

GABAerg farmakologi -021015

Kunskapsmål: att förstå hur GABA_A-receptorn (även kallad bensodiazepin-receptorn) och läkemedel som verkar via denna receptor fungerar, och varför dessa läkemedel ger så många biverkningar.

Sammanfattning: Ångestsjukdomar och sömnsvårigheter behandlas bl.a. med sedativa/hypnotika/anxiolytika. De flesta av dessa läkemedel stimulerar GABA_A-receptorn, som är en ligandstyrd kloridjonkanal. Dess endogena transmittor, GABA (gammaaminobutyrtsyra), är den dominerande inhiberande transmittorn i hjärnan. Det finns många olika subtyper av GABA_A-receptorer som inhiberar en rad olika neuron med många olika effekter. Tillgängliga GABAerga anxiolytika (bensodiazepiner) är relativt ospecifika, varför biverkningsproblematiken vid behandling med dessa läkemedel är stor. För kronisk behandling av ångestsjukdomar används i dag ofta antidepressiva läkemedel, eftersom dessa till skillnad från bensodiazepinerna ej är beroendeframkallande. För behandling av insomnia används oftast ”nya hypnotika” som är GABAerga läkemedel, men med lite högre receptor-specificitet än bensodiazepinerna.

Preparatnamn att kunna: diazepam, zopiklon och zolpidem.

Relaterat avsnitt i Rang, Dale and Ritter, 4th Ed.: s 478-80 och kap. 33.

Definitioner GABA-farmakologi:

GABAerg farmakologi beskriver medel som påverkar det GABAerga systemet i hjärnan. Används som **sedativa/hypnotika/anxiolytika** men också som **muskelrelaxantia** och **kramplösande**.

Ett **sedativum** är ett medel som minskar en organisms aktivitet och/eller minskar eller blockerar en stimulering av organismen så att denna förhåller sig i allmän mening lugn.

Ett **hypnotikum** är ett medel som ger slöhet/trötthet i tilltagande grad för att så småningom resultera i sömn.

Ett **anxiolytikum** är ett ångestdämpande medel. Många, men inte alla anxiolytika har också sedativa-hypnotiska egenskaper.

Klinik vid ångestproblematik-(överkurs fram till strecket på s.4.)

Diagnostiska kriterier finns i:

- a) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV).
- b) The International Classification of Diseases (ICD-10)

Ångest är ofta ett instabilt tillstånd. Därför är det viktigt att gå tillbaka i tiden hos patienter som för tillfället inte uppfyller kriterierna för ångest/depressionssjukdom. Oro är ofta kopplat till depression.

Indelning av ångestsjukdomar:

A) Primär ångest:

1. Paniksyndrom:

Patienten drabbas av panik-attacker. Symtomen är takykardi, svettningar, tremor, dilaterade pupiller och kvävningssänsla med hyperventillering som följd. Vid paniksyndromet kommer panik-attacker helt spontant, även när patienten sover. Många andra psykiatriska tillstånd kan ge panik-attacker, men då ej spontana. Orsaken till panik-attacker är okänd. Hyperventilleringen kan bero på en störd (förhöjd) känslighet i kemoreceptorerna för blodhalten av CO₂. Enligt denna hypotes sätts ett "kvävningssalarm" igång av mycket små, normala, förhöjningar i blodets CO₂-halt. Eftersom attackerna kommer utan förvarning, kan paniksyndromet leda till en sekundär ångest som kallas förväntansångest, där patienten oroar sig över när denne kommer att drabbas av nästa ångest-attack. Paniksyndromet kan också leda till agorafobi och klaustrofobi (se nedan).

Sjukdomen drabbar ca 2 % av populationen i västvärlden och är dubbel så vanligt bland kvinnor, vilket antyder att hormonella faktorer skulle kunna vara inblandade i sjukdomsorsaken.

Paniksyndrom i kombination med depressioner förvärrar diagnosen. Ofta är depressionen en reaktion på paniksyndromet.

