

Sedatif-Hipnotik İlaçlar

Prof. Dr. Hakan Karadağ

Ders Planı

- Benzodiazepinler
- Buspiron
- Zopiklon
- Zolpidem
- Barbitüratlar
- Diğer Hipnotikler

GABA_A Reseptörü

- Çeşitli alt birimlerin birleşmesinden oluşan pentamerik (veya tetramerik) yapıda iyonotropik bir reseptördür.
- Farklı alt birimlerin birleşmesi ile çok sayıda GABA_A reseptör alt tipi oluşabilir.

Alt birimler

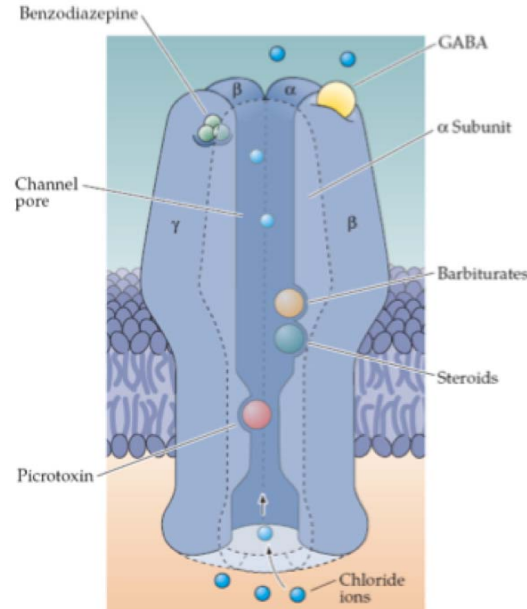
α_{1-6}

β_{1-3}

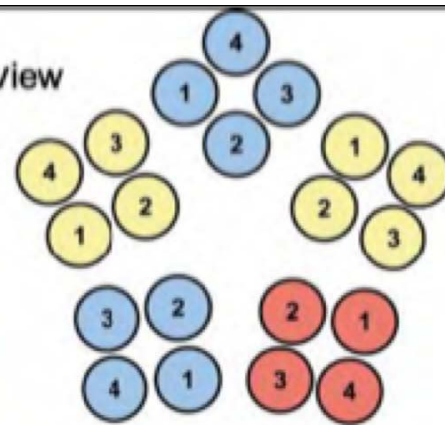
γ_{1-3}

δ

ρ_{1-2}



Plan view



Subunits

- α (1-6)
- β (1-3)
- γ (1-3)
- δ
- ρ (1-2)
- (other?)

Ligand Sites

GABA:

- agonists (muscimol)
- antagonists (bicuculline)

BENZODIAZEPINE:

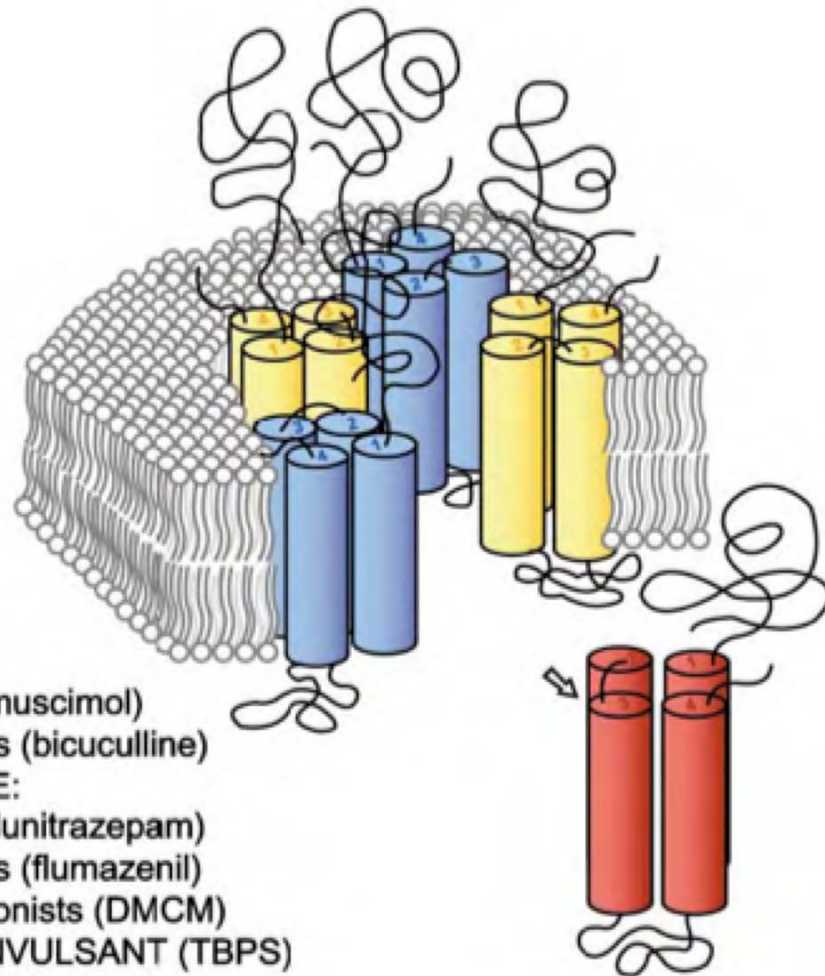
- agonists (flunitrazepam)
- antagonists (flumazenil)
- inverse agonists (DMCM)

