

Theolair L.A.

Samenstelling: Theophyllin. 250 mg - Lactos. - Cellulosi Acetas phtalas - Magnes. stearas. - pro tablet. compres. una.

Eigenschappen: Theolair L.A. is een theofylline-preparaat met verlengde werking, waardoor langdurige en constante plasmaspiegels bekomen worden, hetgeen tevens een eenvoudiger posologie toelaat.

Indicaties: Symptomatische verlichting van bronchospasmen geassocieerd met astma, chronische bronchitis en emfyseem.

Contra-indicaties: Er zijn geen absolute contra-indicaties.

Gebruik bij zwangerschap: Daar theofylline sinds jaren toegediend wordt aan zwangere vrouwen, is de kans op een mogelijk teratogeen effect uiterst klein.

Voorzorgsmaatregelen: De tabletten mogen niet verpulverd worden.

Dosering: *Volwassenen:* 1 à 2 tabletten tweemaal per dag (om de 12 uur). *Kinderen:* boven de 7 jaar (20 tot 35 kg) 1/2 à 1 tablet tweemaal per dag (om de 12 uur). Ten einde een maximaal therapeutisch effect te bereiken is het aangeraden een constante bloedspiegel van 10-20 µg/ml theofylline te handhaven.

Bijwerkingen: Nausea en andere gastro-intestinale stoornissen komen zelden voor. In sommige gevallen werden palpaties en slapeloosheid vermeld.

Overdosering: *Symptomen:* Intoxicatie wordt gekenmerkt door nausea, braken en gastro-intestinale irritatie, soms tachycardie en hypotensie. *Behandeling:* Maagspoeling en een algemene symptomatische behandeling worden aanbevolen.

Geldigheidsstermijn: De verpakking vermeldt een vervaldatum waarna het produkt niet meer mag gebruikt worden.

Handelsvormen: Witte biconvexe deelbare tabletten in verpakkingen van 30 en 100 tabletten.

Riker Benelux N.V.
de Rudderstraat 12
B-1080 Brussel
Tel.: (02) 427.99.76

R788

INDERETIC®

PROPRANOLOL
BENDROFLUMETHIAZIDE.

FORMULE:

Propranolol, hydrochlorid. 80 mg - Bendroflumethiazid, 2,5 mg - Lactos. - Magnes. stearas - Glycerol. - E 171 - Gelatin. pro caps. gelatinos. una.

Inderetic is een combinatieprodukt van de bètablokker Inderal (propranolol hydrochloride) en bendroflumethiazide, een thiazide diureticum.

INDICATIE

Behandeling van matige vormen van hypertensie bij patiënten wier bloeddruk onvoldoende gecontroleerd is met propranolol HCl of een thiazide diureticum, afzonderlijk gebruikt, en waar combinatie van beide componenten aangewezen is.

DOSERING

Volwassenen:

Bij een groot aantal patiënten volstaan 2 capsules per dag (1 's morgens en 1 's avonds). Indien nodig kan de posologie verhoogd worden tot 3 à 4 capsules in twee innamen. Een maximaal effect wordt bekomen binnen de twee weken. Inderetic kan gecombineerd worden met perifere vasodilatoren wanneer een verdere bloeddrukdaling gewenst is.

Kinderen:

Dit preparaat is niet geschikt voor kinderen.

CONTRA-INDICATIES

Inderetic is niet aangewezen bij patiënten met

1. Hartblok van 2° of 3° graad.
2. Een voorgeschiedenis van bronchospasmen.
3. Gedecompenseerde diabetes.
4. Gekende overgevoeligheid voor thiaziden.

NEVENWERKINGEN

Inderetic wordt gewoonlijk goed verdragen. Eventuele nevenwerkingen kunnen gebonden zijn aan:

1. De component propranolol

Minder belangrijke nevenwerkingen zoals koude extremiteiten, nausea, slapeloosheid, moeheid en diarree zijn meestal van voorbijgaande aard. Geïsoleerde gevallen van purpura, erythemateuze huiduitslag en paresthesie van de handen werden waargenomen. Bronchospasmen zijn occasioneel mogelijk. In geval van bradycardie en hypotensie moet de behandeling gestaakt worden en indien nodig, een behandeling ingesteld worden zoals beschreven in de rubriek "overdosering". Hoewel geen gevallen van oculomucocutane toxiciteit (type practolol) werden gezien met dit geneesmiddel, blijft, zoals voor alle geneesmiddelen die bètalytica bevatten, oplettendheid geboden.

2. De component bendroflumethiazide

Met de kleine dosis bendroflumethiazide verwerkt in Inderetic werden zeer zelden nevenwerkingen waargenomen. Chronische behandeling met thiaziden doet meestal de uricemie licht stijgen. Bij patiënten met initieel hoge uricemie kan hyperuricemie optreden die soms een behan-

deling kan vergen. Jichtaanvallen zijn niettemin zeer zeldzaam. Andere reacties op thiaziden zijn zeldzaam en omvatten huiduitslag gepaard met lichtgevoeligheid, necroserende vasculitis, acute pancreatitis, bloeddyscrasie en verergering van voorafbestaande myopie. Thiazide-derivaten kunnen de glucosetolerantie verminderen. Ook hypokaliëmie kan door Inderetic geïnduceerd worden. N

VOORZORGSMAATREGELEN

1. Gebonden aan de bètablokkerende component propranolol

Bradycardie (minder dan 50-55 slagen/minuut) is een aanwijzing om de dosis niet verder te verhogen. Hartinsufficiëntie vormt een contra-indicatie tenzij de symptomen met digitalis onder controle zijn. Een behandeling met Inderetic mag niet plotseling onderbroken worden.

2. Gebonden aan het thiazide diureticum bendroflumethiazide

Thiazide derivaten kunnen de glucose tolerantie verminderen, voorzichtigheid is geboden bij patiënten met chemische of klinische diabetes. Aangezien diuretica kaliumverlies bevorderen is, bij patiënten zonder niernisufficiëntie, een kaliumrijke voeding of een kaliumsupplement aanbevolen. Controle van de kaliëmie is vooral geboden bij gelijktijdige behandeling met digitalispreparaten en bij patiënten die lijden aan levercirrhose.

