

- 2b) metabolisatie van Farmaca die oraal worden toegediend tijdens de (eerste) passage door maagdarmlkanaal en/of lever  $\Rightarrow$  First-pass effect.
- 2c) FB = fractie van het farmacon die in een voor absorptie geschikte vorm (opgeloste vorm) uit een toedieningsvorm uitkomt.
- 1b) lipofiele ongeladen stoffen met weinig polaire oppervlak kunnen membraan goed passeren en dus goed geabsorbeerd worden en daardoor beter over het lichaam verdeeld worden.

## OPGAVEN HERTENTAMEN BLOK 1.4 (FA-261) 'GENEESMIDDEL EN PATIENT'

24 augustus 2004

9.00 - 12.00 u

- schrijf op ieder blad uw naam en nummer collegekaart
- toegestane hulpmiddelen: rekenmachine en tentamenbijlage vandaag uitgereikt
- de te behalen punten staan vermeld achter elke vraag
- geef bij elk antwoord een korte en bondige uitleg

### Vraag 1

- a. Zijn in geval van brotizolam de absorptie-eigenschappen in overeenstemming met de fysisch-chemische molecuul-eigenschappen? (8ptn)  
ja - snelle absorptie, base boven pH 5,3 neutrale vorm, relatief hoge log P
- b. Waarom moeten deze stoffen zo lipofiel zijn? Geef een korte toelichting. (8ptn)  
werking in CNS (centraal Nervous system), passage BB, alleen voor lipofiele ongeladen stoffen met weinig polaire opp. en hoge lipofiliteit om membraan te kunnen passeren.
- c. Benzodiazepinen gaan over in de moedermelk (zie informatietekst). Beschrijf in het kort 'de reis' die ze moeten ondernemen om in de moedermelk terecht te komen na orale inname. Lang niet alle farmaca die oraal worden toegediend komen in de moedermelk terecht. Waarom benzodiazepinen wel? (9ptn)  
oplossen (FB), absorptie, bloed (PK-Pharmacokinetiek), membraan passage

### Vraag 2

- a. Hoe groot is de absolute biologische beschikbaarheid van clorazepinezuur na orale toediening? Beargumenteer je antwoord. (5ptn)  
0%  $\rightarrow$  er komt nagenoeg niets in de bloedbaan terecht.
- b. Wat verstaat men onder het first-pass effect? Is clorazepinezuur daaraan onderhevig? (10ptn) ja, niet alleen omzetting in de lever, ook omzetting in maagwand behoort tot first-pass effect.
- c. Geef een correcte omschrijving van het begrip farmaceutische beschikbaarheid (FB). Verwacht je dat de FB in geval van een orale toediening van clorazepinezuur groot is? Waarom wordt in dit verband gebruik gemaakt van de di-K-zoutvorm? (10ptn) opname vanuit maag is essentieel. gezien snelle absorptie moet er sprake zijn van een

### Vraag 3

snelle en grote FB en de zoutvorm kan dat bevorderen door een betere oplosbaarheid.

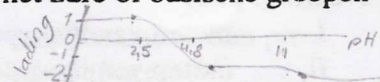
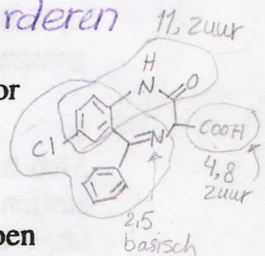
Naast de gegeven pKa's wordt voor clorazepinezuur nog een pKa van ongeveer 11 voor een zure groep gegeven.

- a. Neem de structuur van clorazepine over en geef er duidelijk in aan bij welke groepen de drie pKa waarden horen. Geef ook aan of het zure of basische groepen betreft. (5ptn)

- b. Teken de lading van het chlorazepinezuur als functie van de pH. Maak een schets met op de X-as de pH van 0 tot 14 (1 cm/pH eenheid). (10ptn)

- c. Geef commentaar op de informatie uit de tekst: "Er is na orale toediening vrijwel geen onveranderd clorazepinezuur in het bloed aantoonbaar". Wat zouden oorzaken hiervoor kunnen zijn? (5ptn)

1. Alles wordt omgezet in nordazepam 2. voor zover niet omgezet uitgescheiden via ~~faeces~~ faeces omdat de piek nordazepam snel bereikt wordt 1 waarschijnlijker  $\rightarrow$  ontlasting





Cl (klaring) = het volume bloed of plasma dat per tijdseenheid volledig wordt gezuiverd (geklaard) van een bepaalde stof.

d. Op welke vorm van het clorazepinezuur molecuul heeft de gegeven  $\text{pH}$  <sup>?</sup>  $\log P$  betrekking? Zal het een experimentele of berekende waarde betreffen? Motiveer je antwoord. (5ptn)

*log P heeft altijd op neutrale vorm betrekking anders log D. Uit b blijkt dat er geen pH gebied is waar nagenoeg alleen de neutrale vorm voorkomt, dus waarde waarschijnlijk berekend.*

Volgens de tekst bedraagt de plasma-eiwitbinding van desmethyldiazepam (gevormd uit clorazepinezuur) 95-98%.

