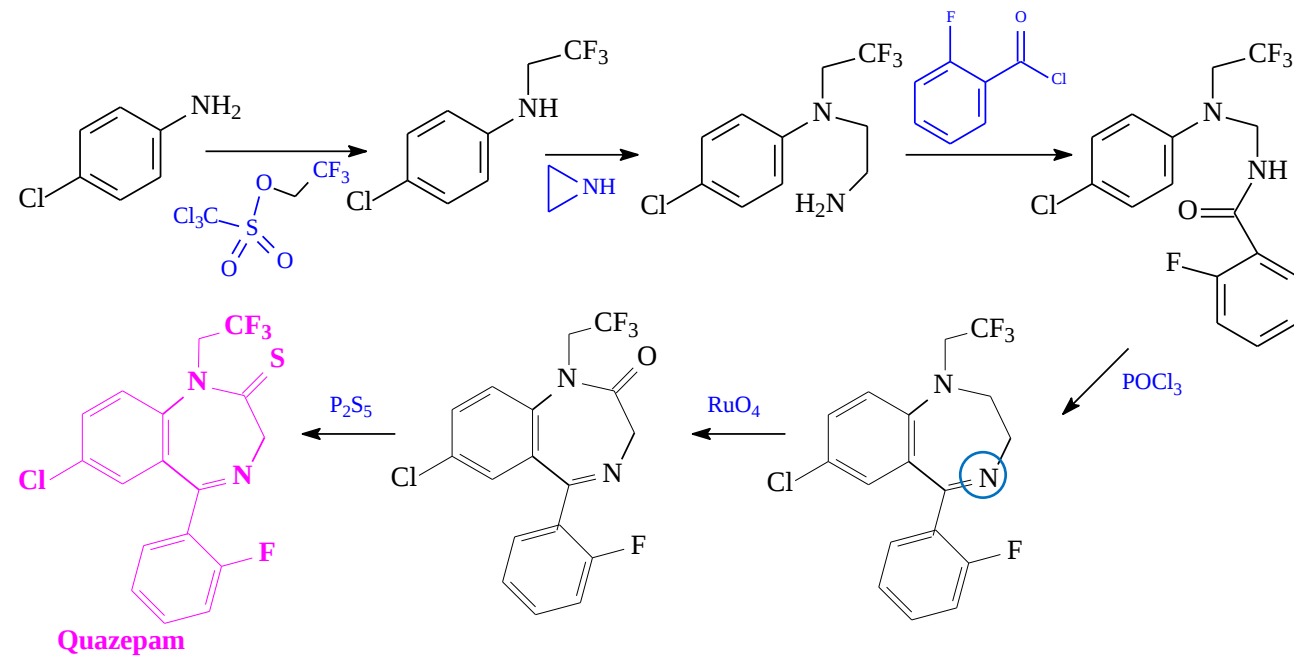
2-oxo-3-OH-quazepam ανενεργός
μεταβολίτης, αποβάλλεται με
γλυκουρονίωση



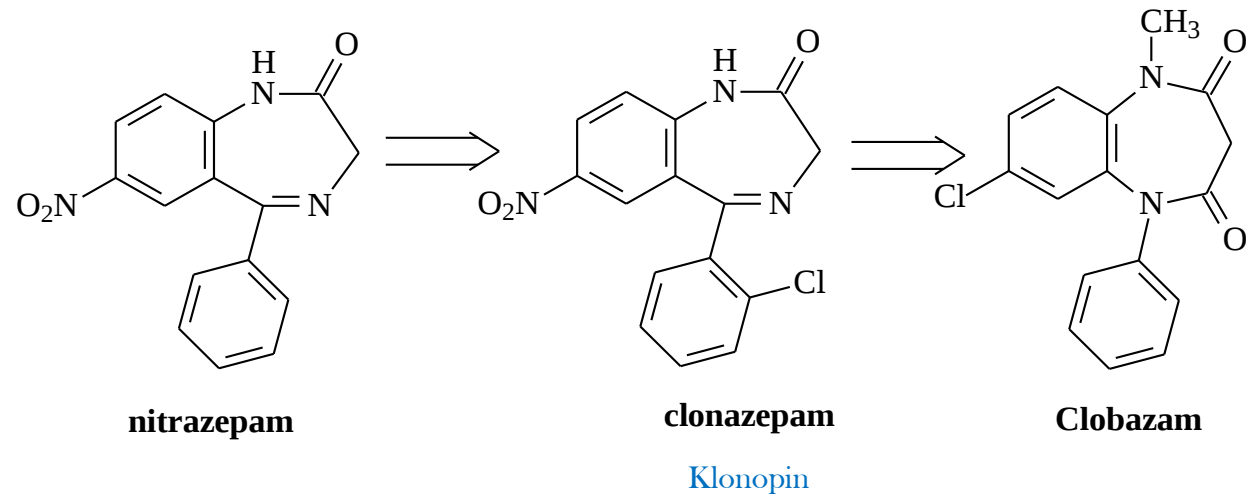
quazepam



Αντιδραστήριο N-αλκυλίωσης: 2,2,2-τριφθοροαιθυλοτριχλωμεθυλολοσουλφονικός εστέρας