ANESTHESIE

In geval van algemene anesthesie dient de anesthesist op de hoogte te zijn van het feit dat de patiënt met Inderetic wordt behandeld.

ZWANGERSCHAP

Het gebruik van Inderetic bij zwangerschap is tegenaangewezen.

OVERDOSERING

Overmatige bradycardie kan tegengegaan worden met 1-2 mg atropine i.v., indien nodig gevolgd door een bètareceptor agonist zoals isoprenaline 25µg i.v. of orciprenaline 0,5 mg i.v. (bij voorkeur, en indien mogelijk, in infuus toe te dienen). Overmatige diurese moet tegengegaan worden door algemene maatregelen om het bloedvolume en de electrolytenbalans te herstellen en de bloeddruk op peil te houden.

BEWARINGSVOORSCHRIFTEN

Beschermen tegen warmte, licht en vocht.

HOUDBAARHEID

De verpakkingen vermelden een uiterste gebruiksdatum.

VERPAKKING

Doos van 42 capsules.

I.C.I.-Pharma

Voskenslaan 28
9000 Gent

Originele bijdrage

De benzodiazepinen: van farmacologie tot kliniek Een praktische benadering

M. Anseau*

INLEIDING

De benzodiazepinen zijn een groep geneesmiddelen universeel gebruikt om hun kalmerende en sedatieve eigenschappen. De synthese van clordiazepoxide (Librium®) en het aantonen van de tranquilliserende eigenschappen ervan, hebben het ontstaan gegeven aan deze generatie anxiolytica (Sternbach, 1980). De verschillende beschikbare produkten steunen op een gemeenschappelijk skelet waarop allerlei substituties toelaten de klinisch gebruikte moleculen te verkrijgen (fig. 1).

Het verbruik van deze psychotrope stoffen is bijzonder hoog in de industriële landen. Volgens een onderzoek van Parry et al. (1973), gebruikt ongeveer 15% van de ondervraagde bevolking die geneesmiddelen, met meestal verhoudingsgewijze een dubbel aantal vrouwen. België staat ruimschoots vooraan in de lijst van verbruikers (tabel 1).

De studie van de markt der psychotrope stoffen in België toont aan dat zowel voor de tranquilizers (tabel 2) als voor de hypnotica (tabel 3), de benzodiazepinen een essentieel deel van de farmaceutische markt beslaan.

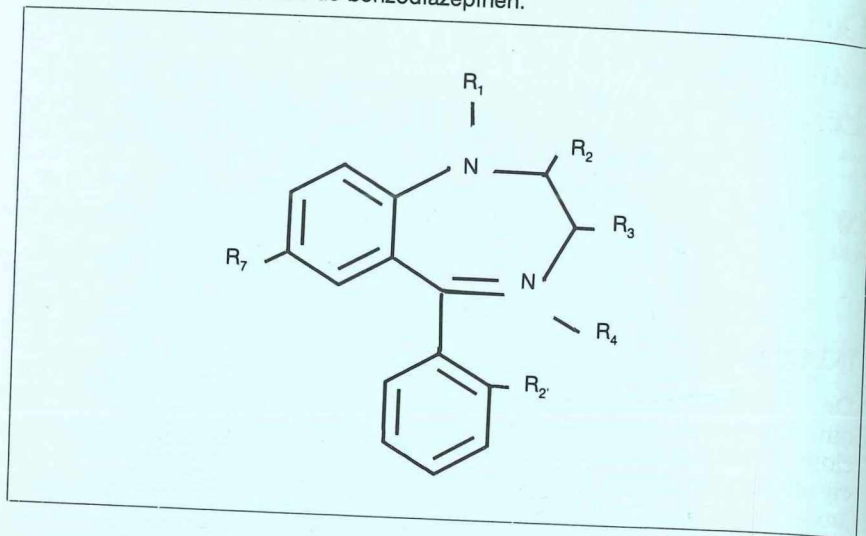
INDICATIES

De indicaties van benzodiazepinen zijn goed uitgemakt:

1. anxietas en angst;

*Neuro-psiater, Assistent aan de Universiteit van Luik.
Clinique Médico-Psychologique (Prof. Dr. J. Bobon).
Unité de Psychopharmacologie (J. Collard),
Hôpital Universitaire de Bavière, 4020 Liège.

Fig. 1. Structuurformule van de benzodiazepinen.



Tab. 1. Verbruik van benzodiazepinen in Europa in 1976 (tabletten/inwoner/maand) (naar Bellantuono et al., 1980).

België	2,28
Nederland	1,95
Groot-Brittannië	1,92
Frankrijk	1,68
Duitsland	1,63
Portugal	1,57
Zwitserland	1,32
Zweden	0,76
Italië	0,72

Tab. 2. Markt van de tranquilizers in België (1980): de aantallen zijn uitgedrukt in verkochte „kleine verpakkingen”; het zakencijfer is uitgedrukt in B.fr. De producten zijn geklasseerd in dalende orde van zakencijfer.

Produkt	Aantal	Zakencijfer
Lorazepam (Temesta®)	2.700.000	300.000.000
Bromazepam (Lexotan®)	1.900.000	190.000.000
Oxazepam (Seresta®)	1.200.000	95.000.000
Diazepam (Valium®)	600.000	68.000.000
Clobazam (Frisium®)	260.000	20.000.000

Tab. 3. Markt der hypnotica in België (1980). (Legende: zie tabel 2)

Produkt	Aantal	Zakencijfer
Flunitrazepam (Rohypnol®)	1.100.000	115.000.000
Nitrazepam (Mogadon®)	1.150.000	50.000.000
Triazolam (Halcion®)	330.000	45.000.000
Obraal®	950.000	18.000.000
Vesparax®	370.000	12.000.000

2. slapeloosheid, vooral wanneer inslaapstoornissen overwegen op grond van spanning en angst;
3. psychosomatische aandoeningen en functionele stoornissen waar de rol van de angst vaak essentieel is;
4. chronisch ethylisme, waarbij de benzodiazepinen een goed vervangmiddel van alcohol zijn; bij dervingstoestanden (delirium tremens), is het gebruik van inspuibare benzodiazepinen interessant maar soms ontoereikend;

5. in de anesthesiologie, als premedicatie of als inductor;
6. bij bepaalde vormen van epilepsie: petit mal-absence, petit mal-myoclonisch, focale crisissen, epileptische encephalopathieën bij het kind; in associatie bij de andere vormen van epilepsie; IV-injectie bij status;
7. anxio-depressieve toestanden (in associatie met antidepressiva);
8. spiercontracturen;
9. agitatie-toestanden (meestal I.M. toegediend) waarbij gebruik van alcohol een tegenindicatie vormt.