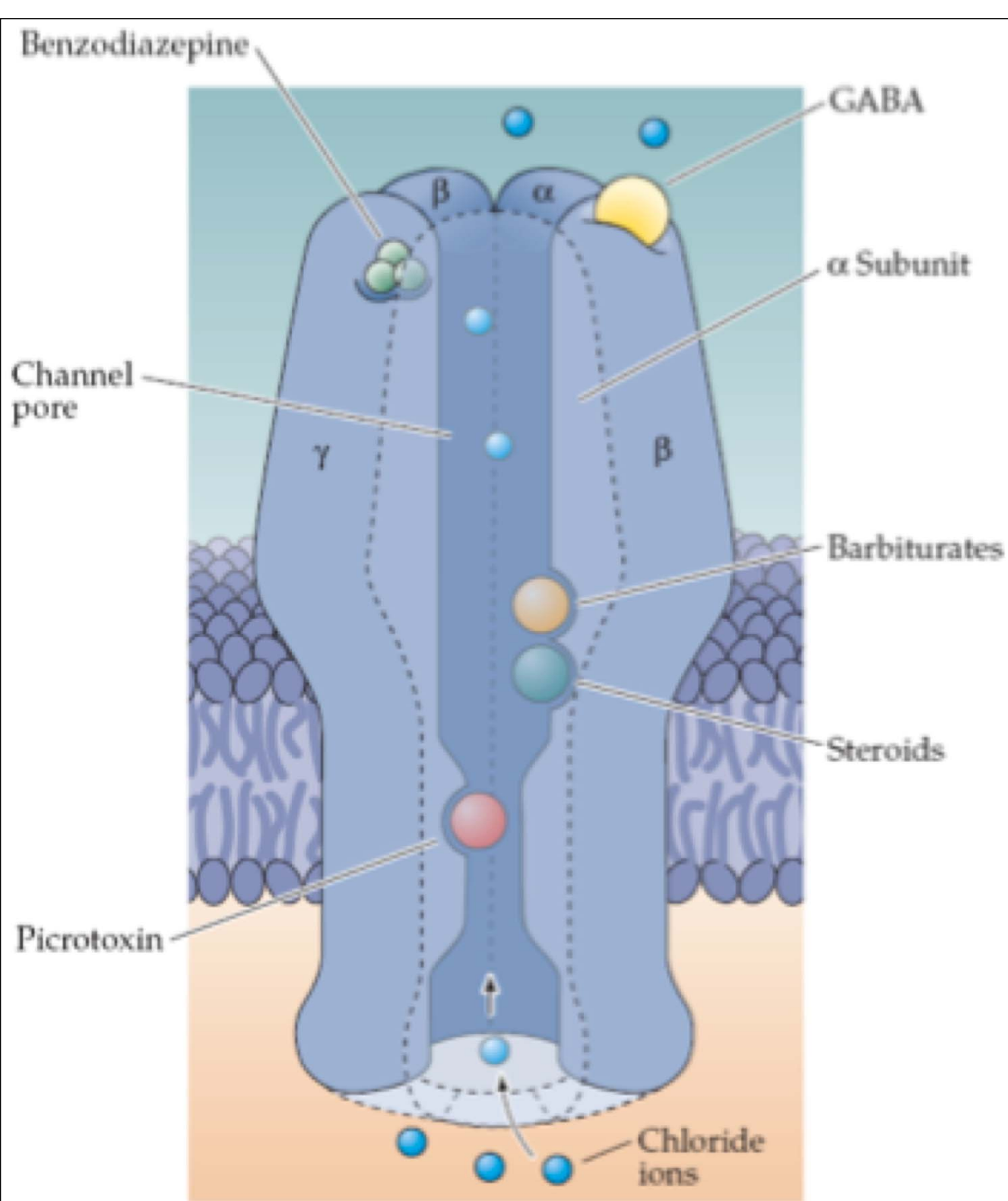
PICROTOXIN/CONVULSANT (TBPS)

