

ANTIEPILEPTICI (ANTIKONVULZIVI)

Epilepsija

- Neurološka bolest koju karakterišu epizodni napadi gubljenja svesti, nenormalni EEG i motorni poremećaji.
- povećana transmisija ekscitatornih aminokiselina, oslabljena inhibitorna transmisiji (*GABA*) ili poremećena električna svojstva zahvaćenih neurona
- Neurohemijska osnova nestabilnog membranskog potencijala nije dovoljno ispitana.
- Status epilepticus

- Traumatični porodjaj
- Povreda glave
- Tumor mozga
- Jak udarac
- Trovanje alkoholom
- Infekcija mozga
- Nasledni faktor
- Hipoksija mozga
- Zloupotreba lekova
- Metabolički poremećaj

Kod 70 % dijagnostikovanih pacijenata uzrok epilepsije se ne zna !

Epilepsija Vs. napadi

- Osoba koja ima jedan napad ne mora obavezno imati epilepsiju.
- Epilepsija se dijagnostikuje posle dva ili više napada.
- Epilepsija = ponovljeni napadi

Antiepileptici

- Lekovi koji smanjuju učestalost i jačinu napada kod ljudi sa epilepsijom.
- Povećavaju prag akcionog potencijala.
- Savremeni tretman-simptomatska terapija (ne uklanja uzrok epilepsije).
- Cilj: poboljšati kvalitet života.

Mehnazam delovanja antikonvulziva

A) pojačavanje delovanja inhibitornog neurotransmitera, GABA-fenobarbiton, benzodiazepini, vigabatrin, tiagabin;

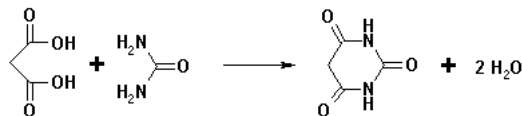
B) inhibicija funkcije jonskih kanala: natrijumskih-fenitoin, karbamazepin; kalcijumskih-etosuksimid...

C) inhibicija karboanhidraze, inhibicija oslobađanja glutamata i blokiranje glutamatnih receptora...

A) AGONISTI GABA RECEPTORA I INDIREKTNI GABA AGONISTI

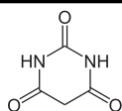
1. Agonisti GABA receptora

Barbiturati

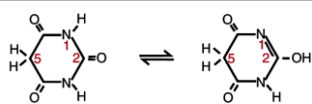


Malonska kis. Urea

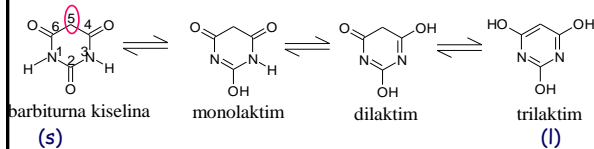
1864, Adolf von Baeyer
1903 barbiton, preko 2550 analoga



2,4,6-(1H,3H,5H)-Pirimidintrion
2,4,6-Trioksoheksahidropirimidin
2,4,6-Trihidroksipirimidin



Keto i enolni tautomeri barbiturne kiseline



barbiturna kiselina
(s)

monolaktim

dilaktim

trilaktim
(l)

SAR

- ❖ Barbiturna kiselina, 5-monoalkil, 5-monoaril derivati su bez dejstva.
- ❖ 5,5-disupstituisani derivati imaju depresivno dejstvo na CNS (izuzev 5,5-dimetilbarbiturne kiseline koja ima vrlo slabo dejstvo).
- ❖ Ugljovodonični lanac: C 4-8, prisustvo nezasićenih veza, račvanje, ciklični radikali, uvođenje halogena (brom, hlor) potenciraju hipnotičko dejstvo.
- ❖ Prisustvo aromatičnog radikala uslovljava pojavu antiepileptičkog dejstva (fenobarbiton).

- ❖ Uvođenje polarnih grupa u lanac (-OH, =C=O, -NH₂, -COOH)-smanjenje dejstva zbog **smanjenja liposolubilnosti**.
- ❖ Uvođenjem alkil radikala na N, smanjuje se kiselost barbiturata, molekul postaje asimetričan i **manje stabilan**. Dejstvo se pojačava, ali je kratkotrajno.
- ❖ Izosternom zamenom kiseonika na položaju C2 sumporom-**tiobarbiturati** sa kratkim i ultrakratkim dejstvom - opšti anestetici (narkotici).

- ❖ **Liposolubilnost** znatno utiče na farmakokinetičke karakteristike pojedinih barbiturata.
- ❖ 0,015 g kao fenobarbitona deluje kao sedativ, a 0,1 g kao hipnotik.
- ❖ Barbiturati razvijaju **toleranciju** (indukuju enzime jetre).
- ❖ Produžavaju inhibitoryno dejstvo **GABA**.
- ❖ Mnogi lekovi potenciraju dejstvo barbiturata: etanol, rezerpin, fenotiazini, drugi sedativi i hipnotici.
- ❖ Neželjeni efekti: prekomerna pospanost i zavisnost. Predoziranje dovodi **do jake inhibicije CNS**, kome, pa čak i do smrti.
- ❖ Barbiturati spadaju u grupu trigonika (lekovi koji znatno utiču na psihofizičku aktivnost). Simptomatski !