*hydrofobe binding belangrijker vanwege de hoge lipofiliteit.*

a. Geef een overzichtje van de typen interactiekrachten die bijdragen aan eiwitbinding. Welke is voor desmethyldiazepam de belangrijkste? (10ptn)

*H-bruggen, elektrostatische interacties, hydrofobe binding en v.d. Waals interacties.*

b. Bereken of de mate van plasma-eiwitbinding invloed heeft op de volgende parameters:

Ja 1. het verdelingsvolume  $\Rightarrow V_d = \frac{A_{\text{tot}}}{[A]_{\text{plasma}}} = \frac{\text{hoeveelheid farmacaon in het lichaam}}{\text{Concentratie in bloed of plasma}}$

Nee 2. het first-pass effect

Nee 3. de klaring. (9ptn)  $k_e = \frac{Cl}{V_d}$   $Cl = k_e \times V_d$

Ja 4. hoeveelheid stof die per tijdseenheid wordt geelimineerd.

Volgens de informatie werken benzodiazepines voornamelijk op het GABA-erge systeem en doen ze de affiniteit van GABA voor zijn receptor toenemen.

*de geneigdheid om verbindingen te vormen*

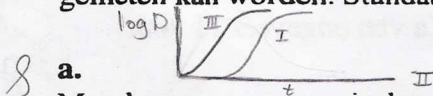
*eiwitten waaraan een specifiek molecuul kan binden.*

c. Beschrijf een mechanisme hoe een benzodiazepine de affiniteit voor GABA beïnvloedt. Maak eventueel gebruik van een schematische tekeningetje om je standpunt toe te lichten. (6ptn)

### Vraag 5

Het werkingsmechanisme van brotizolam berust op het aangrijpen op benzodiazepine bindingsplaatsen nabij GABA-receptoren in de hersenen. Door binding van benzodiazepinen aan deze plaatsen, neemt de affiniteit van de lichaamseigen stof GABA voor de GABA-receptor toe. Binding van GABA aan de receptor zorgt voor opening van de chloridekanalen, waardoor hyperpolarisatie van de celmembraan en vervolgens remming van de neuronen optreedt.

Om de werking van brotizolam te testen, worden hersencellen (neuronen) geïsoleerd uit een proefdier. Bekend is dat deze cellen de GABA-receptor bevatten. Men heeft een opstelling gemaakt, waarin hyperpolarisatie van de celmembraan van de hersencellen gemeten kan worden. Standaard zit er geen GABA in deze opstelling.



a. Men brengt neuronen in bovenvermelde opstelling. Na het toevoegen van verschillende stoffen meet men de mate van hyperpolarisatie. De volgende experimenten worden uitgevoerd: (9ptn)

I. meten van hyperpolarisatie na toediening van GABA

II. meten van hyperpolarisatie na toediening van brotizolam

III. meten van hyperpolarisatie na toediening van GABA + brotizolam

Schets in 1 figuur de log-dosis effect curves zoals die verkregen worden na uitvoering van experiment I, II en III. Geef duidelijk aan welke curve bij welk experiment hoort.

De experimenten worden herhaald, maar dan in de aanwezigheid van flumazenil. De werking van flumazenil staat vermeld in de geneesmiddel-informatie bij 'toxicologie', het heeft bijgaande structuur.





b.

Schets in de figuur van vraag a de curves die nu verkregen worden. Geef duidelijk aan welke curve waarbij hoort b.v. door met bI, bII en bIII te merken. (6ptn)

c.

→ is gelijk aan  $-\log EC_{50}$

Laat zien hoe de pD2 waarde kan worden bepaald en verklaar de grootte van deze parameter zowel in aan- als afwezigheid van flumazenil. (10ptn)

### Vraag 6

a. Verklaar waarom brotizolam vrijwel niet onveranderd via de nieren wordt uitgescheiden. (10ptn) *Brotizolam heeft een hoge log P waarde. De stof is dus lipofiel, hetgeen een hoge plasma eiwit binding tot gevolg heeft. Dit resulteert in een slechte directe uitscheiding via nier. Brotizolam zal dus eerst via de lever omgezet (gemetaboliseerd) moeten worden in meer hydrofiel metabolieten om via de nier te kunnen worden uitgescheiden.*

b. Clorazepinezuur wordt na orale toediening als zodanig niet opgenomen. Toch staat in de geneesmiddelinformatie vermeld dat de dosering moet worden aangepast bij een nierfunctiestoornis. Verklaar dit. (10ptn) *zoals vermeld in de tekst is clorazepinezuur niet aanwezig in het plasma na orale toediening. Clorazepinezuur wordt echter omgezet in de actieve metaboliet desmethyldiazepam. Desmethyldiazepam zal vervolgens via lever en nieren worden uitgescheiden. Blijkbaar wordt een klinisch relevant deel onveranderd via de nieren uitgescheiden, omdat een doseringsaanpassing nodig is bij een nierfunctiestoornis.*