VOOR- EN NADELEN

De benzodiazepinen vertonen talrijke voordelen ten opzichte van de andere tranquilizers:

- de anxiolytische werking is krachtig en specifiek;
- de benzodiazepinen zijn praktisch atoxisch, zowel bij chronische behandeling als bij acute inname: zelfmoordpogingen zijn tot mislukking gedoemd (op voorwaarde dat er geen associatie is met andere psychotrope stoffen en vooral met alcohol);
- de tegenindicaties zijn zeldzaam: myasthenie en ernstige ademhalingsinsufficiëntie;
- de nevenwerkingen zijn weinig frequent, indien men een eventuele slaperigheid in het begin van de behandeling uitsluit, die echter meestal verdwijnt bij chronisch gebruik; geheugenstoornissen kunnen ook aangetoond worden bij langdurige behandelingen; paradoxale reacties werden beschreven met ontremming en agressiviteit (Hall and Zisook, 1981);
- de benzodiazepinen stellen weinig problemen van geneesmiddeleninteractie, behalve de potentialisatie van sedativa, analgetica en vooral ethylalcohol;
- de benzodiazepinen verstoren weinig de structuur van de slaap.

Als nadelen zijn de benzodiazepinen betrekkelijk duur, en worden ze in België niet vergoed door het R.I.Z.I.V. Oververbruik is frequent zelfs indien echte afhankelijkheid uitzonderlijk is. John Marks (1979) heeft een uitvoerige studie gewijd aan de gevallen van afhankelijkheid met benzodiazepinen beschreven in de literatuur of aangegeven aan de officiële instanties gedurende de periode 1960 (commercialisering van de eerste benzodiazepine, Librium®) tot half-77, in functie van het aantal gebruikte geneesmiddelen. Het resultaat is één geval van afhankelijkheid voor 8.200.000 maanden behandelingsduur in de U.S.A., één geval voor 2.500.000 maanden in Duitsland en één geval voor 5.300.000 maanden in Groot-Brittannië.

BENZODIAZEPINEN IN DE HANDEL

Achttien benzodiazepinen zijn op dit ogenblik in de handel in België. Zij zijn geklasseerd volgens het jaar waarin zij in de handel gebracht werden, met hun handelsnaam, hun scheikundige naam (I.G.N.) en het laboratorium dat ze voortbrengt:

1960	Librium®	chlordiazepoxide	Roche
1964	Valium®	diazepam	Roche
1966	Seresta®	oxazepam	Wyeth
1966	Mogadon®	nitrazepam	Roche
1970	Nobrium®	medazepam	Roche
1972-1974	Tranxene®	clorazepate	Clin Midy- Mead Johnson
	Belseren®		
1971	Temesta®	lorazepam	Wyeth
1974	Lexotan®	bromazepam	Roche
1975	Rivotril®	clonazepam	Roche
1976	Rohypnol®	flunitrazepam	Roche
1976	Levanxol®	temazepam	Carlo Erba
1976-1978	Albego®-Paxor®	camazepam	Simes-Bristol
1977	Halcion®	triazolam	Upjohn
1978	Frisium®	clobazam	Hoescht
1980	Lysanxia®	prazepam	Substantia
1980	Stilny®	demethyldiazepam	Will-Pharma
1981	Unakalm®-Solatran®	ketazolam	Upjohn-Beecham
1981	Loramet®-Noctamid®	lormetazepam	Wyeth-Schering

De moleculen verschillen van elkaar:

1. door hun *farmacokinetiek*; met als centraal referentiepunt hun plasmatische halfwaardetijd, d.w.z. de tijd nodig voor de eliminatie van de helft van hun bloedconcentratie;
2. door hun *metabolisme* en het feit dat zij ontstaan kunnen geven aan klinisch actieve metabolieten;
3. door hun *klinisch profiel* en hun respectieve werking op verschillende activiteitsparameters (werking op de anxietas, op de angst, myorelaxerend, sedatief-hypnotisch, anti-epileptisch).

FARMACOKINETIEK

In functie van hun plasmatisch halfleven kunnen de benzodiazepinen onderverdeeld worden in drie groepen (Greenblatt et al., 1981):

1. Benzodiazepinen met lange werkingsduur (halfleven > 24 h)
 - chlordiazepoxide (Librium®)
 - diazepam (Valium®)

- medazepam (Nobrium®)
- prazepam (Lysanxia®)
- dikaliumclorazepaat (Tranxène-Belseren®)
- flurazepam (Dalmane®, USA)
- clobazam (Frisium®)

2. Benzodiazepinen met middelmatig-korte werkingsduur (halfleven tussen 5 en 24 h)

- flunitrazepam (Rohypnol®)
- nitrazepam (Mogadon®)
- estazolam (niet in de handel in België)
- bromazepam (Lexotan®)
- temazepam (Levanxol®)
- lorazepam (Temesta®)
- oxazepam (Seresta®)

3. Benzodiazepinen met ultra-korte werkingsduur (halfleven < 5 h)

- triazolam (Halcion®)
- midazolam (niet in de handel)

Op deze farmacokinetische basis, zou men geneigd zijn de equivalentie voorop te stellen:

plasmatisch halfleven = klinische werkingsduur.