BARBITUATE (pentobarbital)

STEROID (alphaxalone, allopregnanolone)

VOLATILE ANESTHETIC (halothane)



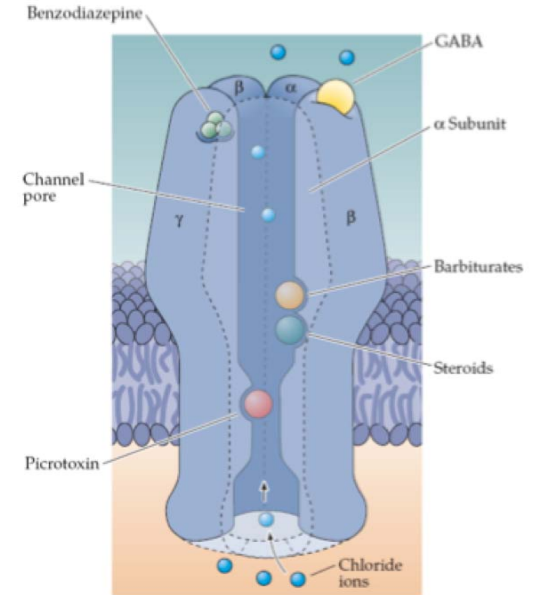


GABA_A Reseptör Kompleksi

- GABA bağlanma yeri (+)
 - Agonist: GABA, musimol
 - Antagonist: bikukulin
- Barbitürat bağlanma yeri (+)
 - Agonist: barbitüratlar
- Benzodiazepin bağlanma yeri (+)
 - Agonist: benzodiazepinler
 - Ters agonist: β -CCE, β -CCM
 - Antagonist: flumazenil

Benzodiazepin bağlanma yerinin en az 2 alt tipi olduğu saptanmıştır: BZ1 (ω 1) ve BZ2 (ω 2)

- Pikrotoksin bağlanma yeri (-)
 - Agonist: pikrotoksinin, pentilentetrazol
- Alkol bağlanma yeri (+)
 - Agonist: alkol



GABA_A Reseptörü Üzerinde GABA-Barbitürat-Benzodiazepin Etkileşmesi

GABA

- Kanalı açar.
- BZ'lere afiniteyi artırır.
- Barbitüratlara afiniteyi artırır.