Vraag 7 wordt een klinisch relevant deel onveranderd via de nieren uitgescheiden, omdat een doseringsaanpassing nodig is bij een nierfunctiestoornis. Clorazepinezuur wordt gebruikt ter kalmering voor endoscopisch onderzoek. Hiervoor wordt een eenmalige intraveneuze bolusinjectie gegeven. De farmacokinetiek van clorazepinezuur kan beschreven worden met een 1-compartment model.

a. Een vrouw van 65 kg moet een endoscopisch onderzoek ondergaan. Volgens de geneesmiddeltekst is de eliminatiehalfwaardetijd van clorazepinezuur bij parenterale toediening 2,5 uur. Bereken de totale klaring van clorazepinezuur bij deze vrouw in L/uur. (10ptn)  *$V_d = 1,4 \text{ L/kg}$   $\frac{1,4 \text{ L}}{1 \text{ kg}} = \frac{x}{65 \text{ kg}}$   $x = 91 \text{ L}$  dus  $V_d = 91 \text{ L}$*

$V_d = 91 \text{ L}$   
 $t_{1/2} = 2,5 \text{ uur}$   
 $t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e}$   
 $k_e = \frac{0,693}{2,5} = 0,2772 \text{ uur}^{-1}$   
 $k_e = \frac{Cl}{V_d}$   
 $Cl_{tot} = k_e \times V_d = 0,2772 \times 91 = 25,2252 \text{ L/uur} \approx 25,23 \text{ L/uur}$

b. Bereken de lever- en nierklaring bij deze vrouw in L/uur en verklaar de gevonden waarden. (5ptn)  *$Cl_{tot} = 25,23 \text{ L/uur}$   $Cl_{renaal} = 0,21 \text{ ml/min/kg}$   $\frac{0,21 \times 10^{-3} \text{ L}}{60 \text{ uur}} \times 65 = 0,819 \text{ L/uur} \approx 0,82 \text{ L/uur}$*

$Cl_{tot} = Cl_{renaal} + Cl_{lever}$   
 $Cl_{lever} = Cl_{tot} - Cl_{renaal} = 25,23 - 0,82 = 24,4 \text{ l/uur}$

c. Bereken de concentratie clorazepinezuur 2 uur na eenmalige toediening van 40 mg bij deze vrouw. (5ptn)  *$V_d = \frac{A}{C} = \frac{D}{C_0}$   $C_0 = \frac{D}{V_d} = \frac{40 \text{ mg}}{91 \text{ L}} = 0,44 \text{ mg/L}$*

*Intraveneuze bolus-toediening*  $\Rightarrow C_t = C_0 \times e^{(-k_e \times t)} = 0,44 \times e^{(-0,2772 \times 2)} = 0,26 \text{ mg/L}$

d. Op dezelfde dag ondergaat ook een andere vrouw een endoscopisch onderzoek. Deze vrouw is bekend met een ernstige leveraandoening. Ook deze vrouw wordt behandeld met 40 mg clorazepinezuur. Schets in één figuur de log-plasmaconcentratie - tijdcurves van clorazepinezuur bij deze vrouw en de vrouw uit opgave a. Verklaar het verloop van deze curves. (10ptn)

### Vraag 8

a. Welke van de twee benzodiazepines (clorazepinezuur en brotizolam) is een prodrug? Wat zou in dit geval het voordeel zijn van een prodrug? (5ptn)

b) Normaliter werkt de i.m. toedieningsvorm van een geneesmiddel sneller dan de orale vorm. Geldt dit ook voor clorazepinezuur? Geef een korte redentatie. (5ptn) *intramusculair = toediening in de spier*

c) Waarom neemt bij ouderen de eliminatiehalfwaardetijd van brotizolam toe? (10ptn)

d) In het Kompas staat dat voor brotizolam ernstige lever insufficientie een contra-indicatie is, nierfunctiestoornissen zijn dat niet. Kunt u dit verklaren? (5ptn) *onvoldoende werking*

\* prodrug = een "nog niet actieve vorm" van een geneesmiddel dat na inname door het lichaam in de actieve vorm wordt omgezet. Dit wordt bv. gedaan om orale inname mogelijk te maken.



## BENZODIAZEPINEN

### *Algemene opmerkingen:*

Benzodiazepinen hebben hypnosedatieve, anxiolytische, anticonvulsieve en spierrelaxerende eigenschappen.

Benzodiazepinen kunnen worden onderverdeeld in middelen met een korte, een middellange en een lange halfwaardetijd.