Podela barbiturata

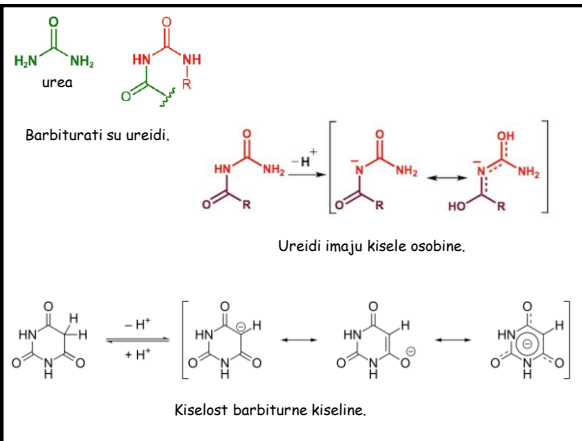
Prema mestu supstitucije:

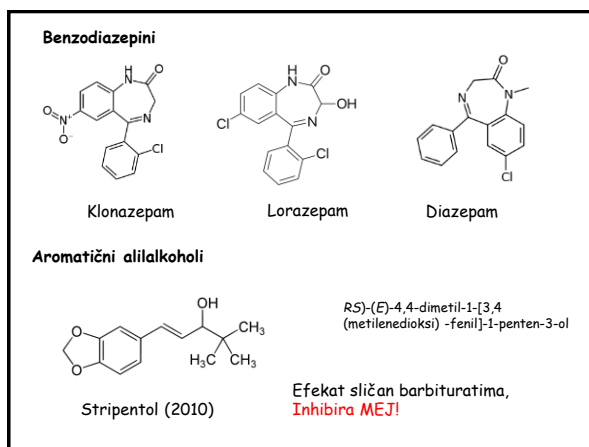
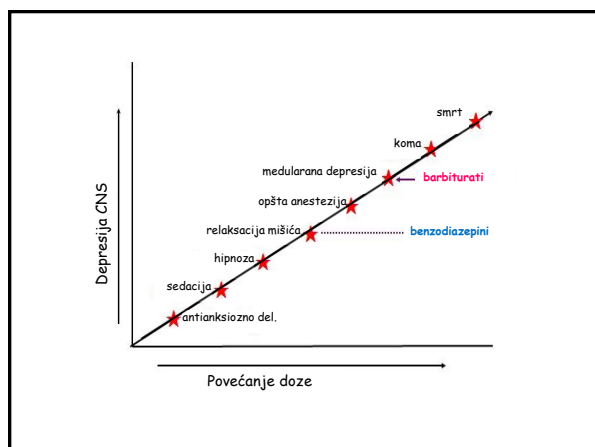
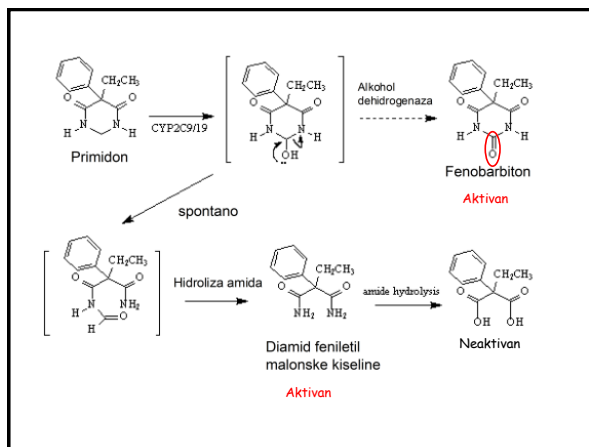
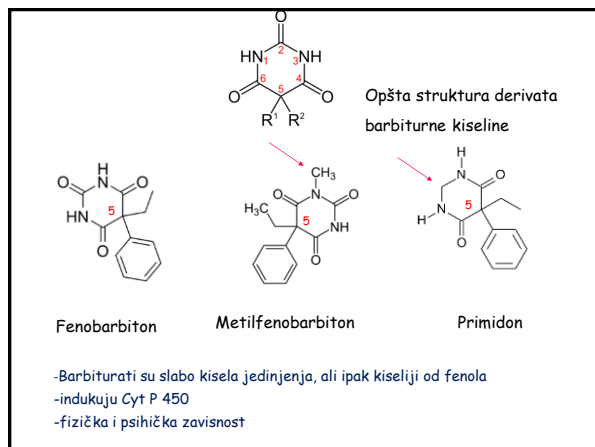
- ❖ Disupstituisani barbiturati
- ❖ Trisupstituisani barbiturati
- ❖ Tiobarbiturati (**uvek i samo disupstituisani**).