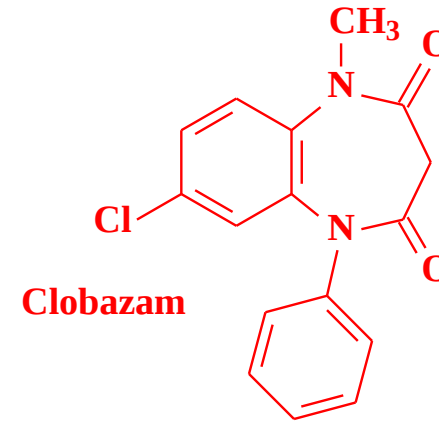
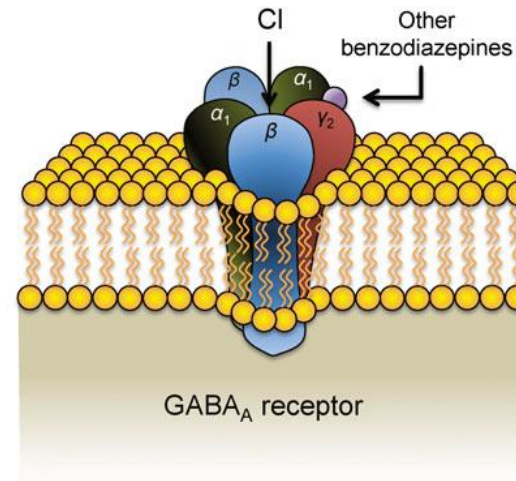
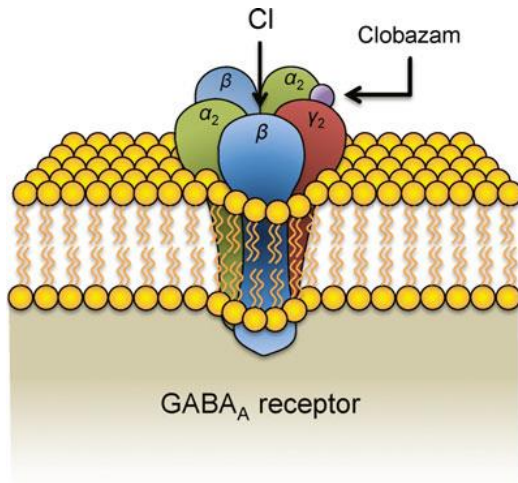


Εκλεκτική οξείδωση με RuO_4 μακριά από το ιμινικό N



- **Εκλεκτική αντισπασμωδική δράση** Το **clonazepam** αυξάνει την συχνότητα διάνοιξης του GABA_A + αναστέλλει την διάνοιξη των διαύλων νατρίου → μεγάλη διάρκεια δράσης ($t_{1/2}$ μέχρι και 50h)
- **Εκλεκτική αντισπασμωδική δράση** → 1,5-βενζοδιαζεπίνες: **clobazam**

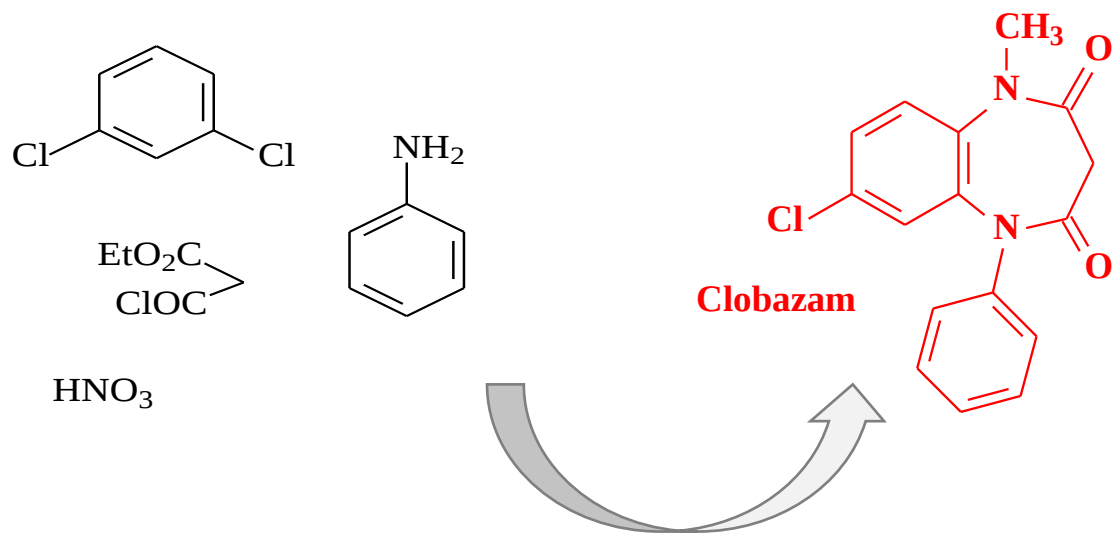
Εκλεκτικό αντισπασμωδικό: Clobazam



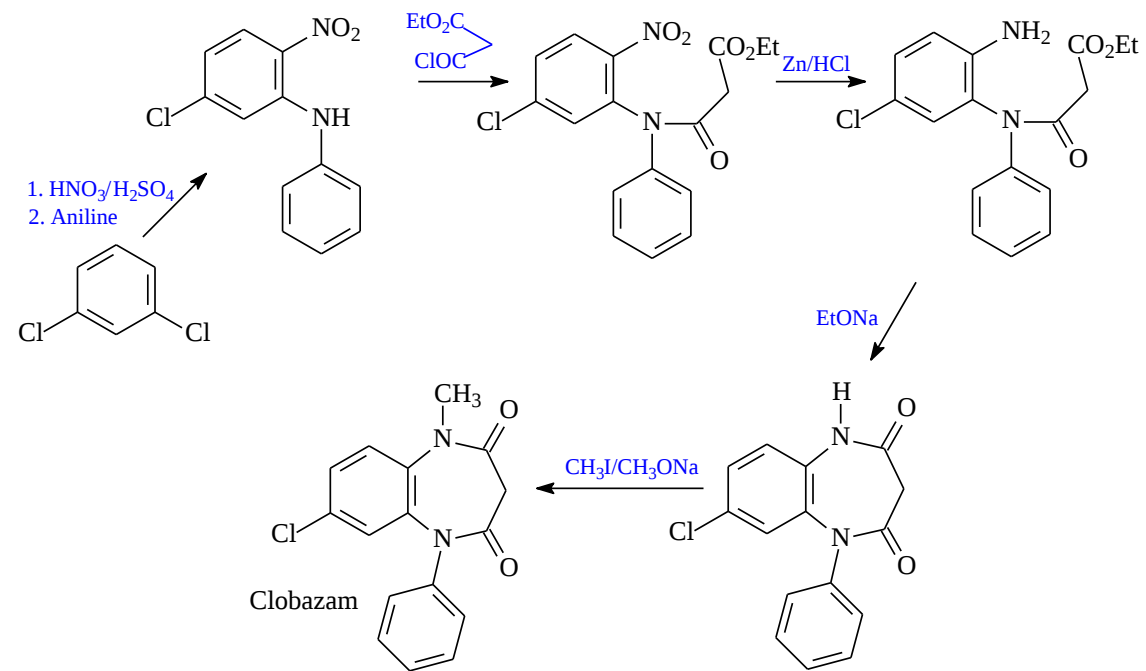
- **1,5-βενζοδιαζεπίνη**: με μικρή συγγένεια για τον GABA_A τύπου I (α_1 υπομονάδα), συνδέεται στον **GABA_A τύπου II** (στην α_2/γ_2) => **ΙΣΧΥΡΟ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΟ**, ήπιο αγχολυτικό (επιθυμητή ιδιότητα), ήπιο κατασταλτικό του ΚΝΣ.
- Μεταβολίζεται σε **norclobazam** (=κλασσική βενζοδιαζεπίνη) και σε **4-OH-norclobazam** (=ανενεργός μεταβολίτης): κίνδυνος εθισμού σε παρατεταμένη χορήγηση