2. Fobiska syndrom:

Kan förklaras som irrationell rädsla, där objektet eller situationen som man är rädd för kan inducera en ångestattack.

a. Agorafobi = ångest då man befinner sig i en situation där man har svårt att "fly", få hjälp vid en panik-attack eller har begränsad rörelsefrihet tex i hissar eller på torg. Resulterar i att man undviker dessa situationer vilket kan leda till social isolering. Sjukdomen uppträder ofta i samband med panik-ångest eller klaustrofobi.. Symtomen kan uppstå redan vid tanke på den besvärande situationen. Självmedicinering med alkohol är vanligt. Klaustrofobi kan vara en agorafobi, men också en specifik fobi.

b. Social fobi (= "social ångest") Ofta självmedicinering med alkohol. Leder till social isolering. I kliniska studier tillfrisknar nära 100% av patienterna med social fobi vid behandling med SSRI-preparat (selektiva serotoninåterupptagshämmare, se depressionföreläsningen)

c. Specifika fobier tex sprutfobier, blodfobier, spindelfobi, etc.

3. Generaliserat ångestsyndrom (GAD = general anxiety disorder):

Kan vara ett tillstånd av ofullständigt tillfrisknande från depression eller andra ångestsjukdomar. Tillstånd av generell, mer eller mindre symtomatisk ångest. Symtomen blir ofta fysiska, patienten verkar vara mer varse på sitt fysiska tillstånd, kan tex klaga över tyngden av sin kropp på fotsulorna, surringar i kroppen etc. Denna patientgrupp söker ofta medicinsk hjälp för olika fysiska åkommor som ej går att diagnostisera.

Både paniksyndrom och GAD kan förekomma hos samma patient och beror då sannolikt på en och samma basala störning. Annars yttrar sig GAD inte i panik-attacker, vilket gör att förväntansångest inte fås, men däremot en generell ångslan. Ger ofta symtom som gastrit, muskelspänningar och värk, irritabilitet, koncentrationssvårigheter, sväljningssvårigheter med klumpkänsla i halsen, överdrivna (ganska underhållande) reaktioner på överraskningar, insomningssvårigheter, rastlöshet mm. GAD leder ofta till hypokondri med fler brokiga symtom; tex spänningshuvudvärk som ger

övertygelse om hjärntumör, ryggvärk som ger övertygelse om skelettcancer osv. Ökad aktivitet i det somatiska nersystemet med tonusökning i tvärstrimmig muskulatur leder spänningshuvudvärk, fläckvis ömhet i hårbotten, stelhet i nacke, etc. Muskelspänningarna kan ge nedslipade tänder pga spänd käkmuskulatur och yttra sig som mandibulärt dysfunktionssyndrom (MDS) eller bruxism (tandgnissel, bitning). GAD kan också ge spänningar i bröstkorgen (ger andningssvårigheter, pseudoangina, etc) och ryggbesvär.

4. Tvångssyndrom (obsessive compulsive disorder, OCD):

Är egentligen inte i sig en ångestsjukdom, men man tror att tvångshandlingarna uppstår för att reducera någon form av ångestkänsla. Klassad som ångestsjukdom i de diagnostiska kriterierna. För att OCD ska diagnosticeras måste minst 1h/dag spenderas till att utföra tvångshandlingar och dessa måste vara så allvarliga att de stör ens sociala liv och arbete, etc. Leder till ångest och stress. OCD delas upp i obsessions och compulsions

Vanliga "obsessions":

- bacill-skräck
- säkerhet
- behov av exakthet eller symmetri
- vikt

Vanliga "compulsions" (= repeterade beteenden):

- rengöring/tvättande
- kontrollerande, räknande
- arrangerande/iordningställande
- anorexia/bulimi

Någon form av OCD finns hos 2 % av vuxna. Behandlas med antidepressiva l.m. (trykliska eller SSRI), men är väldigt svårt att bota.

5. Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD):

Karaktäriseras av panik-attacker, men skillnaden från vid paniksyndrom är den initiella attacken vid PTSD ett svar på verkligt hot, t ex en våldtäkt, och följande attacker fås av minnesbilder, tankar, eller flashbacks. Ger sömnsvårigheter. Vanligt med självmedicinering med alkohol och andra lugnande droger som kan leda till missbruk.

B) Sekundär ångest:

Ångest sekundärt till kroppslig eller psykiatrisk sjukdom, t.ex. ångest i samband med kärlekskramp, depression eller psykos. Efter god behandling av "grundtillståndet" minskar ångesten.