Middelen met een korte halfwaardetijd (< 6 uur) zijn brotizolam, midazolam en triazolam. Middelen met een middellange halfwaardetijd (ong. 6-12 uur) zijn loprazolam, lormetazepam, oxazepam en temazepam. Middelen met een lange halfwaardetijd (> 12 uur incl. actieve metaboliëten) zijn alprazolam, bromazepam, chloordiazepoxide, clobazam, clorazepinezuur, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, ketazolam, lorazepam, nordazepam, medazepam, nitrazepam en prazepam.

### *Toepassing:*

Kortdurende slaapstoornissen (< 3 weken) en langer durende slaapstoornissen (> 3 weken) als gevolg van bijvoorbeeld restless legs en myoclonus nocturna. Symptomatische behandeling van angst en spanning, paniekkstoornis, spierspasmen, als adjuvans bij epilepsie, status epilepticus en koortsconvulsies bij kinderen, als premedicatie, als adjuvans bij acute alcoholonthoudingsverschijnselen, als sedativum bij endoscopisch onderzoek en op een "intensive care"-afdeling. Als sedativum in combinatie met andere psychofarmaca bij psychosen en stemmingsstoornissen, als adjuvans bij psychomotorische agitatie, premenstrueel syndroom en anticipatoir braken bij oncolytica.

**Contra-indicaties:** → is een reden of omstandigheid om een bepaalde geneesmiddel niet toe te passen.  
Overgevoeligheid, myasthenia gravis, ernstige leverfunctiestoornissen.  
Voorzichtigheid is geboden bij ernstige respiratoire insufficiëntie, bij het slaap-apneusyndroom en bij deelnemers aan het gemotoriseerde verkeer.

### *Bijwerkingen:*

Sedatie overdag - ook wel hang-over genoemd - komt vaak voor en bestaat meestal uit sufheid, slapengheid en verminderde intellectuele en motore prestaties. Sedatie treedt vaker of sterker op bij hoge dosering, bij benzodiazepinen met een lange werkingsduur en bij langere behandelingsduur (cumulatie).

Enige tolerantie voor sedatie treedt op na ong. 5 dagen. Spierzwakte, ataxie, hoofdpijn, duizeligheid, dubbelzien, afvlakking van emoties en moeheid kunnen in het begin van de therapie optreden, maar verdwijnen meestal na herhaalde toediening.

Anterograde amnesie kan voorkomen. De amnesie begint meestal enkele uren na inname, kan zich over enkele uren tot een dag uitstrekken en



neemt mogelijk na herhaalde toediening af. De kans op het optreden van de amnesie neemt af bij een ononderbroken slaap van 7-8 uur.

Anterograde amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag. Flunitrazepam, lorazepam, midazolam en triazolam veroorzaken mogelijk eerder anterograde amnesie; het is niet bekend in hoeverre de vetoplosbaarheid of werkingsduur hierin een rol spelen.

Paradoxe reacties, zoals rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressie, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties en psychosen kunnen voorkomen. De incidentie is ong. 1%; het komt vaker voor bij ouderen en kinderen en meestal bij hoge doseringen.

Psychische en lichamelijke afhankelijkheid kunnen voorkomen; de kans hierop stijgt bij toenemende doses en duur van de behandeling. Onthoudingsverschijnselen bij abrupt staken zijn angst, prikkelbaarheid, rusteloosheid, verwardheid, hoofdpijn, spierpijn, tremor, transpireren, slaapstoomis, verminderde eetlust en hartkloppingen. In ernstige gevallen kunnen ook overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, verhoogde gehoorscherpthe, depersonalisatie, verlies van realiteitsgevoel, doof gevoel en tinteling in de extremiteiten, hallucinaties, delirium en convulsies voorkomen.

Het is niet bewezen dat lichamelijke afhankelijkheid meer voorkomt bij benzodiazepinen met een korte halfwaardetijd.

"Rebound"-effecten kunnen optreden na het staken van de therapie: de oorspronkelijke klachten keren terug, meestal in versterkte mate.

"Rebound"-slapeloosheid uit zich voornamelijk in bemoeilijkt inslapen en veel waakperiodes. Bij "rebound"-REM-slaap wordt de onderdrukte REM-slaap ingehaald, hetgeen een nachtmerrie-achtig effect kan geven. "Rebound"-effecten treden waarschijnlijk vaker op naarmate de dosering hoger is. Het is voornamelijk gerapporteerd bij middelen met een korte halfwaardetijd, maar het kan eveneens bij middelen met een lange halfwaardetijd optreden.

Een latent aanwezige depressie kan manifest worden. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen kan encefalopathie ontstaan.

Verder zijn gemeld gastroïntestinale stoornissen, toename en afname van de eetlust, droge mond, toegenomen speekselvloed, nystagmus, hypotensie, unneretentie en urine-incontinentie, menstruatiestoornissen, veranderingen in libido, huidreacties en fotosensibiliteit.