Υποδοχείς με α_1 → καταστολή ΚΝΣ, ηρεμιστική + υπνωτική δράση

Υποδοχείς με $\alpha_2 + \alpha_3$ → σχετίζονται με αγχολυτική και μυοχαλαρωτική δράση



Clobazam: 7-χλωρο-1-μεθυλο-5-φαινυλο-1Η-1,5-βενζοδιαζεπιν-2,4-(3Η)-διόνη



Σύνθεση του clobazam από την 1,3-δichλωροανιλίνη

Συμπυκνωμένες Βενζοδιαζεπίνες :

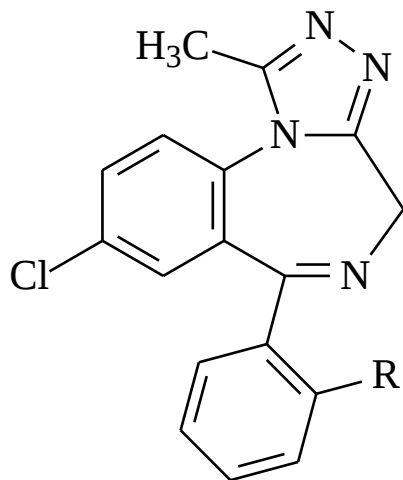
- ✓ Ισχυρή σύνδεση στον υποδοχέα **GABA_A**
- ✓ Μικρή διάρκεια δράσης
- ✓ Ταχύς μεταβολισμός προς αδρανείς μεταβολίτες

+Αγχολυτική δράση → σε κρίσεις πανικού

- στόμα ορθάνοιχτο
- διαταραχές όρασης
- μυϊκή σύσπαση -ταχυκαρδία
- ακινησία, γέφυρα:
συμβολισμός δύο
διαφορετικών καταστάσεων
- μοναξιά / απομόνωση
- άφυλο μοντέλο



Οι συμπυκνωμένες βενζοδιαζεπίνες σχετίζονται με ισχυρό σύνδρομο στέρησης (αναπήδηση, στέρηση, υποτροπή)



triazolam R= Cl
alprazolam R= H

Alprazolam (Xanax) R= H

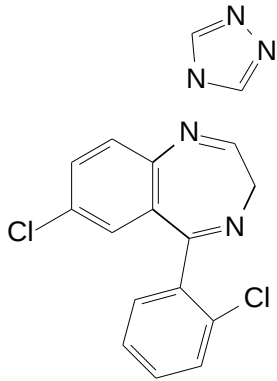
Χρησιμοποιείται κυρίως ως αγχολυτικό.
Ως υπνωτικό, για τη διατήρηση του ύπνου (βραδεία απορρόφηση).

Triazolam (Trilam) R = Cl

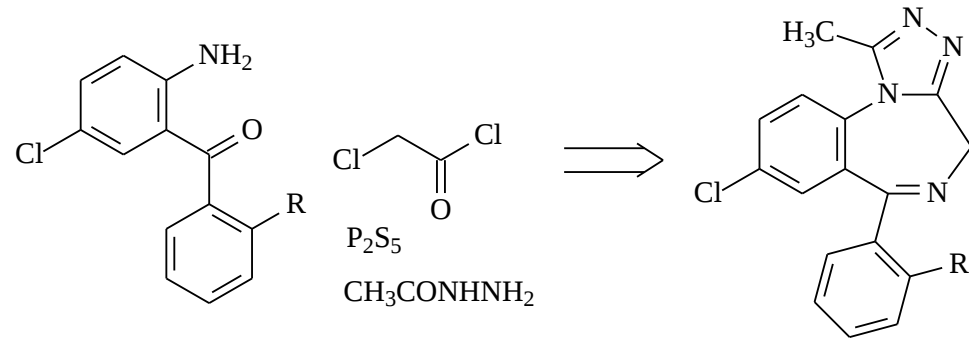
Υπναγωγό: για την έλευση του ύπνου.
Στην αντιμετώπιση σοβαρών κρίσεων αϋπνίας