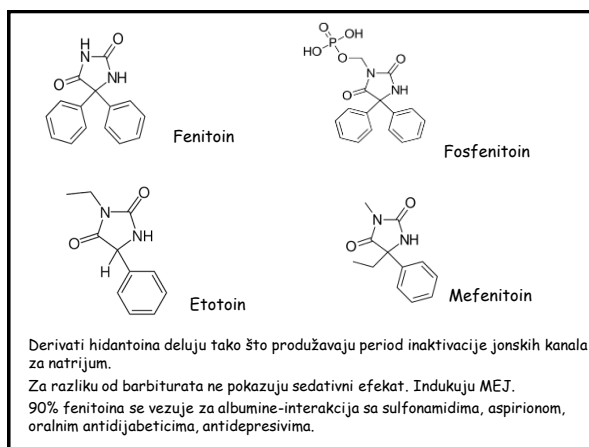
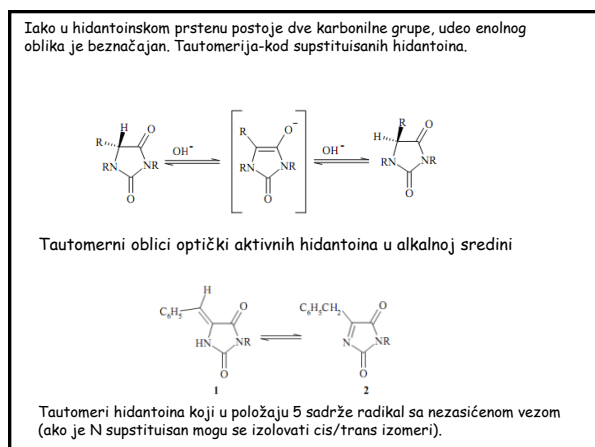
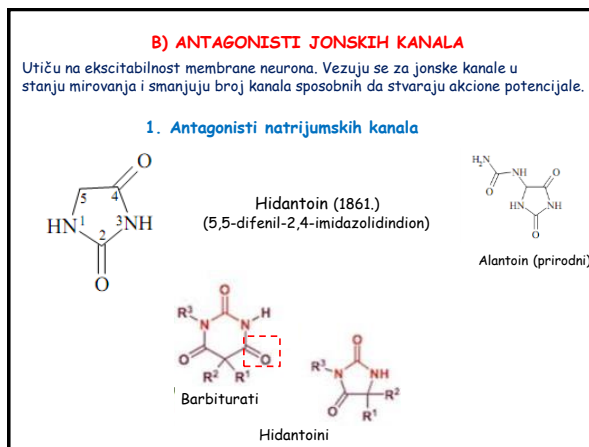
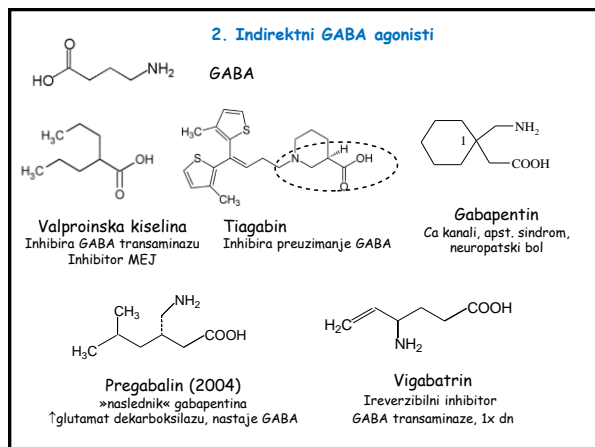
Prema dužini dejstva:

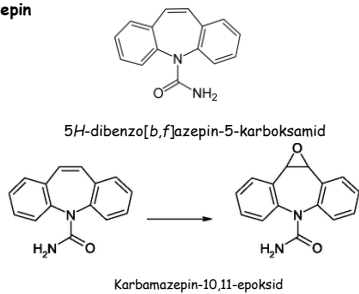
- ❖ Barbiturati sa **dugim dejstvom** (6 h); barbiton i fenobarbiton, 30% nepromenjeni
- ❖ Barbiturati sa **srednje dugim dejstvom** (3-6 h), 10-20%
- ❖ Barbiturati sa **kratkotrajnim dejstvom** (trisupstituisani) do 3 h, 5%
- ❖ **Tiobarbiturati** su sa ultrakratkim dejstvom (20-25 minuta)- opšti anestetici (narkotici).

Brzina prodiranja barbiturata u CNS zavisi od rastvorljivosti u lipidima, a to utiče i na dužinu trajanja dejstva.

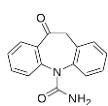
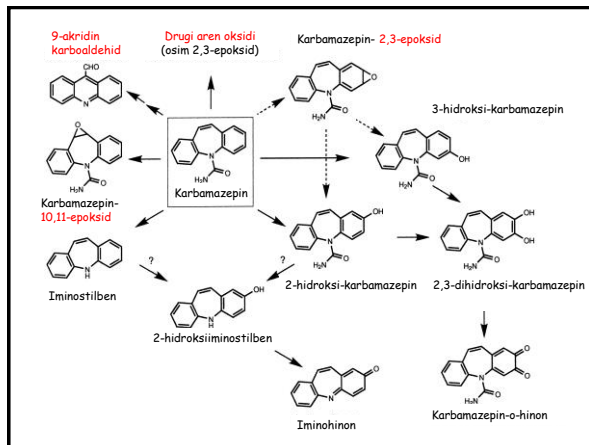




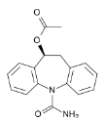


Karbamazepin

Psihotropno delovanje, derivat iminostilbena, farmakološki sličan fenitoinu, strukturno sličan TCA, indukuje MEJ.
Než. reakcije uključuju različite imunološke, kožne, hematološke i poremećaje bubrega i jetre-posledica formiranja hemijski reaktivnih metabolita.

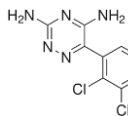


Okskarbamazepin

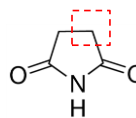


Eslikarbamazepina

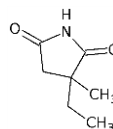
Izbegnut induktivni efekat na mikrozomalne enzime jetre. Metabolizmom nastaje nov 10-hidroksi...-aktivan met i nov hiralan centar, S aktivniji.

Lamotrigin

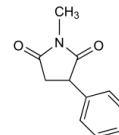
Deluje na voltažno-zavisne natrijumove kanale ali i sprečava oslobađanje glutamata i aspartata.
Može da se kombinuje sa inhibitorima i induktorima MEJ.
2003. godine odobren za lečenje bipolarnog poremećaja.

2. Antagonisti kalcijumskih kanala**Sukcinimidi**

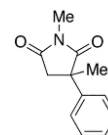
Izosterni analozi hidantoina kod kojih je je -NH- grupa zamenjena sa CH₂-



Etosuksimid



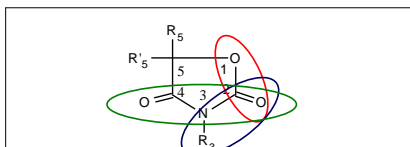
Fensuksimid



Metsuksimid

Lek izbora u za određene tipove epilepsije.
(RS)-3-etil-3-metil-pirolidin-2,5-dion

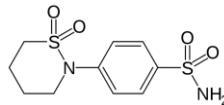
Oksazolidinioni



Naziv	R ₃	R ₅	R' ₅
Trimetadion	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Parametadion	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅

Než ef: aplastična anemija, fotofobija, hemeralopija. Kod pacijenata na koje ne deluju sukcinimidi ili valproinska kiselina.