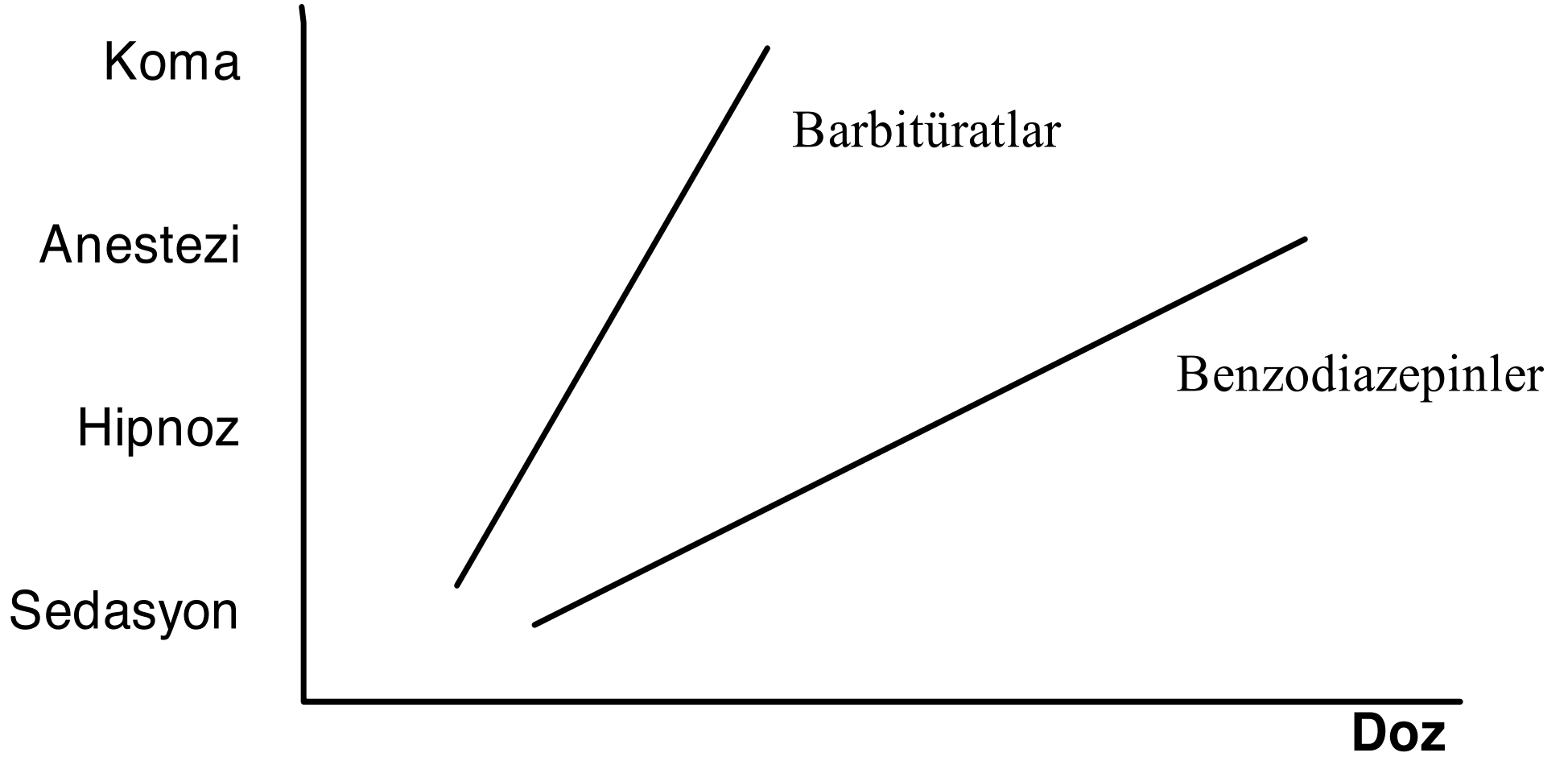
Benzodiazepin

- Yüksek konsantrasyonlarda bile kanalı açamaz.
- GABA'ya afiniteyi artırır.
- Kanalın açılma frekansını artırır, açık kalma süresini değiştirmez.
- GABA'nın doz yanıt eğrisini sola kaydırır; ancak Emax'ını artırmaz.

Barbitürat

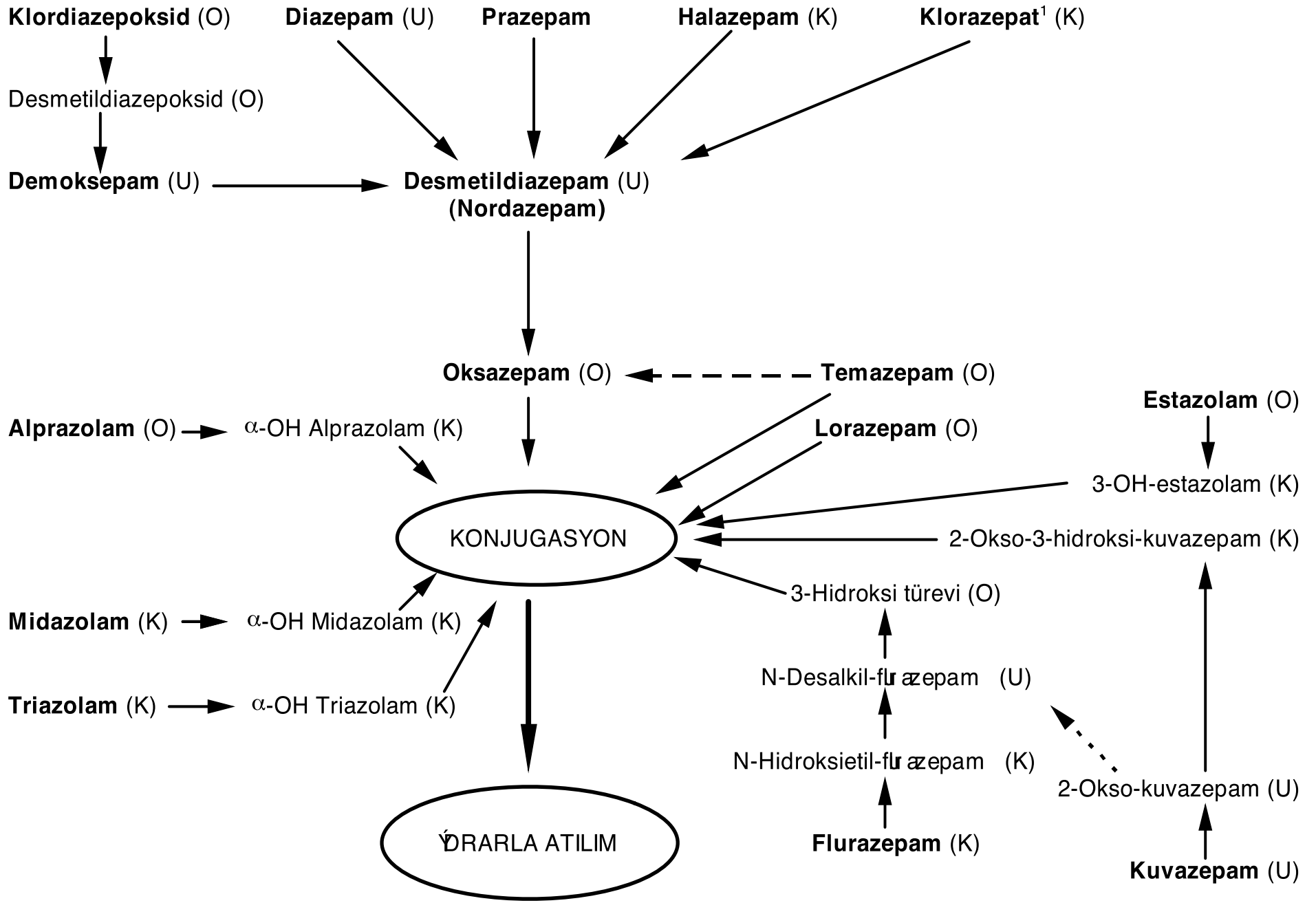
- Düşük konsantrasyonlarda kanalı açamaz, yüksek konsantrasyonlarda açar.
- BZ'lere afiniteyi artırır.
- GABA'ya afiniteyi artırır.
- Kanalın açık kalma süresini uzatır, açılma frekansını değiştirmez.
- GABA'nın doz yanıt eğrisini (benzodiazepinden daha fazla) sola kaydırır; Emax'ını artırır.