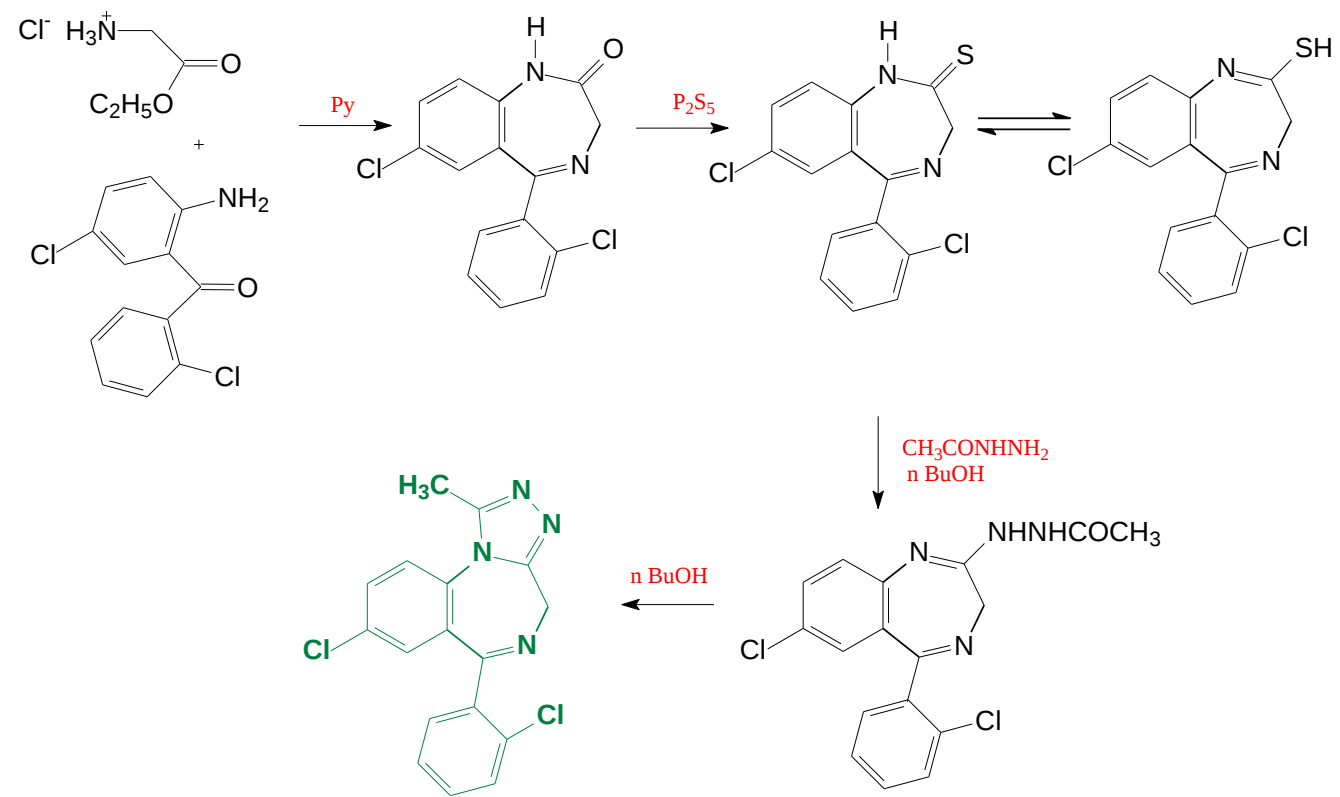
Triazolam (R= Cl): 8-χλωρο-6-(2-χλωροφαινυλο)-1-μεθυλο-4H-[1,2,4] τριαζολο[4,3-α][1,4]βενζοδιαζεπίνη

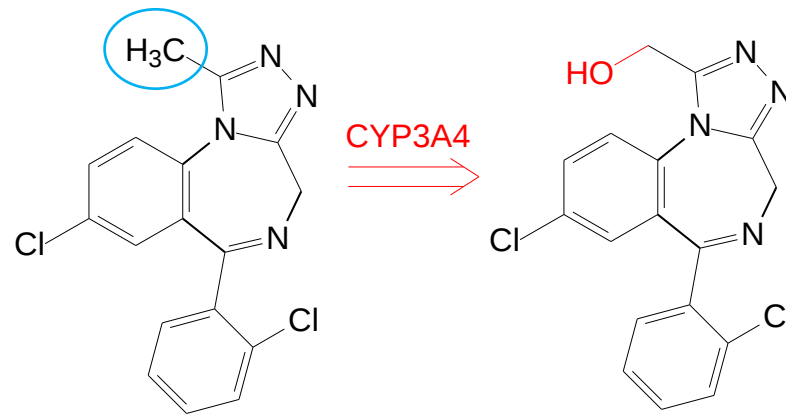
Alprazolam (R= H): 8-χλωρο-6-φαινυλο-1-μεθυλο-4H-[1,2,4]τριαζολο[4,3-α][1,4]βενζοδιαζεπίνη



[1,2,4] τριαζολο[4,3-α][1,4]βενζοδιαζεπίνη







- **ταχεία βιομετατροπή σε ανενεργούς μεταβολίτες*** (φαινόμενο πρώτης διόδου, γλυκουρονίδια) - $t_{1/2} < 4\text{h}$

*από την ελληνική λέξη: μεταβάλλω $\rightarrow$ metabolism

Το 1-CH_3 σχετίζεται με τη μικρή διάρκεια δράσης - εύκολα υδρολύεται/οξειδώνεται και γλυκουρονυλιώνεται

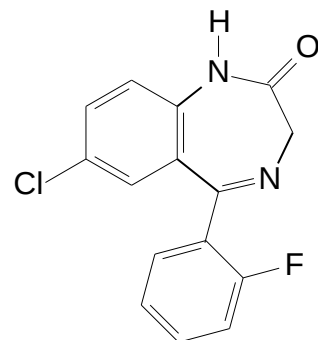


ΠΡΟΣΟΧΗ: Παρουσιάζει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, όμως η κατανάλωση χυμού grapefruit μπορεί να αυξήσει κατά 30% τη συγκέντρωση του στο αίμα!!!!