C) INHIBITORI KARBOANHIDRAZE

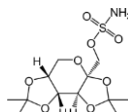


4-(tetrahydro-2H-1,2-tiazin-2-il)-benzensulfonamid-5,5-dioksid

Nema sedativni efekat.
Kontraindikovan kod bubrežne insuficijencije.

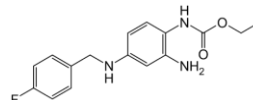
Sultiam

OSTALI ANTIKONVULZIVI

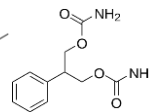


Topiramát (2011)

Višestruki meh. delovanja



Retigabin (2011); K kanali



Felbamát (1993)

Nepoznat meh. delovanja

Karakteristike tradicionalnih antiepileptika

Prednost

- Široka rasprostranjenost
- Poznata efikasnost
- Iskustvo u terapiji
- Mala cena

Nedostatak

- Indukuju (fenobarbiton, fenitoin, karbamazepin, primidon) ili inhibiraju (valproinska kiselina) hepatične enzime
- Pokazuju interakciju sa drugim lekovima (varfarin, oralni kontraceptivi, antagonisti Ca- kanala)

Noviji antiepileptici

Prednost

- Podjednako su efikasni kao i tradicionalni
- Manje izraženi neželjeni efekti
- Bolja podnošljivost
- Neznatan uticaj na metabolizam
- Manje izražene interakcija
- Manje izražena sedacija na CNS

Nedostatak

- Nisu jeftini

HIPNOTICI

Hipnotici-sedativi.

Za lečenje nesanice, skraćuju vreme ulaska u san i produžavaju vreme trajanja sna.

Nesanica (insomnia) je lakši duševni poremećaj.

Ali....

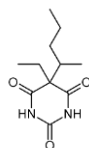
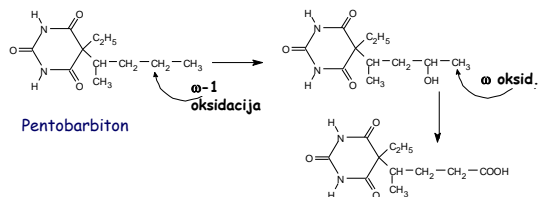
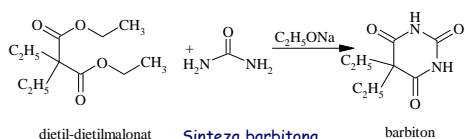
Lekovi koji lako **stvaraju zavisnost**.

Svi hipnotici menjaju fiziološki izgled sna jer skraćuju deo sna - skraćuje se tzv. REM faza sna.

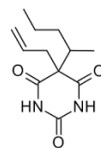
Hipnotici otklanjaju **simptom** a ne leče uzrok.

Barbirurati, benzodiazepini, piperidindioni, derivati hinazolina, ureidi, uretani, alkoholi, aldehidi...

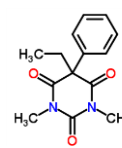
Barbiturati (ciklični ureidi)



Pentobarbital



Secobarbital



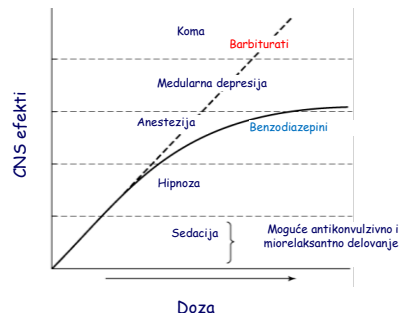
Fenobarbiton

Benzodiazepini

- ❖ Benzodiazepini su najvažniji hipnotici (*nitrazepam, lorazepam, flurazepam*).
- ❖ male doze benzodiazepina dovode do smirenja, veće doze prouzrokuju san.
- ❖ izazivaju i blagu relaksaciju skeletnih mišića.
- ❖ „Z“ lekovi

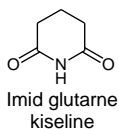
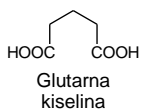
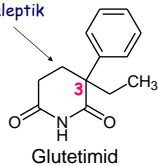
Prednosti u odnosu na barbiturate:

- Benzodiazepini nisu opšti depresori CNS-a, kao što su to barbiturati.
- ne indukuju mikrozomalne enzime u jetri, dovode do sna koji je najbližnji prirodnom snu, manje su toksični.
- značajno povišena doza posle postizanja hipnotičkog efekta ne prouzrokuje anesteziju i komu.



Derivati 2,6-piperidindiona

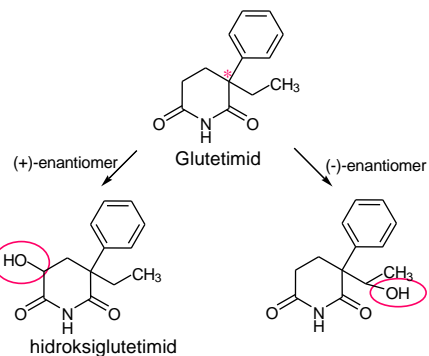
analeptik



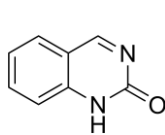
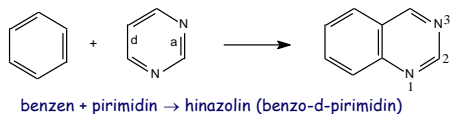
3-etil-3-fenil-2,6-piperidindion

Induktor MEJ, ako se daje zajedno sa kodeinom-stimuliše O-dealkilaciju kodeina!