Benzodiazepinen kunnen de gevoeligheid van het ademcentrum voor CO<sub>2</sub> verlagen en daardoor bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie (vooral 's nachts) ademhalingsdepressie en een verminderde zuurstofspanning geven.

Bij de verergering van het slaapapneusyndroom spelen waarschijnlijk zowel de verminderde gevoeligheid van het ademcentrum voor CO<sub>2</sub> als verslapping van de ademhalingspijpen een rol. Een lagere dosering wordt aanbevolen.

Parenterale toediening kan apneu, hypotensie, bradycardie of hartstilstand veroorzaken, voornamelijk bij ouderen en bij ernstig zieke patiënten.

Verergering van ademhalings- en sliktstoornissen bij patiënten met myasthenia gravis is waargenomen na intraveneuze toediening. Het is niet bewezen dat dit ook bij oraal gebruik optreedt.

*"Rebound"-effecten, afhankelijkheid en recidief:* Ongewenste effecten die kunnen optreden bij het stoppen met benzodiazepinen zijn te onderscheiden in "rebound"-effecten, onthoudingsverschijnselen als gevolg van lichamelijke afhankelijkheid en recidief van de oorspronkelijke aandoening.

Een recidief van de oorspronkelijke aandoening treedt in het algemeen enige weken na staken van het benzodiazepine geleidelijk op en is niet van voorbijgaande aard; "rebound"- en onthoudingsverschijnselen manifesteren zich ongeveer binnen een week na staken en zijn wel van voorbijgaande aard.

De "rebound"- en onthoudingsverschijnselen zijn moeilijk van elkaar te onderscheiden. Lichamelijke afhankelijkheid ontstaat echter pas na maanden behandeling, terwijl het "rebound"-fenomeen ook na één week of zelfs binnen één nacht kan optreden. De "rebound"-verschijnselen duren meestal enkele dagen.

De onthoudingsverschijnselen treden bij abrupt staken op na 2-3 dagen (bij benzodiazepinen met een korte halfwaardetijd) tot 7-10 dagen (bij benzodiazepinen met een lange halfwaardetijd) en nemen na enkele weken weer af.

Bij afbouwen is de kans op en de ernst van de onthoudingsverschijnselen geringer dan bij abrupt staken. Onthoudingsverschijnselen treden dan vooral op bij het uitsluipen van het laatste kwart van de dosis of na definitief stoppen.

Onthoudingsverschijnselen kunnen ook optreden bij het overstappen van een langwerkend naar een kortwerkend benzodiazepine.

Psychische afhankelijkheid kan optreden, maar is moeilijk te onderscheiden van angst voor de terugkeer van de oorspronkelijke klachten.

*Interacties:*

Gelijktijdig gebruik met alcohol en andere centraal- depressieve stoffen versterkt het centraal-depressieve effect.

*Zwangerschap en lactatie:*

Dysmorphieën zijn waargenomen bij meer dan 10 prescripties gedurende de zwangerschap in combinatie met alcoholisme. Chronisch gebruik van benzodiazepinen in de tweede helft van de zwangerschap kan leiden tot onthoudingsverschijnselen bij de neonat. Toediening van benzodiazepinen tot vlak voor of in hoge doses tijdens de bevalling kan het "floppy infant syndrome" veroorzaken; verschijnselen hiervan zijn hypotonie, hyporeflexie, verminderde zugreflex, ademhalingsdepressie, asfyxie en hypothermie. De verschijnselen treden direct na de geboorte op en kunnen enkele dagen aanhouden. Benzodiazepinen gaan over in de moedermelk. Zuigelingen metaboliseren benzodiazepinen langzamer dan volwassenen zodat cumulatie kan optreden, voornamelijk bij de middelen met een lange halfwaardetijd. Bij chronisch gebruik van benzodiazepinen wordt het geven van borstvoeding ontraden.

*Kinetiek:*

Benzodiazepinen worden geëlimineerd via glucuronidering of via het oxidatieve metabolisme.

In het eerste geval worden geen actieve metabolieten gevormd, maar wordt de stof direct geïnactiveerd door conjugatie aan glucuronzuur. Directe conjugatie vindt plaats bij lorazepam, lormetazepam, nitrazepam, oxazepam en temazepam. Bij eliminatie via het oxidatieve metabolisme worden actieve metabolieten gevormd, die vervolgens door conjugatie aan glucuronzuur worden geïnactiveerd. De metaboliet van midazolam is na conjugatie nog wel farmacologisch actief; het is niet bekend in hoeverre dit ook voor andere benzodiazepinen geldt.

Bij dagelijkse toediening gaan middelen met een lange halfwaardetijd cumuleren, waarbij het risico aanwezig is dat in de loop van dagen of weken overmatige sedatie, ataxie en dergelijke gaan optreden. Hierbij is eveneens de halfwaardetijd van de actieve metabolieten van belang; deze is vaak langer dan die van de oorspronkelijke stof.