Welnu de zaken zijn helemaal niet zo eenvoudig: de klinische werking van de benzodiazepinen staat in verband met de binding aan specifieke receptoren gelegen in het centraal zenuwstelsel, en het is hun affiniteit voor deze receptoren en de duur van hun binding die men hoofdzakelijk moet meten. Enkele studies met gemerkte benzodiazepinen tonen aan dat de cerebrale werking in ruime mate onafhankelijk is van de plasmagehalten (Haefely and Möhler, 1980). Men moet daar trouwens aan toevoegen dat het onmogelijk is de serumgehalten van benzodiazepinen in verband te brengen met de klinische evolutie (Lader, 1979). De resorptiesnelheid en de hoogte van de piek van de plasmaconcentratie die op de inname volgt zijn van meer rechtstreeks belang voor de klinische activiteit, en laten toe het voorschrift te richten. De moleculen met meer uitgesproken hypnotische werking moeten een snelle resorptie hebben; bij acute angsttoestanden is een snelle resorptie ook noodzakelijk. In chronische gevallen daarentegen zal een tragere resorptie de sedatieve eigenschappen verminderen; bovendien veroorzaken benzodiazepinen met tragere werking om zo te zeggen geen „flash”, wat ze bijzonder geschikt maakt voor patiënten met potentieel toxicomaan gedrag, bijvoorbeeld alcoholici (Greenblatt, 1981).

In afwachting over nadere gegevens te beschikken over de cerebrale farmacokinetiek, laat de plasmatische farmacokinetiek toe het voorschrift te richten:

1. naar benzodiazepinen met *korte werking* voor de behandeling van *inslaapmoeilijkheden*: residuele effecten verantwoordelijk voor slaperigheid 's morgens zijn dan geringer; daarentegen geeft dit soort stoffen vaker ongewenste nevenwerkingen zoals anterograde amnesie (Poncelet et al., niet gepubliceerd);
2. naar benzodiazepinen met *lange werkingsduur* voor de *chronische behandeling van anxietas*: het vergeten van een inname zal geenszins rampspoedige gevolgen hebben en de dervingsverschijnselen in geval van brutaal ophouden zijn miniem. Er moet evenwel opgemerkt worden dat de toediening van benzodiazepinen met lange werkingsduur in een enkelvoudige inname 's avonds alleen mogelijk is in lichte gevallen, en dat bij elke ernstige pathologie twee of drie innamen per dag nodig zullen blijken.

METABOLISME

De activiteit van de meeste benzodiazepinen is toe te schrijven niet alleen aan de „moederstof”, maar ook aan klinisch actieve metabolieten. Aldus bereikt het desmethyldiazepam, belangrijkste metaboliet van diazepam (Valium®), bij chronische behandeling plasmagehalten die hoger liggen dan die van diazepam. Bij stopzetten van de behandeling blijft het langer in het plasma aanwezig dan diazepam.

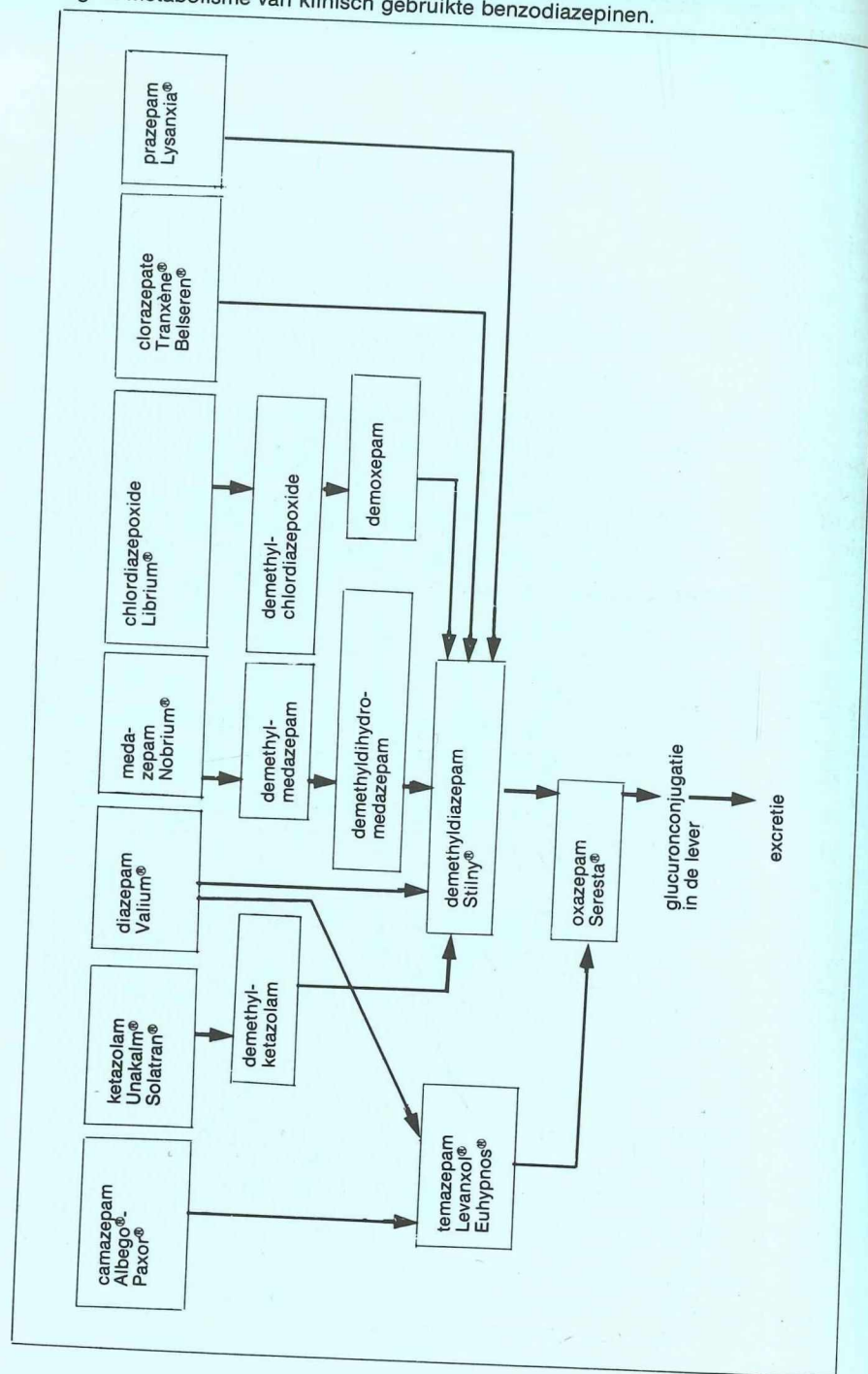
Desmethyldiazepam (Stilny®) is een centrale schakel in het metabolisme van talrijke benzodiazepinen: chlordiazepoxide (Librium®), medazepam (Nobrium®), clorazepaat (Tranxène®, Belseren®), prazepam (Lysanxia®), ketazolam (Unakalm®, Solatran®), zoals fig. 2 dit aantoon. De metabolische wegen van de andere benzodiazepinen zullen hier niet besproken worden.