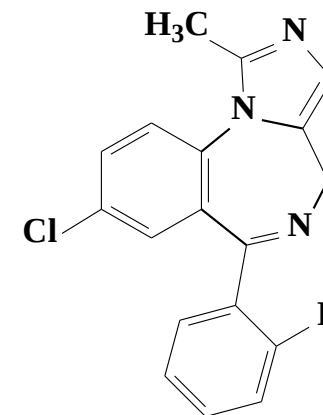
....επειδή περιέχει **φλαβονοειδή** και **φουρανοκουμαρίνες** που αναστέλλουν το εντερικό και ηπατικό CYP3A4

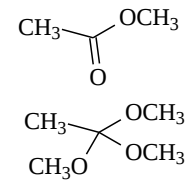
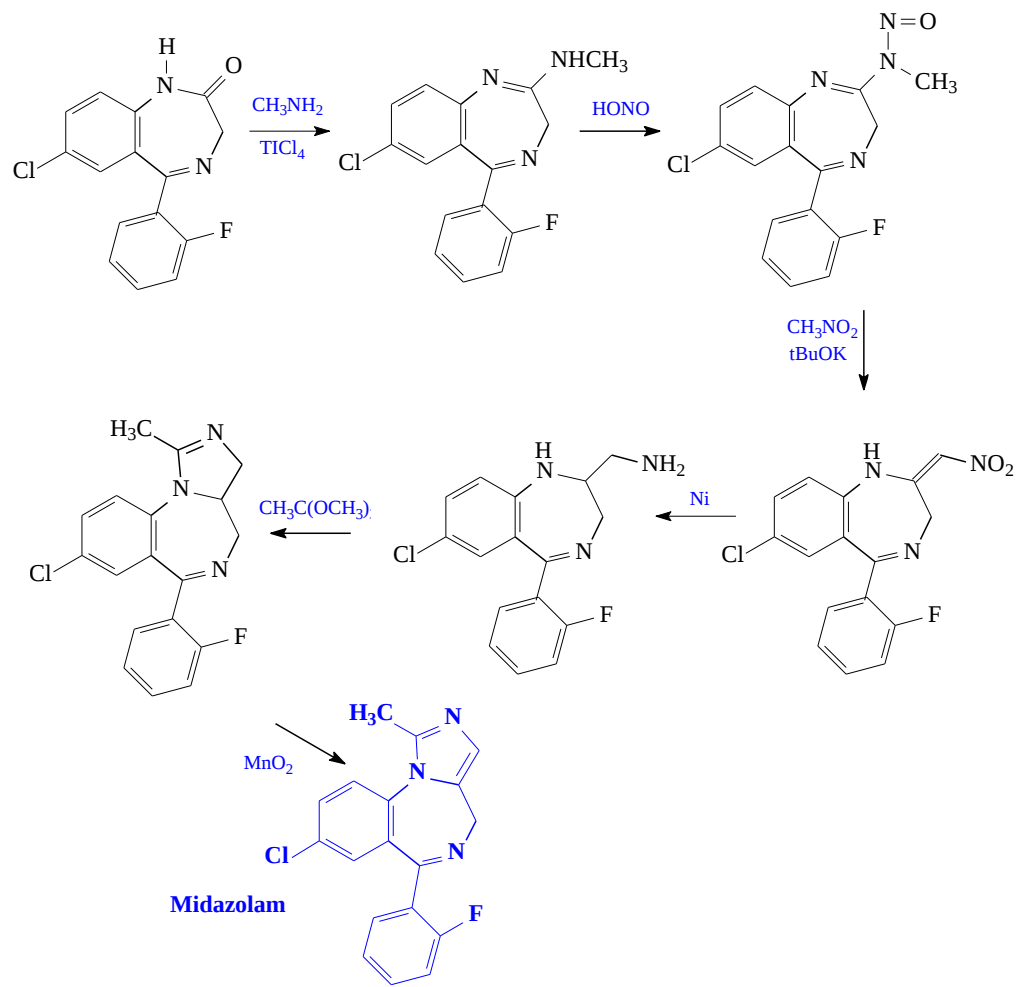
Midazolam: η βενζοδιαζεπίνη που χορηγείται στην προαναισθητική αγωγή

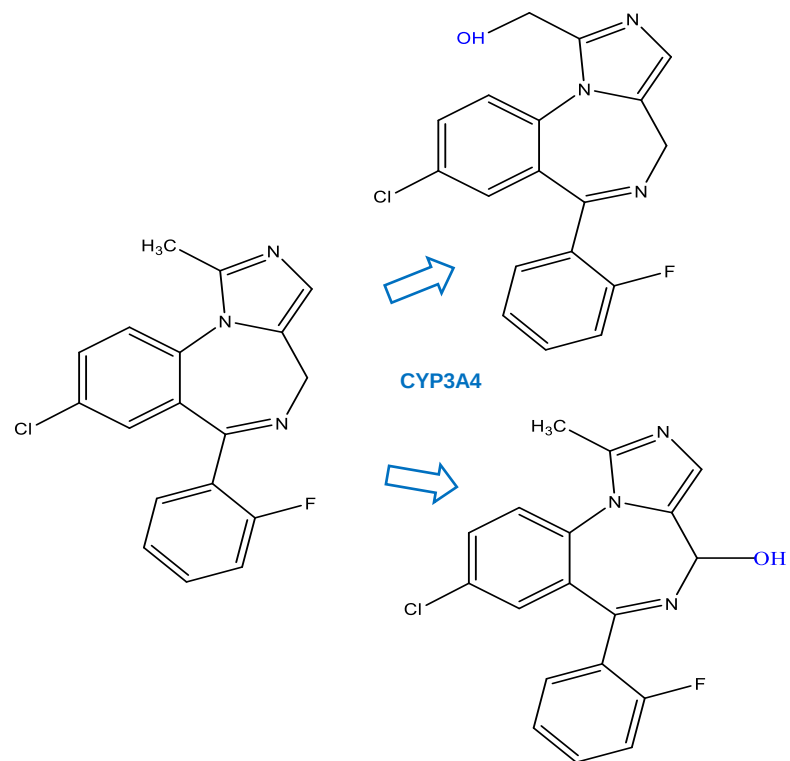
8-χλωρο-6-(2-φθοροφαινυλο)-1-μεθυλο-4H-ιμιδαζολο[1,5α][1,4] βενζοδιαζεπίνη



CH_3NH_2
 TiCl_4 MnO_2
 NaNO_2
 CH_3NO_2 $t\text{BuOK}$
 $\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_3$