De optimale farmacokinetische eigenschappen voor een slaapmiddel zijn een snelle intrede van de werking (ong. 1 uur) en een werkingsduur van 6-8 uur. Bij een kortere werkingsduur kan in de tweede helft van de nacht "rebound"-REM-slaap of "rebound"-slapeloosheid optreden. Benzodiazepinen met een langere werkingsduur geven ongewenste sedatie overdag.

Bij toepassing als anxiolyticum of anti-epilepticum voor onderhoudsbehandeling is een gelijkmatige spiegel gewenst. Middelen met een lange halfwaardetijd hebben daarom de voorkeur.

*Bijzonderheden:*

De werking als slaapmiddel berust op het verkorten van de slaaptijd, het bevorderen van het doorslapen en verlenging van de totale slaaptijd. Het anxiolytisch en spierrelaxerend effect draagt bij aan de werking als slaapmiddel. Tolerantie voor het hypnotisch effect treedt op na één tot enkele weken. Benzodiazepinen zijn maximaal twee weken geïndiceerd als slaapmiddel. Langer gebruik is niet rationeel omdat het hypnotisch effect afneemt en omdat bij langdurig gebruik de kans op afhankelijkheid gaat toenemen.

Tolerantie voor anxiolyse treedt waarschijnlijk in mindere mate en minder snel op dan voor hypnosedatie. Bij gebruik als anxiolyticum zijn benzodiazepinen maximaal 2 maanden geïndiceerd. Het is niet bewezen dat deze middelen bij gebruik langer dan 4 maanden nog een anxiolytisch effect hebben.

Bij paniekstoornis zijn voornamelijk clonazepam en alprazolam effectief. De duur tot de intrede van het effect is korter dan bij antidepressiva. Na ong. 8 weken is dit verschil verdwenen en lijken de middelen even effectief te zijn.

Bij het alcoholonttrekkingsyndroom kunnen benzodiazepinen symptomen zoals agitatie en tremor verminderen en mogelijk ook ernstiger symptomen zoals hallucinaties en delirium voorkomen of verminderen. Bij alcoholisten moet men rekening houden met mogelijke



## 1.25 Tranquilizers

Tranquilizers are psychoactive compounds which do not have an antipsychotic effect, but:

- are *sedating*,
- eliminate *anxiety and tension*,
- produce a *state of evenness*, and
- should not interfere with *performance and thought process*.

Most tranquilizers also act as:

- anticonvulsants* and
- muscle relaxants*.

Tranquilizers differ from sedatives such as barbiturates in low doses in that they exhibit a different dose-response curve for the central sedative effects. *Sedatives* have a *steep dose-response curve*, e.g., sedation is rapidly converted into a hypnotic or narcotic effect. Tranquilizers show much flatter dose-response curves.

The *ideal* tranquilizer has only relaxing and anxiolytic effects without any hypnotic, ataxic, or speech impairment effects over a broad dose range. However, this ideal compound is *not yet available*; therefore, minor tranquilizers are usually sedative hypnotics.

This group of drugs has enjoyed an extraordinary development in recent years which may be due in part to an increased overall stress level in our society. Tranquilizers are not only the most frequently used psychoactive drugs, but some of the most frequently used drug products overall. The high numbers of users also reflect the intrinsic dangers of tranquilizer use. Many patients become dependent on these drugs, especially when they are used to solve common problems of everyday life. Additionally, some fluctuations in mood with joy and sadness is normal



and indeed necessary for functioning as an adult. The tranquilizers often produce ataraxia which may cause indifference and failure to assume responsibility, along with the desired calming effect. Although tranquilizers are very valuable when used properly, they are equally dangerous if not used judiciously.

**Profile of action.** The *qualitative* effects of most tranquilizers are *similar*, particularly for the largest group, the benzodiazepines. The different benzodiazepines have various potencies and pharmacokinetics but their profile of action is the same. The dose is the primary factor that determines which effect dominates.

**Site and mechanism of action.** In their usual dose, tranquilizers act mainly on the *limbic system* and the *reticular activating system*. They reduce the number of impulses in these areas and decrease the mentally-induced stimulation of autonomic neurons by *uncoupling psychic activity from the autonomic response*. In high doses, they are anticonvulsants due to their ability to suppress signal transduction (see p. 208).