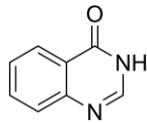
Slabiji hipnotici od derivata barbiturne kiseline, daju se u većim dozama.
Brzo metabolišu i izlučuju iz organizma i ne postoji opasnost od kumulacije.
Induktori mikrozomnih enzima.



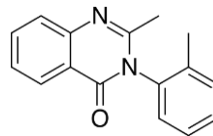
Derivati hinazolinona



2-hinazolinon

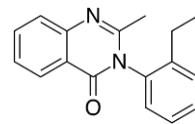


4-hinazolinon



Metakalon (1960)

3-(2-metilfenil)-2-metil-4(3H) hinazolinon

Sličan barbituratima
↑ Aktivnost GABA receptora

Etakalon

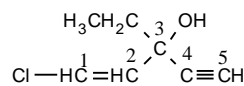
3-(2-etilfenil)-2-metil-4(3H) hinazolinon

Analog

Kod zavisnosti na barbiturate (supstitucija); relaksacija, pospanost, ali i euforija, afrodizijak (zloupotreba).

Alkoholi i aldehidi

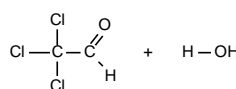
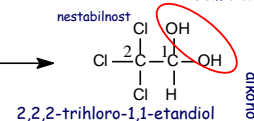
- ❖ Hipnotički efekat raste sa **povećanjem oksidacionog stupnja**: alkoholi < aldehidi < ketoni.
- ❖ Kod alkohola hipnotički efekat raste **od primarnih do tercijskih**, a opada sa povećanjem broja hidroksilnih grupa, zbog smanjenja rastvorljivosti u lipidima.
- ❖ U grupi alkohola, kao hipnotici, terapijski značaj imaju **tercijski alkoholi** kao i nezasićeni **halogeni derivati** tercijskih alkohola.
- ❖ Prisustvo nezasićenih veza i halogena potenciraju hipnotičke osobine. Praktični značaj ima samo ethlorvinol.



Ethlorvinol

Po dejstvu sličan barbituratima.
1-hloro-3-etil-1-penten-4-il-3-ol

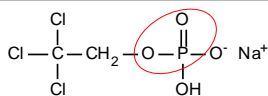
Hloralhidrat: Nastaje hidratacijom hlorala (trihloracet-aldehida)

Hloral (trihloroacetaldehida)
(1856 g.)

Hloralhidrat, caps.

Trihloreтанол, акт.
GIT

alkoholdehidrogenaza

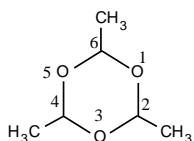


Esterifikacija trihloretanola fosfornom kiselinom i neutralizacija do monobaznog fosfata.

Delirium tremens

Triklofos-natrijum Ne iritira GIT

mononatrijumova so 2,2,2,-trihloroetanoldihidrogen-fosfata



Paraldehid

2,4,6-trimetil-1,3,5-trioksan

Paraldehid je ciklični trimer acetaldehida. Neprijatan i karakterističan miris Ograničava upotrebu u lečenju *delirium tremensa*.

- Antihistaminici prve generacije (difenhidramin)
- Neki TCA antidepresivi (Amitriptilin, Doksepin)
- Neki tetraciklični antidepresivi (Mianserin, Mirtazapin)
- Antipsihotici prve generacije (Hlorpromazin)
- Antipsihotici druge generacije (Klozapin, Olanzapin)
- Antiepileptici (Gabapentin, Pregabalin)
- Alfa adrenergički agonisti (Klonidin, Gvanfacin)

ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici-lekovi za lečenje psihoza.

Psihoza-težak duševni poremećaji: šizofrenija, manično-depresivna psihoza.

Šizofrenija-hronični poremećaj mišljenja i afekata, praćena je deluzijama (lažnim verovanjima), paranojom, slušnim i vidnim halucinacijama (**pozitivni simptomi**) i asocijalnost, „otupelost“ emocija (**negativni simptomi**).

Manija-odlikuje se euforijom, grandioznim idejama, precenjuju se sopstvene sposobnosti i mogućnosti.

Uzrok-pojačana aktivnost dopamina?

Mehanizam djelovanja antipsihotika je blokiranje dopaminskih, serotoninških, noradrenalinskih receptora u mozgu.

Iako se blokada receptora brzo postiže postoji terapijsko kašnjenje (ponekad i 6 meseci).

5 tipova dopaminskih receptora; D2 najznačajniji za psihoze;

- Blokadom dopaminskih receptora u **mezolimbikom području** - smanjuju se pozitivni simptomi shizofrenije;
- Blokada **mezokortikalnog puta** - povećava negativne simptome;
- Blokada **nigrostrijatnog puta** - ekstrapiramidni sindrom i tardivna diskinezija.

Antipsihotici su antagonisti:

- **Dopaminskih receptora** (D1, D2, D3); u mezolimbikom-antipsihotik; u nigrostrijatnom-ekstrapiramidni sindrom (ES)
- **Serotoninskih** (5HT1 i 5HT2)-smanjenje ES, povećanje telesne mase
- **Histaminskih**-sedacija
- α_1, α_2 smanjenje krvnog pritiska, refleksna tahikardija
- **M1, M2**-suva usta, retencija urina

Antipsihotici moгу da smanje pozitivne simptome psihoze za oko 7-14 dana; ne uspevaju da bitno smanje negativne simptome i kognitivnu disfunkciju.