KLINISCH PROFIEL

Volgens talrijke auteurs (Sellers, 1978, Greenblatt, Shader...), is de klinische activiteit van de benzodiazepinen kwalitatief op elkaar gelijkend, welk ook het gebruikte produkt weze, indien men rekening houdt met:

1. de respectievelijke kracht van de moleculen (met gemakkelijk te vinden equivalente dosissen);
2. de farmacokinetiek van het produkt, de actieve metabolieten die eruit ontstaan, en hun plasmatisch halfleven.

Fig. 2. Metabolisme van klinisch gebruikte benzodiazepinen.



Aldus zouden X mg chlordiazepoxide (Librium®) om de 30 h toegediend bijvoorbeeld hetzelfde effect hebben als Y mg lorazepam (Temesta®) toegediend om de 14 h. Wij menen nochtans dat naast hun verschillen in kracht en in farmacokinetiek, die moleculen zich ook van elkaar onderscheiden door hun *klinisch spectrum*, of hun meer of minder uitgesproken werking op één of ander target-symptoom.

Om die klinische verschillen duidelijk te maken hebben wij een studie verwezenlijkt in enkel-blind op ongeveer 800 patiënten (Anseau en Diricq, 1979). Wij hebben de klinische activiteit van de benzodiazepinen beoordeeld volgens vijf parameters:

1. anti-anxietas werking („psychische angst”);
2. anti-angst werking („somatische angst”);
3. sedatief-hypnotische werking;
4. spierrelaxerende werking;
5. anti-epileptische werking

waarbij als referentiestof gekozen werd voor elk van deze parameters: diazepam (Valium®) 10 mg, lorazepam (Temesta®) 2,5 mg, flunitrazepam (Rohypnol®) 4 mg en clonazepam (Rivotril®) 2 mg.

De eigenschappen van de andere benzodiazepinen werden beoordeeld in cross-over ten opzichte van deze referentiestoffen, behalve het anti-epileptisch effect, dat alleen beoordeeld werd op basis van de gegevens uit de literatuur.

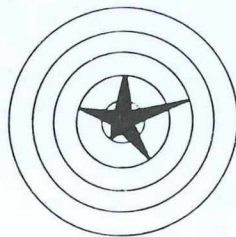
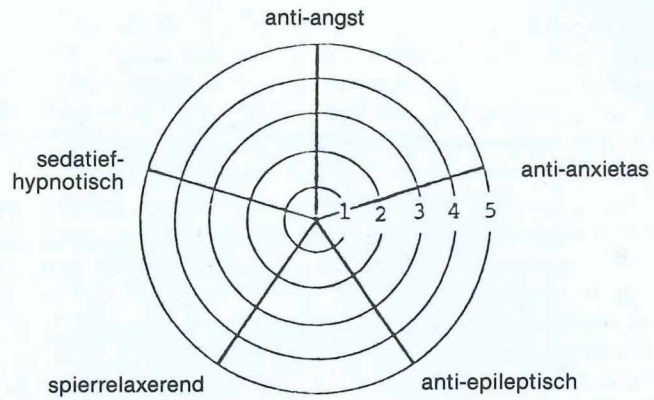
De beoordeling gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. De resultaten werden gekwoteerd van 0 tot 5 volgens het principe:

- 0: geen effect
- 1: zeer zwak effect
- 2: zwak effect
- 3: matig effect
- 4: krachtig effect
- 5: zeer krachtig effect

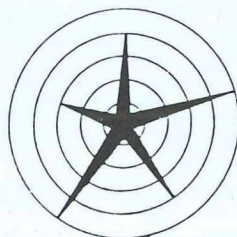
Wij hebben willekeurig verkozen de hoogst gedoseerde gelule of tablet voor te stellen die in België in de handel is. Het spreekt vanzelf dat de fysionomie van elk produkt afhangt van de dosis, en dat het dus moeilijk is de produkten met elkaar te vergelijken indien men dit begrip niet voor ogen houdt. Wij hebben deze overeenkomst moeten aannemen daar het enerzijds onmogelijk is equivalente dosissen te vinden voor onderscheiden moleculen, en anderzijds daar onze studie hoofdzakelijk een praktisch doel had.

De globale resultaten werden afgerond op de dichtste eenheid, om een vereenvoudigd model te kunnen voorstellen. Voor de grafische voorstelling hebben wij ons bediend van de „sterren” van de School van Luik,

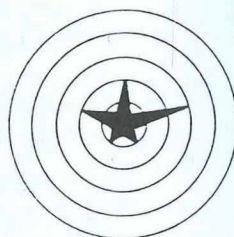
- 0: geen effect
- 1: zeer zwak effect
- 2: zwak effect
- 3: matig effect
- 4: krachtig effect
- 5: zeer krachtig effect