Patofysiologi:

Ej klarlagt om genetisk överföring finns. Troligtvis beror ångestsjukdomar på en obalans mellan funktionella system i CNS. Tre system tros vara inblandade:

- 1) NAerga
- 2) Serotonerga
- 3) GABAerga systemet, vilket kommer att behandlas nedan

GABA-farmakologin:

Det GABAerga systemet

Det finns två inhiberande aminosyrasubstanser i CNS: GABA (Gamma Amino Butyric Acid) och glycin. Glycin är den dominerande inhibitorn i RM och medulla. GABA är den dominerande inhibitorn i övriga CNS och finns i minst 30% av hjärnans synapser och i ca 200-1000 ggr högre halter i hjärnan än tex DA, NA och ACh. GABA-neuronen är ofta negativa feedback-loopar som ger stabilitet åt många olika neuron, exv NA-, 5-HT-, ACh-, DA-neuron. Därför orsakar modulering av GABA-systemet, t.ex. mha ett läkemedel, en stor mängd olika effekter.

GABA bildas från glutamat m.h.a. enzymet glutamat dekarboxylas. (GABA kan åter omvandlas till glutamat m.h.a. enzymet GABA-transaminas i mitokondrien). Mängden aktivt GABA i synapsspalten regleras främst via en återupptagspump (se figur s 5).

GABA utövar sin effekt genom att stimulera tre olika receptorer: GABA_A, GABA_B och GABA_C receptorerna.

Den kliniska betydelsen av GABA_B och GABA_C receptorn är ännu oklar men man vet dock att GABA_B receptorn binder muskelrelaxanten Baclofen® (medicinering vid tex MS och CP), men verkar inte vara nära kopplad till ångestsjukdomar. Således kommer endast GABA_A receptorn att beskrivas.

Stimulering av GABA_A-receptorn kan ge upphov till ångestlindring, seder, sömn, muskelavslappning, kramplösande effekt, men också ataxi, anterograd amnesi (närminnesförlust) mm. Läkemedel som verkar via receptorn är beroendeframkallande.

Bild på GABAerg synaps

GABA_A-receptorn är en ligand-styrd kloridjonkanal (GABA_B-receptorn är en G-proteinkopplad receptor), vilket betyder att vid stimulering av receptorn flödar kloridjoner genom kanalen in i nervcellen. Öppningen av GABA_A-receptor-kanalerna gör att membranpotentialen drivs mot Cl⁻ jämviktpotential (= -70 mV) vilken är ngt mer negativ än vilopotentialen (= -65mV), dvs man får en hyperpolarisering. Ju fler kanaler som öppnas, desto närmre jämviktpotentialen för Cl⁻ kommer cellens membranpotential att bli, och en stor ökning i Na-permeribiliteten kommer att krävas för depolarisering. När -70 mV uppnås kommer även K⁺-kanaler öppnas, så att K⁺ flödar ut och en ytterligare sänkning av membranpotentialen fås.

Alltså ger inbindning av GABA till GABA_A-receptorn en öppning av receptorns Cl⁻kanal, vilket gör den nervcell på vilken GABA_A-receptorn sitter, inhiberas och ej kan depolariseras pga att neuronets membranpotential hamnar så långt ifrån tröskeln för excitation.

Effekten vid stimulering av GABA_A-receptorn induceras snabbt, på mindre än 1 millisekund, men inhiberingen av neuronet kan pågå i mer än 1 sekund och kallas därför slow inhibitory postsynaptic response.

GABA_A receptorn (kallas även BZ-receptorn)

Förutom GABA, binder en rad substanser olika platser på GABA-receptorn:

1. Benzodiazepiner (=BZ). Dessa är sedativa, anxiolytiska läkemedel. För effekt av BZ krävs att GABA finns närvarande i synapsen. BZ modulerar receptorns konformation så att GABA kan binda in lättare. Ett ämne med en sådan funktion kallas för ALLOSTER MODULATOR. BZ gör att frekvensen av kanalens öppnande ökar, men inte öppningstiden (frekvensen kan ökas upp till 10 ggr av BZ). Eftersom BZ kräver närvaro av GABA, är mängden GABA i synapsspalten begränsande för BZ-effekten och det går därför inte att ta en dödlig överdos (undantag: flunitrazepam (Rohypnol®)). Om BZ däremot tas tillsammans med alkohol (i stora doser) kan resultatet bli andningsdepression (populärt självmordsknep). BZ är beroendeframkallande!
2. Barbiturater. Är också sedativa, anxiolytiska läkemedel, MEN används numer ej som ångestdämpande läkemedel, eftersom den sedativa effekten är så stark. Kräver ej närvaro av GABA för effekt (men underlättar för GABA), dessutom ändrar de inte kanalens öppningsfrekvens, utan förlänger i stället receptorkanalens öppningstid, vilket gör att en hög dos kan hålla kanalen öppen mycket länge och det går att en dödlig överdos av barbiturater. Smalt terapeutiskt fönster, beroendeframkallande!
3. Neurosteroider. Är endogena substanser, te.x. allopregnanolone som är en metabolit av progesteron. Kräver normalt sett närvaro av GABA för att öppna kanalen, men vid höga doser krävs ej GABA.
4. Alkohol. Kräver ej närvaro av GABA, men faciliterar för GABAs inbindning och är således en alloster modulator. Alkohol-stimulering av GABA_A-receptorn ger anxiolytiska och sederande effekter, men inte de euforiska effekterna som troligtvis främst går via 5-HT och/eller DA-systemen.
5. Flumazenil (Lanexat®). Är en kompetitiv antagonist med hög affinitet för BZ-sitet enbart och motverkar därför bara effekten av BZ. Den används som antidot vid BZ-överdos.

Bild på GABA_A-receptor

GABA_A-receptorn är en pentamer som består av olika subenheter (α , β , γ) av vilka man känner till 15 st. α och β utgör bindningsstället för GABA, γ -subenheten förenar α - och β -grupperna och skapar då ett bindningsställe för bensodiazepiner. Bindningsstället för bensodiazepiner kan variera och det finns antagligen många upptäckta bindningsplatser. Eftersom BZ binder till GABA_A-receptorerna, kallas de ofta för BZ-receptorer. Idag känner man till åtminstone 5 olika receptor-subgrupper, t.ex. BZ1 som finns rikligt förekommande i cerebellum och verkar mediera de ångestdämpande och sedativt/hypnotiska effekterna. BZ2 verkar främst mediera de muskelrelaxerande effekterna, denna receptorsubtyp finns främst i striatum och ryggmärg.

Alltså finns det en stor mängd olika subtyper av BZ-receptorer, som vid stimulering ger olika specifika effekter och inhiberar olika neuron. Dagens tillgängliga läkemedel är relativt ospecifika, vilket ger en rad oönskade biverkningar, varav beroende är den allvarligaste.

Möjliga (hypotetiska) GABA_Aregulatorer till ångestsjukdomar:

- 1) Receptorn har ändrat form, så att det är svårare för GABA att binda in.
- 2) De endogena GABA-halterna är för låga.
- 3) Det finns för få GABA-R.
- 4) De endogena halterna av neurosteroider är för låga.
- 5) Halterna är för låga av en okänd endogen ligand som kan vara budbärare för emotioner och ångest.
- 6) ?

LÄKEMEDEL SOM VERKAR VIA GABA_A-RECEPTORERNA

Barbiturater

Barbituraterna är svaga syror (barbitursyror). Deras farmakodynamik liknar bensodiazepinernas (se nedan), men farmakokinetiken skiljer sig. Skillnader i verkningstid beror på hur substanserna inaktiveras.

Man delar in barbitursyrorna i tre grupper:

- kortverkande
- medellångtidsverkande
- långverkande

De kortverkande barbitursyror är extremt fettlösliga, vilket gör att snabbt passerar blod-hjärn-barriären. Tillslaget blir då snabbt. Man får snart mer barbitursyra i hjärnan än i blodet och då vänder gradienten och de utsöndras. Exempel på kortverkande barbitursyror: tiopental (Pentotal[®]). Dessa medel ger anestesi och används vid induktion av narkos.

De långverkande är följaktligen inte så fettlösliga. Exempel: Fenobarbital (Fenemal[®]) som används vid behandling av epilepsi.