SSS etkileri



Benzodiazepinler

- İlk kez 1960'da pazarlanmışlardır.
- Terapötik indeksi en yüksek hipnosedatif ilaçlardır.
- Karaciğer mikrozomal enzimlerini indüklemeyiz.
- Bağımlılık oluşturma potansiyelleri barbitüratlara göre daha düşüktür.
- Yeşil reçeteye yazılırlar.



¹ Ana bileşik inaktiftir.
 U: Uzun ($t_{1/2} > 24$ saat),
 O: Orta ($t_{1/2} = 6-24$ saat),
 K: Kısa etki süreli ($t_{1/2} < 6$ saat)

Uzun etki süreli

Diazepam	Ank., Ak.	Prototip BZ'dir, en hızlı absorbe edilen BDZ
Klordiazepoksid	Ank.	
Prazepam	Ank.	
Halazepam	Ank.	
Klorazepat	Ank. Hpn.	Ön ilaçtır, nordazepam'a dönüşür. Anksiyeteli uykusuzlukta yararlı
Klonazepam	Ak.	Antikonvülsan olarak kullanılır
Flurazepam	Hpn.	Kronik kullanımda aktif metabolileri birikir
Kuvazepam	Hpn.	Kronik kullanımda aktif metabolileri birikir

Orta etki süreli

Lorazepam	Ank.	Amnezi yapıcı etkisi diğerlerinden daha fazladır, antipanic etkilidir
Oksazepam	Ank.	
Alprazolam	Ank., Ad	Antidepresan etkili BZ, antipanic etkilidir
Flunitrazepam	Hpn., Ans.	Türkiye'deki suistimalinin fazlalığı nedeniyle diğer BDZ'ler gibi yeşil reçeteye değil, kırmızı reçeteye yazılması gerekir. Bir reçetede en fazla toplam 20 mg'lık dozda yazılır (ampul şekli için en fazla 10 mg toplam doz). Belirgin amnezi yapar.
Nitrazepam	Hpn.	
Temazepam	Hpn.	
Estazolam	Hpn.	

Kısa etki süreli

Midazolam	Hpn., Ans	
Triazolam	Hpn	Belirgin amnezi yapar. Fiziksel bağımlılık yapma eğilimi yüksektir.