There are many reports on the *mechanism of action* of benzodiazepines. These reports reveal that these compounds act mainly on the GABAergic system to *increase the inhibiting effects of GABAergic neurons*. Recently, *specific benzodiazepine binding sites* (receptors) were found in the CNS, particularly in the frontal and occipital cortex, hippocampus and cerebellum. Benzodiazepines act as *agonists*, with a strong correlation existing between binding affinity and pharmacological activity. The binding sites are *functionally connected with the GABA system* (Fig. B 1-23). Due to the *interaction between a benzodiazepine and its binding sites*, the affinity of GABA for its receptor, which is part of a chloride channel, is *increased* (GABA receptor-chloride channel complex). Hence, benzodiazepines *allosterically increase the affinity of GABA* for its receptor and increase GABAergic function. This results in an *opening of chloride channels* so that chloride can flow into the cell, with subsequent *hyperpolarization* of the receptive cells. As a result, *decreased excitability* occurs.

Endogenous ligands for the benzodiazepine receptors have not yet been identified, but there are benzodiazepine antagonists that can reverse the effect of benzodiazepines (see p. 194).

**Indications.** Tranquilizers are used for *restlessness, anxiety and tension* as well as *psychosomatic disorders*. Just as for other psychoactive drugs, the therapeutic effect is only symptomatic and does not treat the cause. The indication must be specific and criti-

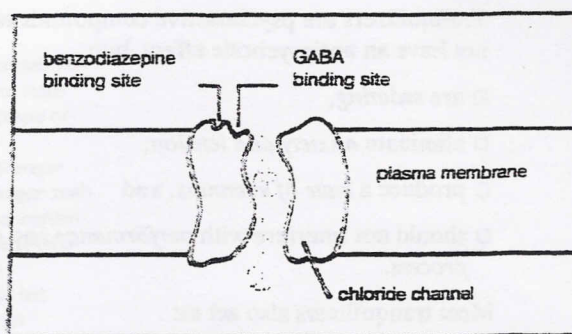


Fig. B 1-23. Simplified representation of the mechanism of action of benzodiazepines

cally evaluated. Permanent use increases the risk of psychological dependency.

Tranquilizers can be indicated in *combination with antidepressants* for the *initial treatment of anxious agitated depressions*. However, the tranquilizer should be withdrawn after a short time. Fixed combinations should not be used. Another indication is for *functional sleeping disorders* (see p. 143). Due to their muscle relaxing effects, tranquilizers are also indicated for the treatment of *muscle spasms* or *muscle tension* (see p. 202). Benzodiazepine-type tranquilizers are part of standard therapy for spinal cord injuries with spastic paresis.

The use of tranquilizers for *epileptic diseases* is described in B 1.9 and their use in *anesthesia* described in B 1.7.

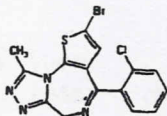
**Side effects.** The central depressant effects include fatigue, atactic disorders, nausea, dizziness and decreased intellectual performance, particularly at the beginning of therapy. In older patients, there is the risk of coordination disorders and paradoxical excitement and confusion states, sometimes accompanied by hallucinations. After long-term use, appetite increase and weight gain have been reported as well as loss of libido, ovulation and menstrual cycle disorders. The most problematic side effect is *psychic dependency* where *dose is not increased* (low dose dependency) and is due to anxiety and sleeplessness that occur upon withdrawal of the product. Hence, tranquilizer treatment needs to be *terminated gradually* to avoid this rebound effect. A *physical dependency* with increasing doses (high dose dependency) is rare.

Since tranquilizers only cover up conflict situations but do not solve them, they are likely to be used permanently. However, they should *not be prescribed for long-term use*. If long-term use cannot be avoided, it is advisable to change products from time to time.



## PSYCHOPHARMACA

### Brotizolam



- N05CD09; 0.25 mg O
- Ch. 2-broom-4-(2-chloor-fenyl)-9-methyl-6H-thiëno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepine
- T. **Geregistreerd:** kortdurende behandeling van slapeloosheid.
- Cl. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.
- D. **Oraal:** volwassenen 0.25 mg 's avonds; gedurende enkele dagen, max. 2 weken; bij ouderen en bij lever- of nierfunctiestoornis 0.125 mg.
- Bw. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.
- I. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.
- Zw. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.
- K. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid ong. 70%; maximale plasmaconcentraties worden na 1-2 uur bereikt. De plasma-eiwitbinding bedraagt ong. 92%. Wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten zijn het 1-methylhydroxy- en het 4-hydroxyderivaat; de 1-methylhydroxymetabooliet wordt als glucuronide met de urine uitgescheiden. Deze metabolieten dragen slechts weinig tot de werking bij. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 3-6 uur bij jonge gezonde personen, ong. 9 uur bij ouderen, 7-8 uur bij nierfunctiestoornis (creatinineklaring kleiner dan 15 ml/min) en ong. 13 uur bij patiënten met levercirrose. De eliminatiehalfwaardetijd van de belangrijkste metabolieten bedraagt ong. 3-6 uur.
- B. De grondstof moet als Opiumwettmiddel behandeld worden, de preparaten niet. Zie verder inleidende tekst Benzodiazepinen. Sedert 1982 in de handel (internationaal).
- Tx. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.