Barbitursyrorna används ibland vid nedsövning av hjärnskadad patient, då de tros ge en eventuell cytoprotektion genom att minska nervcellens aktivitet och metabolism. De prövas i kliniken men är toxiska och svårstyrda; ger lätt andningsdepression.

Pga den stora biverkningsproblematiken (större än för BZ) har barbituraterna övergivits som anxiolytikum och sömnpreparat.

Bensodiazepiner

Farmakokinetik

Stora skillnader i farmakokinetik råder mellan de olika BZ-preparaten. Lipofiliteten kan variera 50 ggr mellan olika substanser. Det är i hög grad skillnaden i farmakokinetik som många gånger avgör preparatvalet. Även dosen är viktig då effekterna av preparaten går från sedation ⇒ hypnos ⇒ stupor med ökad dos. Man kan indela bensodiazepinerna i kortverkande och långverkande (avviker från lärobokens indelning). Indelningen är kopplad till bensodiazepinernas halveringstid.

Kortverkande bensodiazepiner: använd som hypnotikum.

Långverkande bensodiazepiner: använd som anxiolytikum och vid epilepsibehandling. Halveringstiden varierar mycket mellan olika individer, tex har det anxiolytiska läkemedlet

diazepam (Stesolid[®], Valium[®]) en halveringstid som varierar mellan 20-72 timmar, beroende på te.x. patientens ålder.

Farmakodynamik: Det optimala vore om effekterna nedan kunde separeras så att varje indikation behandlades med ett separat läkemedel. Vissa effekter kan bero på en selektiv aktivering av olika delar av hjärnan. Till viss del koncentrationsberoende.

1. Anxiolytikum

2. Hypnotikum

3. Beroendeframkallande

4. Antikonvulsiv effekt – förhöjer kramptröskeln. Diazepam använd bara för att bryta toniska-cloniska kramper vid EP-anfall, men bensodiazepiner kan även användas som kronisk epilepsibehandling, t ex Clonazepam (Iktorivil[®]) som är mer selektivt kramplösnade. OBS beroenderisk vid långtidsbehandling! Vigabatrin (Sabrilex[®]) inhiberar GABA-transaminas och är därför inte en BZ, men ett GABAergt preparat.

5. Muskelavslappande effekt – begränsad selektivitet. Inducerar muskelhypotoni utan att påverka lokomotion vilket gör att de ibland används vid CP-skada. Clonazepam (Iktorivil[®]) ger muskelrelaxation i icke-sedativa doser, men diazepam och andra BZ gör det inte. Stor toleransutveckling till denna effekt.

6. Ataxi

7. Viss anterograd amnesi. Från den stund man fått medlet har man sämre inlärningsförmåga, minne. Dosfråga.

Indikationer

1. Ångest

2. Muskelavslappning

3. Insomnia

4. Status epilepticus

5. Preoperativt - bensodiazepiner ger ej generell kirurgisk anestesi, men det finns preanestetiska doser (som patienten post-op uppfattar som anestetiska pga den anterograda amnesin).

6. Abstinensreaktioner. Vid behandling av alkoholmissbruk INOM kliniken, kan BZ användas för att lindra abstinensreaktioner.

Kontraindikationer

1. Myastenia gravis.

2. Graviditet. Relativ kontraindikation. Svår ångest kan påverka barnet negativt. Specialistfråga om bensodiazepiner är indicerat här.

3. Patienter med beroendesjukdom (dock vid abstinensbehandling ineliggande, se ovan).

4. Sömn-apné-syndrom. BZ kan ge upphov till sämre syresättning.

5. Kronisk obstruktiv lungsjukdom: BZ minskar den alveolära ventillationen vilket hos dessa patienter kan resultera i respiratorisk acidosis.

Biverkningar: Kom ihåg 1,2,6 och 8.

1. Sedation vid behandling av ångest, etc.

2. Paradoxala aggressiva, exciterade reaktioner. Beror kanske på 5-HT, där personer med låga 5-HT-nivåer tycks drabbas. Ex: sömnpreparatet flunitrazepam (Rohypnol[®]), som förbjudits i

vissa länder pga dess förmåga att vid mycket höga doser göra vissa personer extremt aggressiva och hämningslösa.