Benzodiazepinlerin Etkileri

Normal dozlarda

- Anksiyolitik etki
- Sedatif etki
- Hipnotik etki
- Antikonvülsan etki
- Çizgili kas tonusu ↓ (rijidite varsa özellikle)

Yüksek dozlarda

- Motor koordinasyonu bozarlar
- Anterograd belleği bozarlar
- Psikomotor reaksiyon hızını ↓

Benzodiazepin Preparatları

Diazepam

DİAZEM

2 mg, 5 mg ve 10 mg, 25 kapsül

10 mg, 10 ampul

DİAPAM

10 mg/2ml, 10 ve 100 ampul

LİZAN

2 mg ve 5 mg, 25 kapsül

NERVIUM

5 mg, 50 tablet

Klorazepat

ANKSEN

5 mg ve 10 mg, 30 kapsül

TRANXİLENE

5 mg ve 10 mg, 30 kapsül

Klordiazepoksit

LİBKOL

5 mg, 50 kapsül

LİBRAX

5 mg, 40 ve 100 draje

KLİPAKS

5 mg, 40 ve 100 draje

Alprazolam

XANAX

0,5 ve 1 mg, 30 tablet

Lorazepam

ATİVAN EXPİDET

1 ve 2.5 mg, 20 tablet

Benzodiazepinlerin Yan Etkileri

- SSS depresyonu
- Anterograd amnezi
- Artık etki
- Rebound uykusuzluk
- Bağımlılık

Flumazenil

- Benzodiazepin antagonistidir

Hem benzodiazepinleri hem de ters agonistleri antagonize eder.

- Benzodiazepin aşırı dozajına bağlı belirtilerin giderilmesinde kullanılır.
- Benzodiazepin bağımlılarına verildiğinde yoksunluk sendromuna neden olur.

ANEXATE

0,5 mg/5 ml, 5x5 ml ampul

1 mg/10 ml, 5x10 ml ampul

Atipik Benzodiazepin Reseptör Agonistleri

- Zopiklon
- Zolpidem
- Zaleplon

Zopiklon

- GABA_A reseptör kompleksini etkileyerek klorür kondüktansını artırır. (BZ1 selektif)
- Hipnotik olarak kullanılır.
- Anksiyolitik etkisi zayıftır; antikonvülsan ve santral kas gevşetici etkisi de vardır.
- Suistimal potansiyeli ve artık etkisinin BZ'lere göre daha az olması avantajlarıdır.
- Alkolle birlikte alınması SSS depresyonu yapıcı etkisini aşırı derecede artırır.
- Doz: 3.75 - 7.5 mg
- En sık görülen yan etkisi *ağızda acı bir tad* (% 4) yapmasıdır.

IMOVANE

5 mg ve 7,5 mg, 5 ve 20 tablet

Zolpidem

- GABA_A reseptör kompleksini etkileyerek klorür kondüktansını artırır. (BZ1 selektif)
- Hipnotik olarak kullanılır.
- Antikonvülsan ve santral kas gevşetici etkisi yoktur.
- Suistimal potansiyeli, belleği bozucu etki ve artık etkisinin BZ'lere göre daha az olması avantajlarıdır.
- Alkolle birlikte alınması SSS depresyonu yapıcı etkisini artırır.
- Doz: 10 mg yatarken (hipnotik olarak)
- Seyrek olarak *diplopi* ve *mesane inkontinensi* yapar.

Zaleplon

- GABA_A reseptör kompleksini etkileyerek klorür kondüktansını artırır. (BZ1 selektif)
- Hipnotik olarak kullanılır.
- Antikonvülsan ve santral kas gevşetici etkisi yoktur.
- Suistimal potansiyeli, belleği bozucu etki ve artık etkisinin BZ'lere göre daha az olması avantajlarıdır.
- Alkole birlikte alınması SSS depresyonu yapıcı etkisini artırır.

Barbitüratlar

- Barbitürik asit türevidirler.
- Bağımlılık yaparlar.
- Yeşil reçeteye yazılırlar.
- Karaciğer mikrozomal enzimlerini indüklerler.

Barbitüratların Dozları

	Doz (mg)	
	Sedatif*	Hipnotik
Uzun etki süreli (> 6 saat)		
Fenobarbital	15-30	100-300
Barbital	65-130	300-500
Orta etki süreli (3 - 6 saat)		
Pentobarbital	15-40	60-125
Allobarbital	32-64	100-300
Amobarbital	20-60	100-200
Butalbital	100-200	200-600
Siklobarbital	50-100	100-200
Butabarbital	10-60	100-200
Kısa etki süreli (< 3 saat)		
Sekobarbital	-	100-200
Heksobarbital	-	250-500
Tetrabarbital	-	50-100
Çok kısa etki süreli (birkaç dakika)		
Tiopental		
Tiamilal		
Metoheksital		

* Bir kezlik dozu gösterir. Bu doz günde 3-4 kez verilir.