LIBRIUM 25
chlordiazepoxide



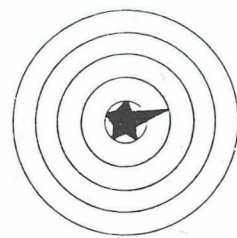
VALIUM 10
diazepam



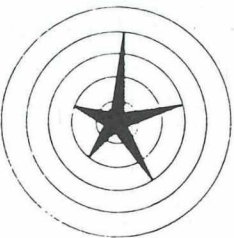
SERESTA 15
oxazepam



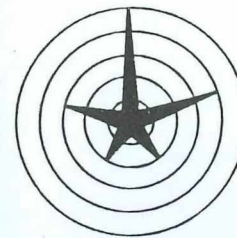
MOGADON 5
nitrazepam



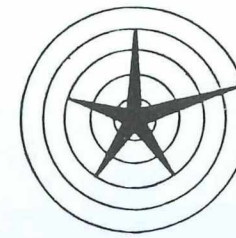
NOBRIUM 10
medazepam



TRANXENE 10
chlorazepate dik



TEMESTA 2,5
lorazepam



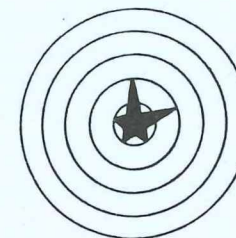
LEXOTAN 12
bromazepam



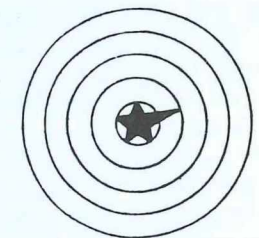
RIVOTRIL 2
clonazepam



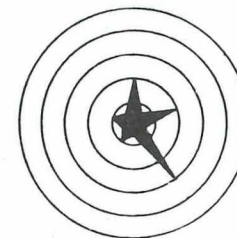
ROHYPNOL 4
flunitrazepam



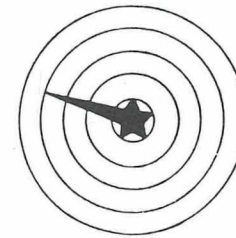
LEVAXOL 10
temazepam



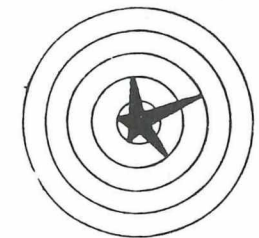
ALBEGO 20
PAXOR 20
camazepam



FRISIUM 10
clobazam



HALCION 1
triazolam



LYSANXIA 10
prazepam

die reeds gebruikt werden voor de voorstelling van de klinische activiteit der neuroleptica (Bobon et al., 1966).

Deze opzettelijk eenvoudige voorstelling heeft hoofdzakelijk een praktisch doel:

- aan de practici toelaten hun voorschrift aan te passen aan de symptomatologie van de patiënt;
- de discussie mogelijk te maken tussen de clinici over de vergelijking van de waarde der verschillende produkten.

In de praktijk gebruiken wij sommige benzodiazepinen bij voorkeur in welbepaalde indicaties (Anseau, 1981). Het spreekt vanzelf dat het eerder gaat om oriëntaties dan om formele indicaties.

Bij een *acute angstcrisis* en bij bepaalde *toestanden van agitatie* (alcohol is echter een tegenindicatie), gebruiken wij *diazepam* (*Valium*®) inspuikbaar, omdat het gemakkelijker hanteerbaar is en minder duur dan de andere injecteerbare benzodiazepine, *clorazepaat* (*Tranxene*®) die in de handel is.

Bij („psychische”) „*anxietas*”, bij „piekeren”, meestal op basis van een persoonlijkheid van het obsessionele of paranoïde type, verkiezen wij *bromazepam* (*Lexotan*®).

Bij *angst* („somatische angst”), meestal bij een persoonlijkheid van het hysterische type, gebruiken wij *lorazepam* (*Temesta*®) (Collard, 1971).

Bij toestanden van *spanning*, van „gespannenheid” gebruiken wij *diazepam* (*Valium*®). Bij chronisch ethylisme en bij toxicomanen over 't algemeen verkiezen wij tegenwoordig *prazepam* (*Lysanxia*®) waarvan de langzame resorptie het „flash”-effect voorkomt dat door toxicomanen soms opgezocht wordt.

Bij *alcoholonttrekking* gebruiken wij *clonazepam* (*Rivotril*®) geassocieerd met neuroleptica zoals *tiapride* (*Tiapridal*®) dat geen anticonvulsiverende werking bezit.

In de *psychosomatica* gebruiken wij *prazepam* (*Lysanxia*®) of *oxazepam* (*Seresta*®), „zachte” benzodiazepinen met progressieve en weinig sedatieve werking.

Bij *bejaarde personen*, die gevoeliger zijn voor de nevenwerkingen van benzodiazepinen (sedatie, zelfs ataxie) geven wij de voorkeur aan *oxazepam* (*Seresta*®), dat heel goed verdragen wordt.

Bij *inslaapstoornissen*, gebruiken wij ofwel de benzodiazepine die overdag gebruikt wordt, in een hogere dosis, hetzij *nitrazepam* (*Mogadon*®) of, meer recent, het *triazolam* (*Halcion*®) dat het voordeel biedt een korte klinische werkingsduur te bezitten.

Bij *insomnia door vroegtijdig ontwaken* gebruiken wij vooral *flunitrazepam* (*Rohypnol*®) dat ons de benzodiazepine met de krachtigste en langsdurende hypnotische werking lijkt te zijn (Collard, 1972). Bovendien wordt het merkwaardig goed gepotentialiseerd door sedatieve neuroleptica zoals *levomepromazine* (*Nozinan*®).

BIOCHEMISCHE ASPECTEN EN WERKINGSMECHANISMEN

1. GABA

De klinische activiteit der benzodiazepinen lijkt in verband te staan met een potentialisatie van de GABA-ergische transmissie (Costa et al., 1978; Haefely, 1978). GABA of γ -aminoboterzuur is de inhiberende neurotransmitter die het meest verspreid is in het centraal zenuwstelsel, die dus de synaptische transmissie vermindert. De benzodiazepinen zouden deze inhiberende activiteiten versterken.

Indien deze theorie evenwel goed de anti-epileptische en myorelaxerende eigenschappen van benzodiazepinen verklaart, zijn de anxiolytische eigenschappen toch moeilijker te begrijpen: GABA en GABA-agonisten bezitten geen anxiolytische activiteit zowel in de testen bij het dier (Cook en Sepinwall, 1980) als in de humane kliniek. Daarom lijkt het interessant terug te denken aan de onderzoeken van File (1978) bij de rat, die lijken te bewijzen dat benzodiazepinen een anxiolytische werking zouden uitoefenen door antagonisme van de anxiogene werking van het ACTH, dat vrijgemaakt wordt op centraal vlak, bij stress.