3. Förvirringstillstånd, spec. äldre

4. Ataxi, yrsel.

5. Autonoma biverkningar (hypotension etc.)

6. Muntorrhet.

7. Menstruationsrubbnings.

8. BEROENDEFRAMKALLANDE. Etanol och BZ delar många egenskaper. I en del fall av alkoholism föreligger en primär ångestproblematik. I andra fall använder patienter med alkoholberoende bensodiazepiner som egenbehandling vid abstinens. Ofta fås tolerensutveckling (dosen måste då ökas för bibehållen effekt) och/eller utveckling av abstinens efter borttagande av medlet. Man bör därför variera dosen i förhållande till förändringar i problem/ångest. Tolerensutveckling fås självklart även m.a.p. vissa biverkningar, t ex ataxi.

Annan farmakologisk behandling vid ångest:

1. SSRI=Selektiva serotoninåterupptagshämmare. Ex. citalopram (Cipramil®).

2. SNRI=serotonin-NA-återupptagshämmare. Dessa preparat liknar de gamla tricykliska antidepressiva lm. Ex. venlafaxin (Efexor®) som fungerar bra på GAD och depressioner förenade med ångest. Mirtazapin (Remeron®) som är en antagonist till α_2 -receptorer (=presynaptiska auto-R) vilket resulterar i en ökad NA-transmission. Har även selektiv affinitet för 5-HT₁-receptorn och är antagonist på 5-HT₂₋₃, (stimulering av de två senare subtyperna ger ångest, medan stimulering av 5-HT₁-receptorn ger anxiolys).

3. Antihistaminer (t.ex. prometazin; Lergigan®), Används när man vill undvika att ge bensodiazepiner till t.ex. missbrukare (vid insomni). Kan ges även till gravida kvinnor.

4. β -blockare (t.ex. propranolol ; Inderal®). Används ibland för att minska FYSISKA ångest-symptom (svettningar, darrningar, mm). Dessa medel är inte ångestdämpande!

5. Serotoninreceptoragonister. Ex. buspiron (Buspar).

6. α_2 -antagonister. T.ex. mirtazapin (Remeron®, se ovan) och mianserinhydroklorid (Mianserin®) som används vid behandling av depression med ångestinslag.

Del 2

Sömnstörningar-(överkurs fram till strecket på denna sida)

Ångestsjukdomarna som nämnts ovan ger ofta också sömnproblem.

Sömnstörningar är vanliga och drabbar ca 10 % av kvinnorna och 5 % av männen.

Problemet ökar ofta med åldern, yngre har fr.a. insomningsproblem, äldre har täta uppvaknanden (mest betydelsefullt för sömnkvaliteten), omsorgssvårigheter eller tidigt uppvaknande.

Under sömnen sker omställningar av en stor mängd livsnödvändiga processer kroppen, t.ex.

- andningsmönster
- blodtryck
- hjärtfrekvens
- temperatur
- melatoninutsöndring
- katekolaminer och kortisol
- tillväxthormon (GH) störst frisättning under delta-sömn
- mineralisering av skelettet och andra reparativa processer
- immunoregulatoriska processer

Därför ger en längre tids insomni ökad risk för en mängd olika sjukdomar.

Sömnfysiologi: Sömnen består av fyra olika sömnstadiet (I-IV) + REM-sömn (rapid eye movement, EEG liknar det vid vaket tillstånd) i ett cykliskt mönster där varje cykel varar ca 90 minuter och sker ca 4 ggr/natt.

För diagnosen insomni ska ställas, skall under dagtid symptom föreligga som påverkar prestationsförmågan. Exv trötthet, irritabilitet, spänningar, försämrad koncentrationsförmåga, inaktivlöshet, minnesstörningar mm. Man använder sig av en klart begränsad medicineringstid, med mycket uppföljningar och många återbesök.

GABAerg FARMAKOLOGISK BEHANDLING AV INSOMNIA:

Uteslut orsaker till insomni som kan behandlas på annat sätt, t.ex. depressionsbehandling, östrogenbehandling vid klimakteriebesvär, neuroleptika vid psykos mm, smärtstillande medel vid smärta osv. Beakta risken för såväl under- som överförskrivning. Intermittent behandling är oftast att föredra för att undvika toleransutveckling; prova ett tag med läkmedlet och sen ett tag utan.