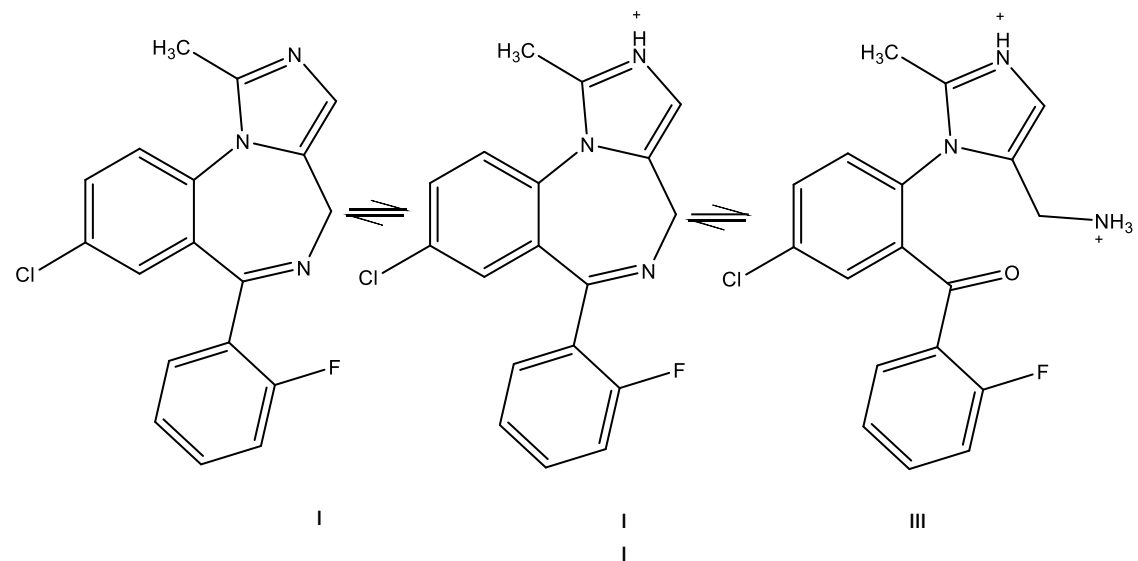




Διατηρείται το 1-CH₃, ως
θέση ταχύτατου
μεταβολισμού

Σε μικρό μόνο
ποσοστό συμβαίνει 4-OH

ΟΛΟΙ οι μεταβολίτες είναι
αδρανείς

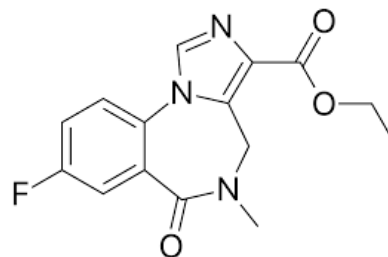


Ο συμπυκνωμένος ιμιδαζολικός δακτύλιος προσφέρει μεγάλη σταθερότητα έναντι υδρόλυσης (μεγαλύτερη από των κλασικών BZΔ, που είναι λακτάμες)

Το Midazolam.2HCl (III) αποτελεί την κυρίαρχη μορφή (~80%) σε pH=3 και συνεισφέρει σημαντικά στην υδατοδιαλυτότητα του φαρμάκου.

Όταν το III χορηγηθεί ενδοφλεβίως (pH 7.4, 37°C), μετατρέπεται πλήρως και τάχιστα ($t_{1/2}=10\text{min}$) προς τη δραστική και λιπόφιλη βενζοδιαζεπίνη I.



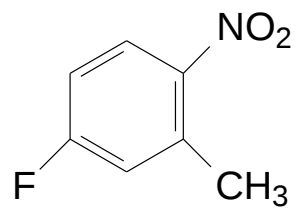


Flumazenil: Μηδενικός τροποποιητής του υποδοχέα GABA_A

8-φθορο-5,6-διϋδρο-5-μεθυλο-6-οξο-4H-ιμιδαζολο[1,5-α][1,4]-βενζοδιαζεπino-3-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας

Χρησιμοποιείται:

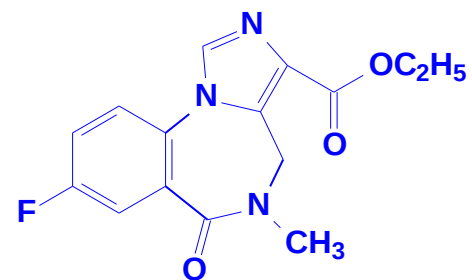
- για την αντιστροφή της καταστολής (ανάληψη μετά από γεν. αναισθησία)
- για διαφορική διάγνωση σε απώλεια αισθήσεων
- ως αντίδοτο σε λήψη υπερβολικής δόσης BENZ
- ως επιβοηθητικό της απεξάρτησης από BENZ