Barbitüratların Etkileri

- **Sedatif ve hipnotik etki**

- **Antikonvülsan etki**

Bu etki sedatif etki ile ilişkili değildir; sedatif etkiye tolerans oluştuğunda antiepileptik etkide azalma olmaz.

- **Anestezi**

Barbitüratların analjezik etkisi yoktur.

- **Solunum merkezinin depresyonu**

- **Kardiyovasküler etkiler**

- **Karaciğer mikrozomal enzimlerinin indüksiyonu**

- CYP2A, CYP2B ve CYP2C, CYP3A4
- *glukuronil transferaz*

- **Diğer etkiler**

δ -aminolevülinik asit (δ -ALA) sentetaz indüksiyonu

Safra oluşumu ve safra akımında artış (sadece fenobarbital)

- **Tolerans gelişmesi ve bağımlılık**

- **Çapraz tolerans**

- diğer hipnosedatiflere karşı
- etil alkole karşı
- genel anesteziyelere karşı

Barbitüratların Yan Etkileri

- Uyuşukluk hali ve artık etki
- Bağımlılık
- Rebound uykusuzluk
- Alerjik reaksiyonlar
- Solunum depresyonu
- Paradoksik eksitasyon
- Porfiria'nın şiddetlenmesi

Barbitüratların İlaç Etkileşimleri

- Birlikte kullanıldıklarında etki artar!

- Anksiyolitik ilaçlar (aditif)
- Diğer uyku ilaçları (aditif)
- Alkol (potansiyalizasyon)

- Barbitürat kullananlarda karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu nedeniyle metabolizmaları hızlanmış, etkileri azalmıştır!

- Kumarin türevi oral antikoagülanlar
- Steroidler
- Fenitoin
- Griseofulvin
- Rifampisin
- Fenotiazinler
- Trisiklik antidepresanlar

Buspiron

- 5-HT_{1A} reseptörlerinin parsiyel agonistidir. GABA ve BZ reseptörlerini etkilemez.
- Anksiyolitik etkisi 1-3 haftalık bir uygulamadan sonra (latent dönem) ortaya çıkar.
- Antidepresan etkinlik de gösterir.

BUSPON

5 mg, 50 kapsül

- **Avantajları**

- Anksiyolitik etkisine daha az psikomotor bozukluk eşlik eder.
- Sedasyon ve amnezi oluşturmaz veya çok hafif oluşturur.
- Tolerans ve bağımlılık gelişmez; kesilme sendromu oluşturmaz. Yeşil reçeteye yazılması gerekmez.
- Alkol ve diğer sedatif ilaçlarla birlikte alındığında onların depresif etkilerini artırmaz.
- Kısmen karaciğerde metabolize edilir; kısmen de değişmeden böbreklerden atılır. İleri derecede karaciğer veya böbrek yetmezliği olanlarda kontrendikedir.
- **Doz:** 5 mg x 3 kez/gün ile başlanır. Günlük doz 2-3 günde bir yeterli bir cevap alınana kadar 5 mg artırılır. Optimal günlük doz 20-30 mg'dır.
- Diğer türevler: **ipsapiron, gepiron**

Anksiyete Bozukluklarının Tedavisi

- **Jeneralize anksiyete bozukluğu:**

- Benzodiazepinler ve Buspiron

- **Panik bozukluğu:**

- Antipanik etkili BZ'ler: *Alprazolam ve Lorazepam*

- SSRI'ler: *Fluoksetin, Paroksetin, Sertralin, Trazodon* Antipanik etkileri antidepresan etkilerinden bağımsızdır.

- Trisiklik antidepresanlar: Antipanik etkileri antidepresan etkilerinden bağımsızdır.

Diğer Hipnotikler

	$t_{1/2}$	Doz (mg) (PO)	İstenmeyen etkiler
Kloral hidrat	7-10	250-1000	Mideyi tahriş eder, tadı kötüdür. Halojenli bir bileşiktir (hepatotoksisite, aritmi riski)
Paraldehid	-	5-10 ml (sıvıdır)	Nefeste kokma (% 10-30'u akciğerlerden atıldığı için)
Etklorvinol	10-20	100-500	Tolerans-bağımlılık Porfirialılarda KE,
Etinamat	2.5	500-1000	Bağımlılık GİS iritasyonu, ciltte kızarıklık, alerji, trombositopenik purpura
Hidroksizin	3	50-100	Uyuşukluk, atropin benzeri etkiler
Meprobamat	6-17	300-400 YR	SSS depresyonu, paradoksik eksitasyon, alerji, KcME İndüksiyonu
Metiprilon	3-6	50-400	Porfirialılarda KE, SSS depresyonu, paradoksik eksitasyon, GİS iritasyonu, KcME İndüksiyonu