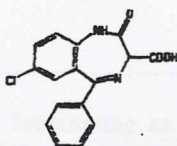
1980

#### Producten/Synoniemen:

- Brotizolamum - INN
- Lendormin - Boehringer Ingelheim



## Clorazepinezuur



- N05BA05; 20 mg O
- Ch. 7-chloor-5-fenyl-2,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-3-carbonzuur
- T. **Geregistreerd:** pathologische angst en spanning, als adjuvans bij de ontweningsbehandeling van bijvoorbeeld alcohol, ter kalmering voor endoscopisch onderzoek, als anesthesische premedicatie en na operatieve ingrepen.  
**Niet geregistreerd:** als adjuvans bij psychomotorische agitatie.
- Cl. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.
- D. **Oraal (di-K-zout):**

**als anxiolyticum:** volwassenen veelal 5 mg 3x per dag, in ernstige gevallen zo nodig tot 50 mg 3x per dag; ouderen aanvankelijk 5 mg per dag; kinderen 4-14 jaar 5 mg 1-3 x per dag (afhankelijk van de leeftijd);

**onthoudingsverschijnselen:** volwassenen 50 mg 1-3 x per dag.

**Intramusc. (di-K-zout):**

**als anxiolyticum:** volwassenen aanvangsdosis 50-100 mg, zo nodig 1 of 2 maal gevolgd door 50 mg (100-200 mg per dag);

**delirium tremens:** volwassenen 40 mg elke twee uur, de dosis geleidelijk verminderen tot 20 mg 1-2 x per dag (de behandeling voortzetten tot 48 uur na het verdwijnen van de symptomen); bij dreigend delirium 20 mg elke 2 uur, bij geringe opwindingsstoestand 20 mg elke 4 uur, de dosis geleidelijk verminderen;

**bij agitatie:** volwassenen aanvankelijk 50-100 mg, gevolgd door 50 mg per keer, tot 200 mg per dag; bij ernstige agitatie max. 300 mg per dag.

**Intramusc., intraveneus (di-K-zout):**

**ter kalmering voor endoscopisch onderzoek en als premedicatie:**

volwassenen 20-40 mg, intramusculair 1 uur voor de ingreep.

intraveneus 15-20 min voor de ingreep, zo mogelijk in combinatie met 0.25 mg atropine.

**Bij lever- en/of nierfunctiestoornis doses halveren.**

**Sw** Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.

**A** Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.

**Zw** Zwangerschaps categorie: C (Australië), (Zweden 1994).

Zie verder inleidende tekst Benzodiazepinen.

2b+x Na orale toediening wordt het onder invloed van het maagzuur niet-enzymatisch gedecarboxyleerd en in de maagwand enzymatisch gedecarboxyleerd tot desmethyldiazepam (= nordazepam) en als zodanig geabsorbeerd. Er is na orale toediening vrijwel geen veranderd clorazepinezuur in het bloed aantoonbaar. Maximale plasmaconcentraties van desmethyldiazepam worden na 45 min =  $T_{max}$  bereikt.

→ Na intramusculaire toediening wordt het volledig geabsorbeerd en in het plasma enzymatisch gedecarboxyleerd tot desmethyldiazepam.

De plasma-eiwitbinding van desmethyldiazepam bedraagt 95-98%.

Na parenterale toediening bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd van clorazepinezuur 2-3 uur.

De eliminatiehalfwaardetijd van desmethyldiazepam bedraagt 42-96 uur.

Zie verder nordazepam.

B. De grondstof moet als Opiumwetmiddel behandeld worden, de preparaten niet.

Zie verder inleidende tekst Benzodiazepinen.

Sedert 1967 in de handel (internationaal).

Tx. Zie inleidende tekst Benzodiazepinen.

1469

Producten/Synoniemen:

Chloorazepam

Clorazepaat

• Clorazepinezuur - diverse fabrikaten (di-K-zout)

Dikalii clorazepas - INN; Ph. Eur.

• Tranxène (di-K-zout) - Sanofi Winthrop

Buiten het maag-darm-systeem, via bloedbaan of spieren (via injectie)



### Overige gegevens

#### Brotizolam

logP 2,79 → relatief hoog  
pK<sub>a</sub> 3,3 → is een base dus

Vd 0,8 L/kg

Cl<sub>tot</sub> 11 L/uur

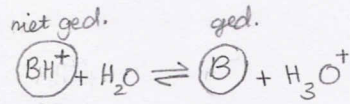
#### Clorazepinezuur

logP 2,27

pK<sub>a</sub> 2,5: 4,8

Vd 1,4 L/kg

Cl<sub>renaal</sub> 0,21 mL/min/kg



$$3,3 + 2 = 5,3 \quad 5,3 \gg 3,3$$

pH  $\gg$  pK<sub>a</sub> (meer dan 2 pH-eenheden) ⇒

meer dan 99,9% in ged. vorm (B)

↳ neutrale vorm