Dugotrajna upotreba smanjuje rizik od recidiva.

Klasični (tipični) antipsihotici: hlorpromazin, haloperidol, flufenazin, tioridazin, flupentiksol, klopentiksol

(Než efekti: ekstrapiramidni sindrom)

Ekstrapiramidalni sindrom:

- Tardivna diskinezija (nevoljni pokreti)
- Parkinsonizam (tremor i ukočenost mišića)
- Akatizija (telesni nemir)



Noviji (atipični) antipsihotici: klozapin, risperidon, sertindol, kvetiapin i dr.

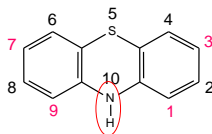
(Než efekti: povećanje telesne mase, dijabetes, metabolički sindrom)

Deluju na D2 i 5HT2A (za razliku od klasičnih).

Podela:

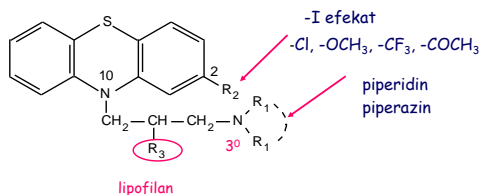
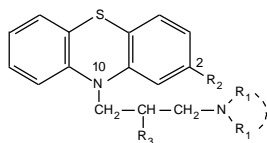
- ❖ derivati fenotiazina
- ❖ 1-azafenotiazina i tioksantena
- ❖ butirofenona i difenilbutana
- ❖ benzamida
- ❖ ostali triciklični atipični antipsihotici

❖ Derivati fenotiazina



Obeležavanje po IUPAC

Fotosenzitivan, lipofilan



Ako je 2C-atoma u nizu, primarni efekat je **antihistaminski**.

Než efekti-simptomi Parkinsonove bolesti.

3 klase fenotiazina:

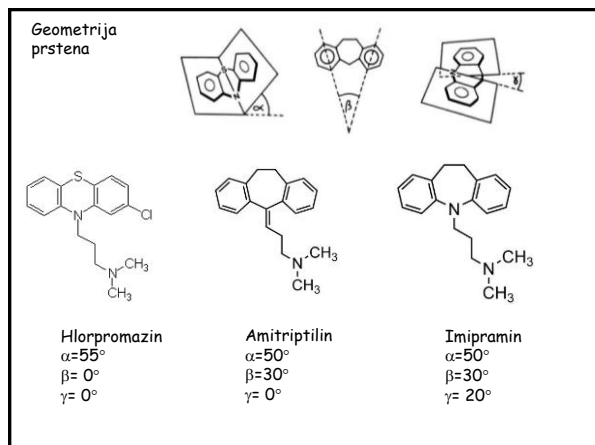
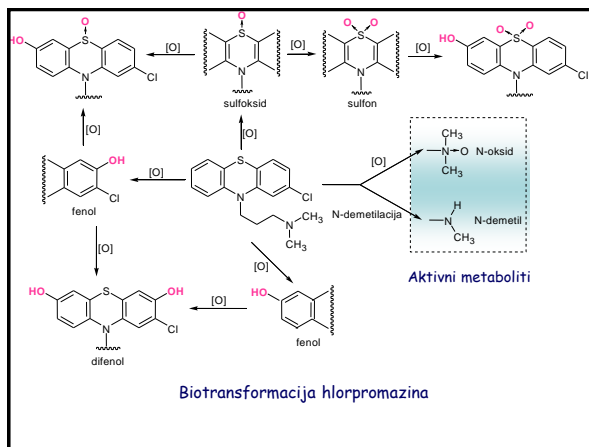
- N,N-dimetil (alifatični)
- Piperidina
- Piperazina

Fenotiazinski derivati alifatičnih amina

10

Antagonisti D2 receptora
U obliku soli

Naziv	X	R
Promazin	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Hlorpromazin	Cl	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Metopromazin	OCH_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Triflupromazin	CF_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Acepromazin	COCH_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Metotrimeprazin	OCH_3	$-\text{CH}_2-\underset{\text{H}_3\text{C}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$

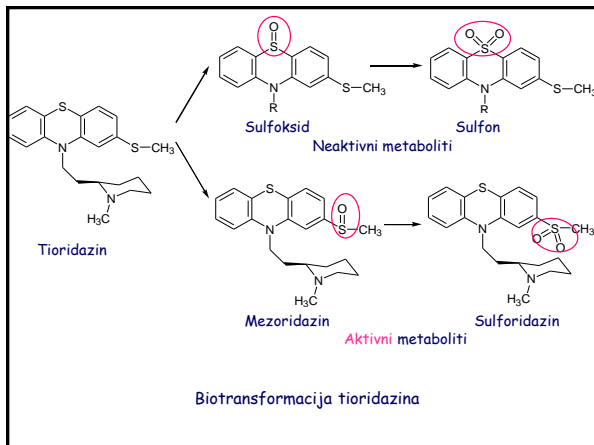


Fenotiazinski derivati piperidina

10

Soli maleati, mesilati.