Barbituratlarla additif etkileşme ile toksisiteyi arttıran ilaç hangisidir? (Nisan 1999)

- a. Trankilizanlar
- b. Antikoagulanlar
- c. Glukokortikoitler
- d. Trisiklikler
- e. Rifampisin

(Cevap D)

Aşağıdaki benzodiazepinlerin en uzun plazma ömre sahip olanı hangisidir? (Nisan 1999)

- a. Diazepam
- b. Lorazepam
- c. Oksazepam
- d. Tenazepam
- e. Flurazepam

(Cevap A)

Benzodiazepinlerin etkisini geri çeviren hangisidir? (Eylül 2000)

- a. Nalokson
- b. Flumazenil
- c. Klordiazepoksid
- d. Thiopental

Aşağıdakilerden hangisi bir benzodiazepin olmamasına karşılık BZ1 (ω 1) reseptör agonistidir? (Eylül 2002)

- a. Alprazolam
- b. Klorazepat
- c. Zolpidem
- d. Flurazepam
- e. Klordiazepoksit

(Cevap C)

Oral alındığında aktif metabolit olan desmetildiazepam'a dönüşmeyen benzodiazepin hangisidir? (Nisan 1995)

- a. Klorazepat
- b. Diazepam
- c. Halazepam
- d. Oksazepam
- e. Prazepam

(Cevap D)

Aşağıdakilerden hangisi diazepamın endikasyonu değildir? (Nisan 1988)

- a. Alkol yoksunluk sendromu
- b. Status epilepticus
- c. Anksiyete
- d. Anestezi premedikasyonu
- e. majör depresyon

(Cevap E)

Aşağıdakilerden hangisi barbituratların etkilerinden değildir? (Eylül 1987)

- a. Solunum depresyonu
- b. Kas gevşemesi
- c. Analjezi
- d. Sedasyon
- e. Kc mikrozomal enz. indüksiyonu

(Cevap C)

Aşağıdakilerden hangisi barbituratların etkisi değildir? (Nisan 1990)

- a. Analjezi
- b. Bağımlılık
- c. Solunum depresyonu
- d. Sedasyon
- e. Kc mikrozomal enz. indüksiyonu

(Cevap A)

Etki süresi en uzun barbiturat hangisidir? (Nisan 1991)

- a. Tiobarbital
- b. Fenobarbital
- c. Sekobarbital
- d. Amobarbital
- e. Pentobarbital

(Cevap B)

En uzun etki süreli barbiturat aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 1995)

- a. Fenobarbital
- b. Sekobarbital
- c. Pentobarbital
- d. Tiopental
- e. Amobarnital

(Cevap A)

Etki süresi en kısa hipnotik hangisidir? (Eylül 1991)

- a. Diazepam
- b. Klorazepam
- c. Triazolam
- d. Nitrazepam
- e. Klorazepam

(Cevap C)

Aşağıdaki benzodiazepinlerden etki süresi en kısa olan hangisidir? (Eylül 1995)

- a. Halazepam
- b. Triazolam
- c. Diazepam
- d. Flurazepam
- e. Klordiazepoksit

(Cevap B)

Benzodiazepinler etkilerini hangi yolla gerçekleştirirler? (Eylül 1987)

- a. Gangliyon blokajı yaparak
- b. Enkefalinlerin etkilerini artırarak
- c. GABA'nın etkisini artırarak
- d. İyon pompasını inhibe ederek
- e. Depolarizasyon blokajı yaparak

(Cevap C)

Benzodiazepinlerin trankilizan ve hipnotik etkinliğinin meydana gelmesinde en fazla rol oynayan nöromediyatör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 1991)

- a. Asetilkolin
- b. Enkefalin
- c. Adrenalin
- d. Serotonin
- e. GABA

(Cevap E)

Fenobarbital zehirlenmesinde hangisi kullanılır? (Nisan 2001)

- a. Diazepam
- b. Klorpromazin
- c. Amonyum klorür
- d. Sodyum bikarbonat
- e. Askorbik asit

(Cevap D)

Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisi aktif metabolitine dönüşerek etki göstermez? (Eylül 2003)

- a. oksazepam
- b. flurazepam
- c. prazepam
- d. kuazepam
- e. klordiazepoksid

(Cevap A)

Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisinin insan plazmasında eliminasyon yarı ömrü en kısadır? (Nisan 2003)

- a. flurazepam
- b. kuazepam
- c. klordiazepoksid
- d.
- e. triazolam

(Cevap E)