2. De specifieke receptoren

Een der fundamentele ontdekkingen over het werkingsmechanisme van benzodiazepinen is het aantonen van specifieke receptoren in het centraal zenuwstelsel (Squires en Braestrup, 1977; Möhler en Okada, 1977). De fysiologische rol van deze receptoren wordt aangetoond door de goede correlatie die bestaat tussen:

- de affiniteit van verschillende benzodiazepinen voor deze receptoren;
- hun werkingskracht bij de farmacologische testen bij het dier, die een anxiolytische activiteit laten vooruitzien;
- hun gemiddelde posologie bij klinische toepassing (tabel 2).

De regionale distributie van de receptoren in het centraal zenuwstelsel is niet gelijkmatig: hun densiteit is maximaal in de cortex, daarna in de kleine hersenen, het limbisch stelsel, de centrale grijze kernen en de hersenstam (Möhler en Okada, 1978).

Tab. 2. Inhibitie van de specifieke binding op ^3H -diazepam (1,9 nM) of ^3H -flunitrazepam (1,0 nM) van membranen van de hersen van de rat door verschillende benzodiazepinen (volgens Braestrup en Squires, 1978).

	K_1 (nM) ^3H -diazepam	K_1 (nM) ^3H -flunitrazepam
1 Clonazepam (Rivotril®)	1,9	1,3
2 Flunitrazepam (Rohypnol®)	2,8	1,8
3 Lorazepam (Temesta®)	3,3	1,8
4 Demethyldiazepam (Stilny®)	8,8	
5 Diazepam (Valium®)	8,9	4,7
6 Flurazepam (Dalmane®, USA)	16	
7 Nitrazepam (Mogadon®)	19	10
8 Bromazepam (Lexotan®)	30	26
9 Clorazepate (Tranxène®)	30	
10 Oxazepam (Seresta®)	49	
11 Chlordiazepoxide (Librium®)	574	412
12 Medazepam (Nobrium®)	3.850	

3. De endogene liganden

Het leek vreemd dat moleculen die nergens anders in de natuur bestaan specifieke hersenreceptoren zouden bezitten. Dit heeft ertoe gebracht het bestaan voorop te stellen van endogene stoffen die een fysiologische anxiolytische werking zouden uitoefenen (de stof vrijgemaakt in de hersenen bij relaxatietoestanden!). Op dezelfde wijze hebben opiaatreceptoren toegelaten de endorfines te ontdekken. Verschillende endogene moleculen werden geïsoleerd en gezuiverd die een affiniteit (hoewel miniem) bezitten voor de receptoren van benzodiazepinen.

Nicotinamide (vitamine B3 of PP) bezit bepaalde eigenschappen van benzodiazepinen maar zijn affiniteit voor de receptoren (inhiberende concentratie van 50% van de fixatie van diazepam of $\text{IC}_{50} = 3,9 \text{ mM}$, dus 300.000 maal zwakker dan de diazepam) blijft moeilijk in overeenstemming te brengen met een fysiologische rol (Möhler et al., 1979).

Bepaalde purinen zoals *inosine* en *hypoxanthine* bezitten bepaalde eigenschappen van benzodiazepinen (Marangos et al., 1979), maar hun zwakke affiniteit voor de receptoren (voor inosine, $\text{IC}_{50} = 0,9 \text{ mM}$; voor hypoxanthine, $\text{IC}_{50} = 0,7 \text{ mM}$) is ook moeilijk overeen te stemmen met hun concentratie in de hersenen. Het is evenwel interessant op te merken dat cafeïne ook een derivaat van purine is die de binding van diazepam inhibeert. De „kop koffie” bezit dus een „anti-benzodiazepine” activiteit ter hoogte van de centrale receptoren, die de stimulerende of zelfs anxiogene eigenschappen verklaart.

Meer recent werd β -*carboline-3-carboxylzuur* onder vorm van een ethylester (β -CEE) geïsoleerd uit 1.800 liter menselijke urine. Deze stof bezit een affiniteit voor de receptoren die te vergelijken is met die van benzodiazepinen (Braestrup en Nielsen, 1980). Nochtans heeft men deze stof niet kunnen aantonen ter hoogte van de hersenen en zou het een artefact zijn te wijten aan het scheikundig extractieproces.

In totaal zijn de onderzoeken naar een eventuele endogene ligant tot nog toe ontmoedigend gebleven en de meeste onderzoekers denken tegenwoordig dat voor benzodiazepinen geen endogene fysiologische stof bestaat.

4. De onderscheiden receptoren

De receptoren van de benzodiazepinen zijn niet homogeen en zij kunnen onderverdeeld worden in twee, drie, vier... groepen naargelang de fysico-chemische criteria (Squires, 1981). Het is mogelijk dat bepaalde typen receptoren in verband staan met bepaalde bijzondere eigenschappen van benzodiazepinen. Zo zal het gebruik van moleculen die specifiek zijn voor één type receptor kunnen toelaten „zuivere” anxiolytica te verkrijgen, ontdaan van elke sedatieve of myorelaxerende eigenschap. (Klepner et al., 1979).

5. De antagonisten

Indien het opzoeken van een hypothetische endogene ligant ontmoedigend gebleken is, heeft het toch toegelaten de synthese uit te voeren van selectieve antagonisten (Hunkeleer et al., 1981). Deze antagonisten zijn in feite eveneens benzodiazepinen die van de in kliniek gebruikte moleculen slechts verschillen door slechts geringe scheikundige wijzigin-

gen. De RO 15-1788 maakt het prototype uit van deze stoffen. Het bezit geen enkele eigen farmacologische werking; daarentegen werkt het het effect van benzodiazepinen specifiek tegen, zowel bij het dier als bij de mens (Darragh et al., 1981). Dit soort produkt dat voor de benzodiazepinen het equivalent voorstelt van de naloxone voor de morfinica, zou verschillende klinische toepassingen kunnen hebben:

- als antidotum bij intoxicaties;
- bij het gebruik van benzodiazepinen in anesthesiologie, wanneer men snel het sedatief effect moet opheffen;
- in de behandeling van insomnia, wanneer het nodig is de residuele effecten te doen verdwijnen;
- in de behandeling van toxicomanieën met benzodiazepinen (op dezelfde wijze als men naloxone gebruikt bij opiaattoxicomanen);
- bij het gebruik van benzodiazepinen in indicaties die niet psychotroop zijn (in de behandeling van schistosomiasis bijvoorbeeld).