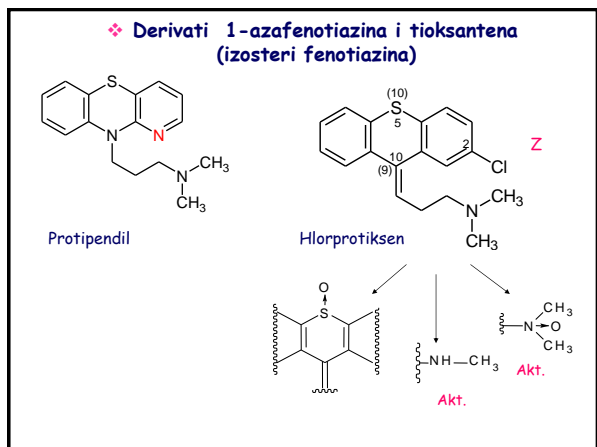
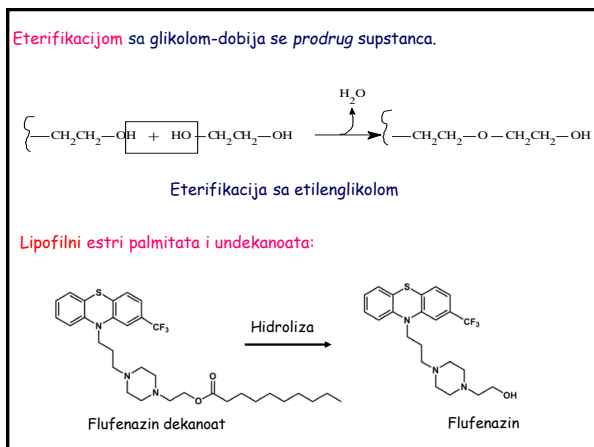
Naziv	X	R
Periciazin	C=N	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperidin})-\text{OH}$
Pipotiazin	$\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperidin})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
Tioridazin	S- CH_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{piperidin})-\text{H}_3\text{C}$



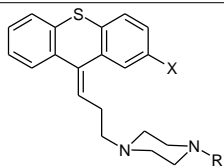
Fenotiazinski derivati piperazina

najefikasniji antipsihotici
dihloridi

Naziv	X	R
Perazin	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Prohlorperazin	-Cl	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Trifluoperazin	-CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Tiopropazin	-SO ₂ -N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂
Flufenazin 40x	-CF ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -CH ₂ CH ₂ OH
Pipotiazin	-SO ₂ -N(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -CH ₂ CH ₂ OH



Tioksantenski derivati piperazina

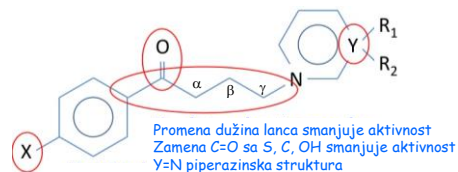


Naziv	X	R
Tiotiksen	$(SO_2)N(CH_3)_2$	CH_3
Klopentiksol	Cl	CH_2-CH_2OH
Flupentiksol	CF_3	CH_2-CH_2OH

dekanoati

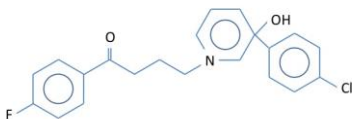
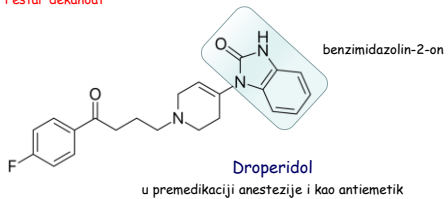
❖ Derivati butirofenona i difenilbutana

Farmakološki slični fenotiazinima, liposolubilni, bazni.

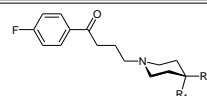
X-elektron donorska grupa
povećava aktivnostOpšta formula derivata butirofenona: butirofenon- γ -amin

Haloperidol

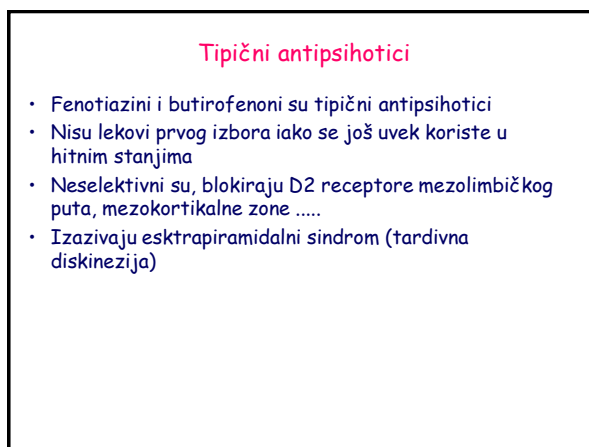
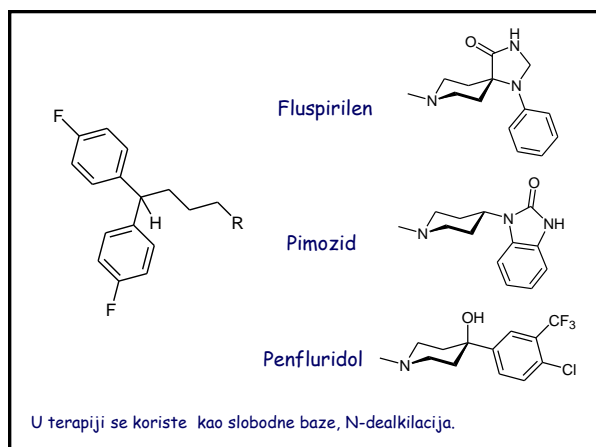
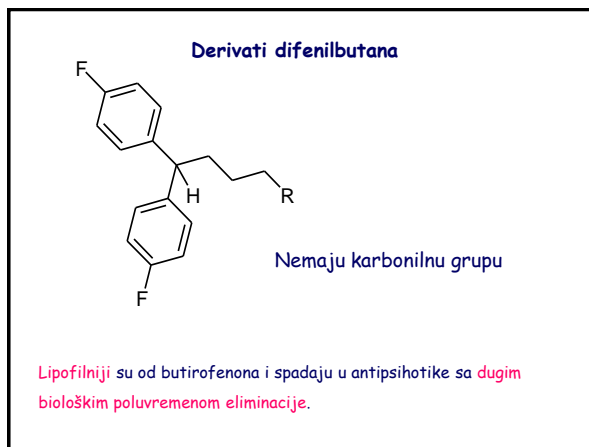
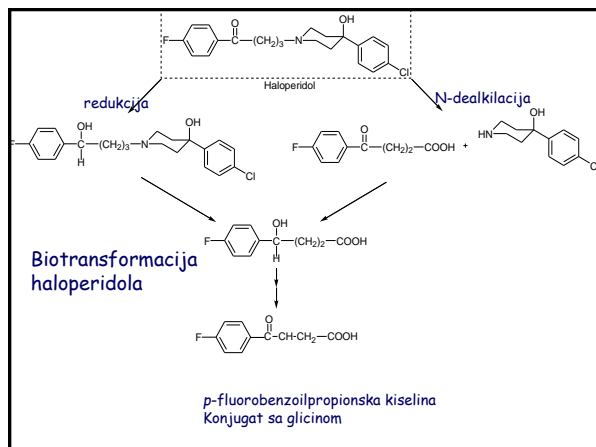
10 puta jači od promazina!