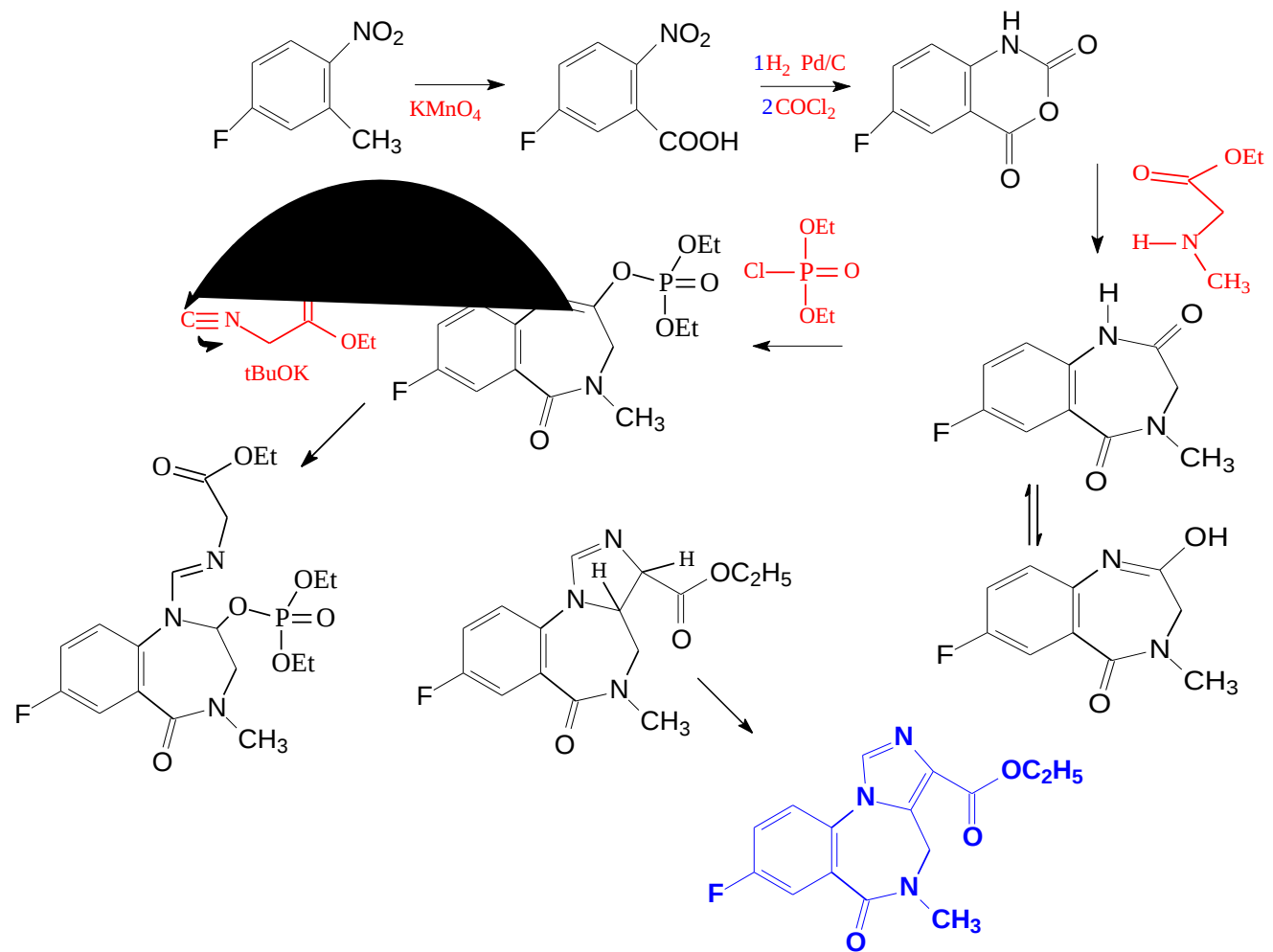


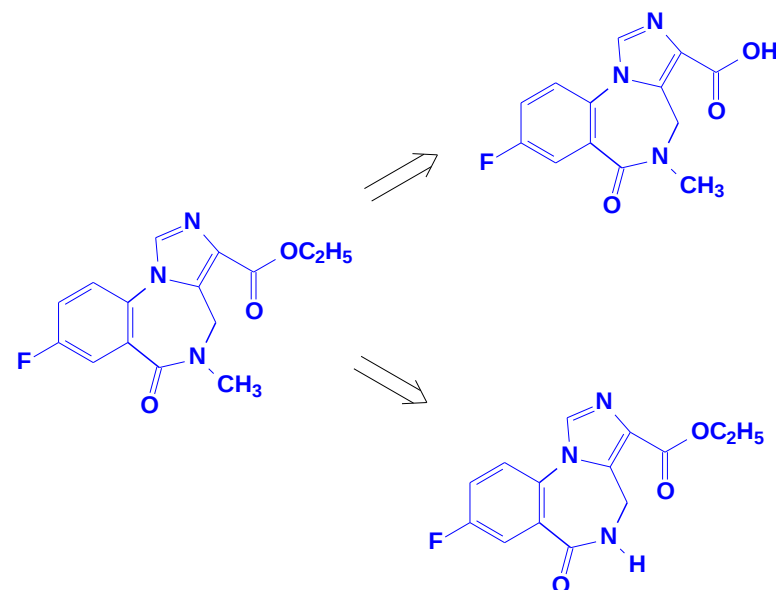
KMnO₄
COCl₂

CH₃NHCH₂COOEt

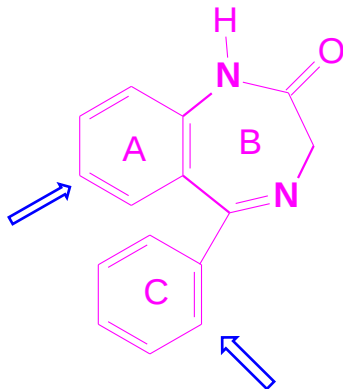
CNCH₂CO₂Et







- Διαλύεται ικανοποιητικά στο νερό σε ελαφρώς όξινο περιβάλλον.
- Μεταβολίζεται γρήγορα από εστεράσες και ένζυμα του κυτοχρώματος P450 προς αδρανείς μεταβολίτες => ισχυρή + σύντομη δράση (<1h)
- Συχνά χρειάζεται επανάληψη δόσης.
- Το παραγόμενο οξύ δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό



ΣΧΕΣΕΙΣ ΔΟΜΗΣ – ΔΡΑΣΗΣ βενζοδιαζεπινών

Δακτύλιος A: φαινύλιο (όχι ετεροαρωματικός δακτύλιος) => ανάπτυξη π-π αλληλεπιδράσεων με υπόλοιπα αρωματικών αμινοξέων. Σημαντικός ο ηλεκτραρνητικός 7-υποκαταστάτης (αλογόνο, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$)

Δακτύλιος B: Δεν γίνονται ανεκτοί ογκώδεις υποκαταστάτες στη θέση -1. Συνήθως υπάρχει μεθύλιο, ή ευθύγραμμο N-αλκύλιο. Επιτρέπεται σε κάποιες περιπτώσεις 3-OH-. Συμπύκνωση πλούσιου σε ηλεκτρόνια ετεροαρωματικού δακτυλίου (τριαζόλιο ή ιμιδαζόλιο) στην α πλευρά αυξάνει την συνάφεια για τον υποδοχέα.

Δακτύλιος C: Φαινύλιο, με πιθανή 2'-υποκατάσταση αλογόνου, ή πυριδίνη.