BESLUIT

De synthese van clordiazepoxide door Sternbach in 1975 en het aantonen van zijn tranquiliserende eigenschappen door Randall in 1957 hebben geleid tot een familie psychotrope stoffen die tegenwoordig de beste behandelingen uitmaken van angst en slapeloosheid. Ten overstaan van de bloei van de in de handel gebrachte moleculen en van een zekere overconsumptie, die de neiging zou geven de benzodiazepine te assimileren met een „psychologische aspirine”, heeft het ons interessant geleken de balans op te maken om een rationeel gebruik van deze anxiolytica voorop te stellen, die zeer dicht staan bij wat Huxley reeds beschreef onder de naam „soma” in zijn „Brave new world”.

BEDANKINGEN

Aan dokter J. Collard die het manuscript nagezien heeft; aan juffrouw B. Gendarme die het getypt heeft.

BIBLIOGRAFIE

- Ansseau M.: Les benzodiazépines aujourd'hui. *Feuill. Psychiat. Liège*, **14**, 23-43 (1981).
- Ansseau M. et Diricq St.: Les benzodiazépines. *The Upjohn Medical Monographs*, **1** (10), 1-38 (1979).
- Bellatuno C., Reggi V., Tognoni G. and Garattini S.: Benzodiazepines: Clinical

pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, **19**, 195-219 (1980).

Bobon J., Collard J. and Pinchard A.: Comparative physiology of the main known neuroleptics. *Liège, Clinique Psychiatrique Universitaire*, 1966.

Braestrup C. and Nielsen M.: Searching for endogenous benzodiazepine receptor li-

gands. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2**, 424-427 (1980).

Collard J.: Initial psychopharmacological study of lorazepam (WY 4036). *Arzneim. Forsch.*, **21**, 1091-1095 (1971).

Collard J.: Le contrôle de l'insomnie par une nouvelle benzodiazépine: le flunitrazepam ou Ro 5-4200 (investigations princeps de phase I et contrôlée de phase II). *Acta Psychiat. Belg.*, **72**, 721-735 (1972).

Cook L. and Sepinwall J.: Relationship of anticonflict activity of benzodiazepines to brain receptor binding, serotonin, and GABA. *Psychopharmacol. Bulletin*, **16**, 30-32 (1980).

Costa E., Guidotti A. and Toffano G.: Molecular mechanisms mediating the action of diazepam on GABA receptors. *Brit. J. Psychiat.*, **133**, 239-248 (1978).

Darragh A., Lambe R., Scully M. and Brick I.: Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Lancet*, **2**, 8-10 (1981).

File S.E.: Anxiety, ACTH and 5-HT. *Trends Neurosci.*, **1**, 9-11 (1978).

Greenblatt D.J., Shader R.I., Divoll M. and Harmatz J.S.: Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 11S-16S (1981).

Haefely W.E.: Central actions of benzodiazepines: general introduction. *Brit. J. Psychiat.*, **133**, 231-238 (1978).

Haefely W. and Möhler H.: Mechanism of action of the benzodiazepines. *Roche Research Report*, 1980.

Hall R.C.W. and Zissok S.: Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 99S-104S (1981).

Hunkeler W., Möhler H., Pieri L., Polc P., Bonetti E.P., Cumin R., Schaffner R. and Haefely W.: Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature (London)*, **290**, 514-516 (1981).

Klepner C.A., Lippa A.S., Benson D.I., Sano M.C. and Beer B.: Resolution of two biochemically and pharmacologically dis-

tinct benzodiazepine receptors. *Pharmac. Biochem. Behav.*, **11**, 457-462 (1979).

Lader M.: Correlations of plasma concentrations of benzodiazepines with clinical effects. in R.G. Priest, A. Pletscher and J. Ward (Eds) *Sleep Research*, Lancaster, MTP Press, 1979, pp. 99-108.

Marengos P.J., Paul S.M., Goodwin F.K. and Skolnick P.: Putative endogenous receptor. *Life Sci.*, **25**, 1093-1102 (1979).

Marks J.: Les benzodiazépines. Utilisation, usage excessif et mauvais usage, abus. *Lancaster*, MTP Press, 1979.

Möhler H. and Okada T.: Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science*, **198**, 849-851 (1977).

Möhler H. and Okada T.: The benzodiazepines receptor in normal and pathological human brain. *Brit. J. Psychiat.*, **133**, 261-268 (1978).

Möhler H., Polc P., Cumin R., Pieri L. and Kettler R.: Nicotinamide is a brain constituent with benzodiazepine like actions. *Nature*, **278**, 563-565 (1979).

Parry H.G., Balter M.B., Melinger G.D. et al.: National patterns of psychotherapeutic drug use. *Arch. Gen. Psychiat.*, **28**, 18-74 (1973).

Poncelet P.F., Schmitz D. et Ansseau M.: Tolérance clinique du triazolam à haute dose chez les patients hospitalisés. *Non publié*, 1977.

Sellers E.M.: Clinical pharmacology and therapeutics of benzodiazepines. *Can. Med. Assoc. J.*, **118**, 1533-1538 (1978).

Squires R.F.: GABA mimetics and anions define four or more benzodiazepine receptor complexes in rat brain. *Neuro-endocrinol. Letters*, **3**, 68 (1981).

Squires R.F. and Braestrup C.: Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, **266**, 732-734 (1977).

Sternbach L.H.: The benzodiazepine story. *Basle, Editions «Roche»*, 1980.