4[4-(p-hlorofenil)-4-hidroksi-piperidinil]-4'-fluorobutirofenon
Hidrohlorid i estar dekanolat

Analozi haloperidola



Naziv	R ₁	R ₂
Melperon	H	CH_3
Haloperidol	OH	
Bromperidol	OH	
Trifluperidol	OH	
Pipamperon		
Benperidol	H	



Poređenje dve klase lekova

• Fenotiazini

- Manje aktivni
- Izazivaju sedaciju
- Blokiraju D2 receptore
- Metabolizam je složen i spor
- Izazivaju ekstrapiramidalni sindrom

• Butirofenoni

- Aktivniji
- Ne izazivaju sedaciju
- Blokiraju D2 receptore
- Brži metabolizam
- Izazivaju ekstrapiramidalni sindrom

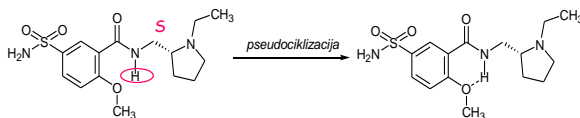
❖ Atipični antipsihotici

- Cilj-da smanje neželjene efekte tipičnih antipsihotika
- Selektivniji prema određenim D2 receptorima
- Manje izazivaju EPS
- Deluju i na serotoninergičke i adrenergičke puteve

Neželjeni efekti:

Hiperglikemija, porast telesne mase, hipertenzija, koronarne bolesti

❖ Derivati benzamida



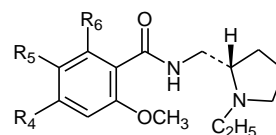
Sulpirid **amf** (D2, D3 receptori)

N-1-(etilpirolidin-2-ilmetil)-2-metoksi-5-sulfamoilbenzamid

pseudoplanarni konformer

ciklični derivat-vezuje se za dopaminske receptore

U nižim dozama sulpirid pokazuje antidepresivno i antiemetično delovanje, deluje protektivno na sluzokožu želuca i ima određenu ulogu u **terapiji želučanog i duodenalnog ulkusa**.



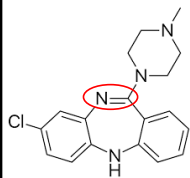
Naziv	R ₄	R ₅	R ₆
Sultoprid 5-etilsulfonil derivat sulpirida, bazon	H	SO ₂ C ₂ H ₅	H
Amisulprid	NH ₂	SO ₂ C ₂ H ₅	H
Remoksiprid	H	Br	OCH ₃



Agranulocitoza, kardiotoksičnost

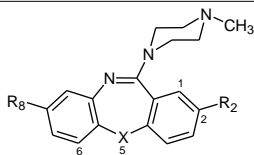
❖ Centralni sedmočlani ciklus sa dva heteroatoma

Derivati dibenzodiazepina i izostera



Klozapin

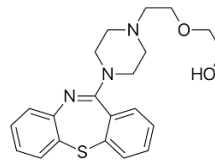
DA, α_1 , α_2 ,
5HT_{1A}, M, H₁



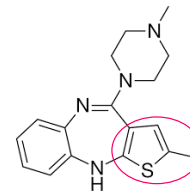
Naziv	X	R ₂	R ₆
Loksapin	O	Cl	H
Klotiapin	S	Cl	H
Metiapin	S	CH ₃	H

Vežu se za dopaminske i serotoninse receptore.

Pored antipsihotičkog imaju i anksiolitičko i antidepresivno dejstvo.



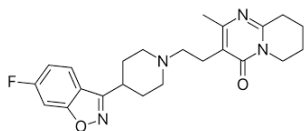
Kvetiapin (D₂, 5HT₂)
Nema supstituent na Ar



Olanzapin

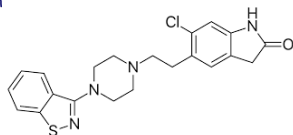
Ne izaziva simptome Parkinsonove bolesti !

Derivati delimično hidriranih heterociklusa



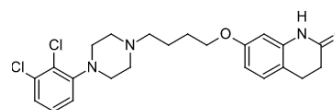
Risperidon

benzizoksazol
D₂, 5HT_{2A}, H₁,
adrenergički



Ziprazidon

D₂, 5HT_{2A}, H₁, α_1



Aripiprazol (hinolinon)

7-[4-[4-(2,3-dihlorfenil)-1-piperazinil]butoksi]-3,4-dihidro-2(1H)-hinolinon

Li (litijum-karbonat, litijum-citrat)-inhibira oslobađanje neurotransmitera u sinapsi, smanjuje osetljivost postsinaptičkih receptora.