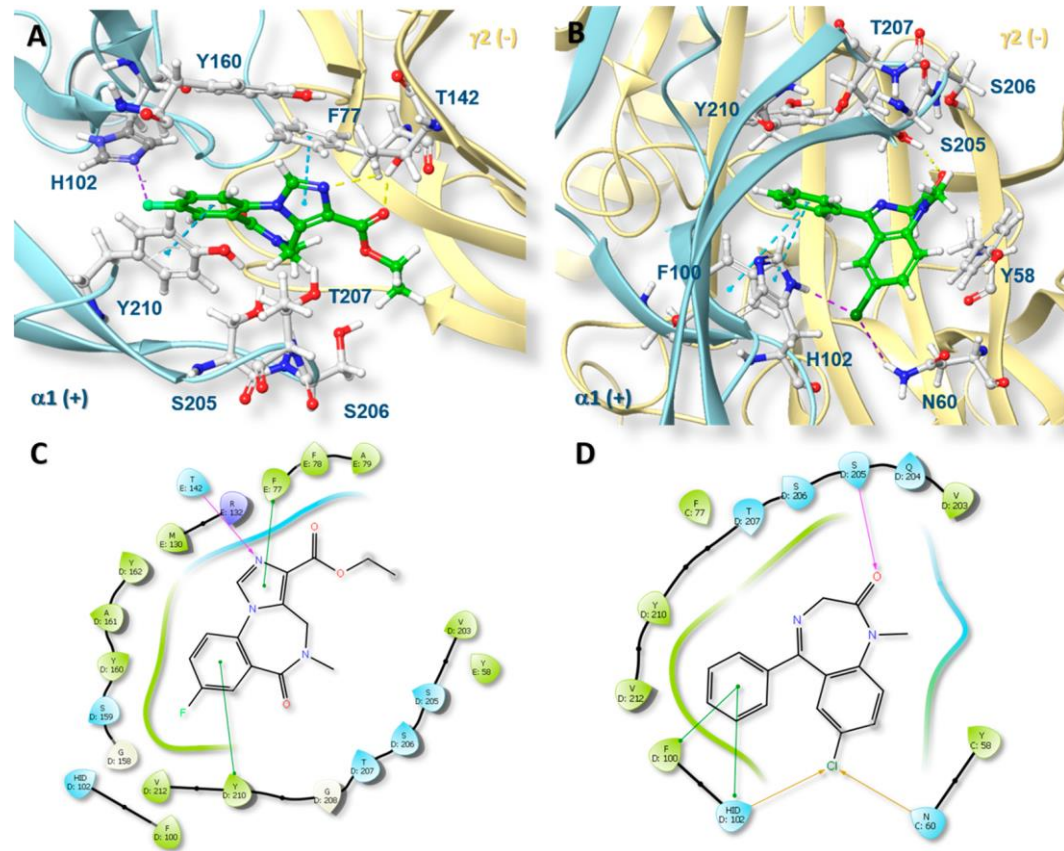
Σημαντικά



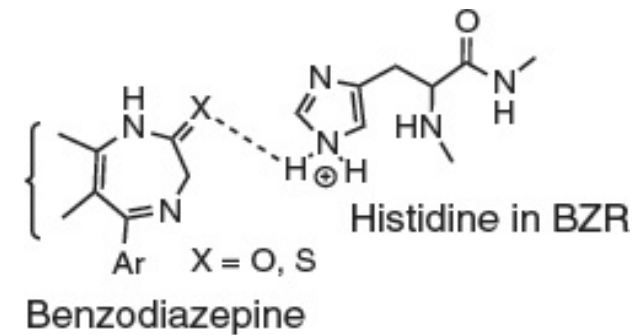
- Ταχύτητα έναρξης δράσης/ποσοστό απορρόφησης
- Λιποφιλία



- Παρουσία/απουσία ενεργών μεταβολιτών
- Διάρκεια δράσης



- Ο 2- υποκαταστάτης μπορεί να αναπτύξει ως δότης δεσμό H (πχ με O ή S), γεγονός που ευνοεί τη σύνδεση με υπόλοιπο ιστιδίνης (Σχήμα) της α1 υπομονάδας.
- Ο 7-ηλεκτραρνητικός υποκαταστάτης αλληλεπιδρά επίσης με υπόλοιπο ιστιδίνης.



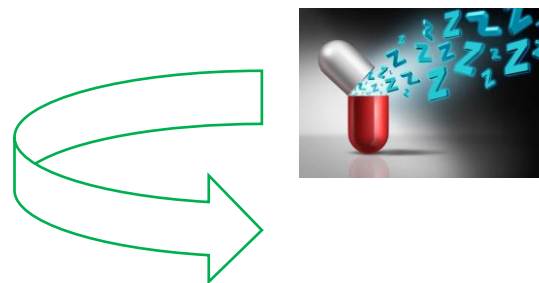
Ανεπιθύμητες ενέργειες (χρόνια χορήγηση)

- Καταστολή
- Αταξία (μη συγχρονισμένες μυϊκές κινήσεις)
- Αμνησία - σύγχυση
- Ανοχή (μερική απώλεια της λειτουργικής σύνδεσης μεταξύ διαύλου + θέσης σύνδεσης BZD?)
- Εθισμός



Η αλόγιστη χρήση των βενζοδιαζεπινών πρέπει να αποφεύγεται, ειδικά στην 3^η ηλικία, όπου συνιστάται η μικρότερη δυνατή δοσολογία φαρμάκου με μικρή ημιζωή.

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χρόνια λήψη των BNZ αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας - νόσου Alzheimer



Z-drugs: Ακριβότερα αλλά «ασφαλέστερα» φάρμακα από τις βενζοδιαζεπίνες

Δεν στερούνται παρενεργειών (είναι όμως λιγότερο συχνές και σοβαρές από αυτές των βενζοδιαζεπινών)

- ανοχή – εξάρτηση αμνησία - παραισθήσεις
- εμφάνιση κατάθλιψης σε παρατεταμένη χορήγηση (>4 εβδομάδων).