1) Bensodiazepiner:

Exv. nitrazepam (Mogadon®), flunitrazepam (Rohypnol®) och triazolam (Halcion®). Störst erfarenhet med dessa medel, störst dokumentation, men nya hypnotika (nedan) föredras. Ta hänsyn till halveringstider! Man är som piggast under REM-sömn vilket gör att det är då man lättast vaknar. BZ trycker ner REM-sömn och djupsömn (stadie III och IV) men pga av den starka toleransutvecklingen fås en stark reboundeffekt vid utsättande av BZ, dvs man kommer att få en ökad REM-sömn med ännu fler uppvaknanden än före behandlingens start. Detta är dock övergående, men problematiskt. Beroenderisk, toleransutveckling och övriga biverkningar fås p.g.a. icke-selektiv verkan på GABA_A-receptorerna. Långvarig behandling ej att rekommendera. Ofta fås dagsedation, dvs patienten har fortfarande effekt av läkmedlet dagen efter pga att BZ inte hunnit elimineras.

2) Nya hypnotika:

Skiljer sig strukturellt från andra hypnotiska medel. Ger GABA_A-receptor-aktivering och har selektiv affinitet för BZ1-receptorn där de kanske är partiella agonister. Verkar snabbt och deras T_{1/2} är betydligt kortare än för BZ, vilket minskar risken för dagsedation (kallas ibland ”insomningstablett”). Påverkar inte sömnmönstret, dvs REM-sömn och djupsömn förblir oförändrade. Ingen toleransökning, men risk för beroendeutveckling bör beaktas. Oftast ingen rebound. Kan ej ensamma ge respiratorisk överdos.

- a. Zopiklon (Imovane®). Ger förkortad insomningstid, minskar antalet uppvaknanden och förlänger den totala sömntiden. Adekvat verkningsstid (T_{1/2}: 3,5-6 h) ger liten risk för dagsedation.
- b. Zolpidem (Stilnoct®). Ger förkortad insomningstid, minskar antalet uppvaknanden och förlänger den totala sömntiden. T_{1/2} (2,5 h) ger mycket liten risk för dagsedation. Mycket små muskelrelaxerande, antikonvulsiva och anxiolytiska effekter. I dag världens mest sålda hypnotikum.
- c. Zaleplon (Sonata®).

Övriga läkemedel mot insomni:

3) Klormetiazol:

(Heminevrin®). Ökar sannolikt aktiviteten i GABA_A-receptorer, men ej via samma mekanismer som bensodiazepiner eller barbiturater. Ev. också andra angreppspunkter, t ex NMDA receptorer. Kortverkande och snabbverkande. God effekt mot abstines och delirium. God effekt vid sömnstörningar samt agitations- och förvirringstillstånd inom geriatriken. God antikonvulsiv effekt också på status epilepticus som ej svarar på bensodiazepiner eller barbiturater. Beroendeframkallande; ges ej inom öppenvården, vanligt att alkoholister tar dem. Irritation i näsa och ögon är en vanlig biverkan.

4) Antihistaminer: (ej GABAerga läkemedel)

exv propiomazin (Propavan®), alimemazin (Theralen®). Dessa sömnpreparat förskrivs fr.a till missbrukare, då ingen beroendepotential finns hos dessa läkemedel. Förskrivs även då psykos finns med i sjukdomsbilden. Halveringstiden är betydligt längre än för preparaten ovan (propiomazin har en T_{1/2} på 8 h). Biverkningar är bl.a. dagsedation p.g.a. den långa T_{1/2}, extrapyramidala symptom ibland, tardiv dyskinesi hos enstaka alkoholmissbrukare och/eller vid samtidig behandling med neuroleptika.

Instuderingsfrågor:

1. Vilka olika farmakologiska angreppspunkter finns vid behandling av ångest och vilka är för- och nackdelarna med respektive behandlingsform?

2. Hur regleras mängden GABA i synapsen och vad händer då liganden binder sin receptor?
3. Vilka är fördelarna med de nya hypnotiska preparaten jämfört med bensodiazepinerna vid behandling av insomnia? Nackdelar?