

Kemija lijekova za liječenje anksiozno-depresivnih poremećaja

Matijašević, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:133382>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-01**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

Odjel za kemiju

Diplomski studij

Ana Matijašević

Kemija lijekova za liječenje anksiozno-depresivnih poremećaja

Diplomski rad

Mentor: doc. dr. sc. Aleksandar Sečenji

Neposredni voditelj: mag. kem. Pavo Živković

Osijek, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za kemiju
Diplomski studij kemije
Znanstveno područje: Prirodne znanosti
Znanstveno polje: Kemija

KEMIJA LIJEKOVA ZA LIJEČENJE ANKSIOZNO-DEPRESIVNIH POREMEĆAJA

Ana Matijašević

Rad je izrađen na: Odjelu za kemiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Mentor: doc. dr.sc. Aleksandar Sečenji
Neposredni voditelj: Pavo Živković, mag. chem.

Sažetak:

Anksioznost i depresija glavni su psihijatrijski problemi i razlozi hospitalizacije u Hrvatskoj. Anksioznost je psihijatrijski poremećaj kojeg obično prate zabrinutost i strah. S druge strane, depresija je poremećaj raspoloženja, kojeg prate osjećaj tuge i žalosti, ali nerijetko i suicidalne misli. Ova dva poremećaja se najčešće pojavljuju zajedno jer osoba koja ima depresiju nerijetko pati i od nekog anksioznog poremećaja. Oba poremećaja su kompleksna i najčešće su poporaćena pojavom somatskih bolesti.

Ovaj diplomski rad bavi se liječenjem ova dva povezana stanja. Postoji mnogo skupina lijekova na tržištu, a odabrano je pet predstavnika anksiolitika i antidepresiva. Antidepresivi koji su obrađeni su: *dezipramin*, *selegilin*, *escitalopram*, *bupropion* i *tianeptin*. Nadalje, anksiolitici koji su obrađeni su: *alprazolam*, *diazepam*, *lorazepam*, *oksazepam* i *nitrazepam*. Navedenim lijekovima su opisane strukture i svojstva, te njihov mehanizam djelovanja. Osim navednih lijekova ponuđena su i alternativna rješenja kao što je kognitivno-bihevioralna terapija. Kao alternativa mogu poslužiti i atipični antipsihotici, te kanabinoidi iz biljke *cannabis sativa* posebice CBD.

Diplomski rad obuhvaća: 42 stranice, 23 slike, 3 tablice, 46 literaturnih navoda.

Jezik izvornika: hrvatski

Ključne riječi: anksioznost, depresija, anksiolitici, antidepresivi, receptori, lijekovi

Rad prihvaćen: 16. rujna 2021. godine

Stručno povjerenstvo za ocjenu:

1. doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik, predsjednica
2. doc. dr. sc. Aleksandar Sečenji, mentor i član
3. doc. dr. sc. Tomislav Balić, član

Rad je pohranjen: Knjižnica Odjela za kemiju Osijek, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
Department of Chemistry
Graduate Study of Chemistry
Scientific Area: Natural Sciences
Scientific Field: Chemistry

CHEMISTRY OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS

Ana Matijašević

Thesis completed at: Department of Chemistry, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
Supervisor: assist. prof. Aleksandar Sečenji, PhD
Immediate supervisor: Pavo Živković, mag. chem.

Abstract

Anxiety and depression are the main psychiatric problems and reasons for hospitalization in Croatia. Anxiety is a psychiatric disorder that is usually accompanied by anxiety and fear. Depression, on the other hand, is a mood disorder accompanied by feelings of sadness and grief, but often also suicidal thoughts. These two disorders usually occur together because a person who is depressed often suffers from an anxiety disorder. Both disorders are complex and are most often accompanied by the appearance of somatic diseases.

This Diploma Thesis deals with the treatment of two related conditions. There are many groups of drugs on the market of which five that represent anxiolytics and antidepressants have been selected. Antidepressants discussed are: desipramine, selegiline, escitalopram, bupropion and tianeptine. Furthermore, anxiolytics discussed are: alprazolam, diazepam, lorazepam, oxazepam and nitrazepam. Structures, properties and the mechanisms of action have been described to the drugs named above. In addition to these drugs, alternative solutions such as cognitive-behavioral therapy have been offered. Atypical antipsychotics and cannabinoids from the cannabis plant sativa special CBD can also serve as an alternative.

Thesis includes: 42 pages, 23 figures, 3 tables, 46 references.

Original in: Croatian

Keywords: anxiety, depression, anxiolytics, antidepressants, receptor, drug

Thesis accepted: September 16th, 2021.

Reviewers:

1. assist. prof. Martina Šrajer Gajdošik, PhD, president of committee
2. assist. prof. Aleksandar Sečenji, PhD, mentor and committee member
3. assist. prof. Tomislav Balić, PhD, committee member

Thesis deposited in: Library of Department of Chemistry Osijek, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek

Sadržaj:

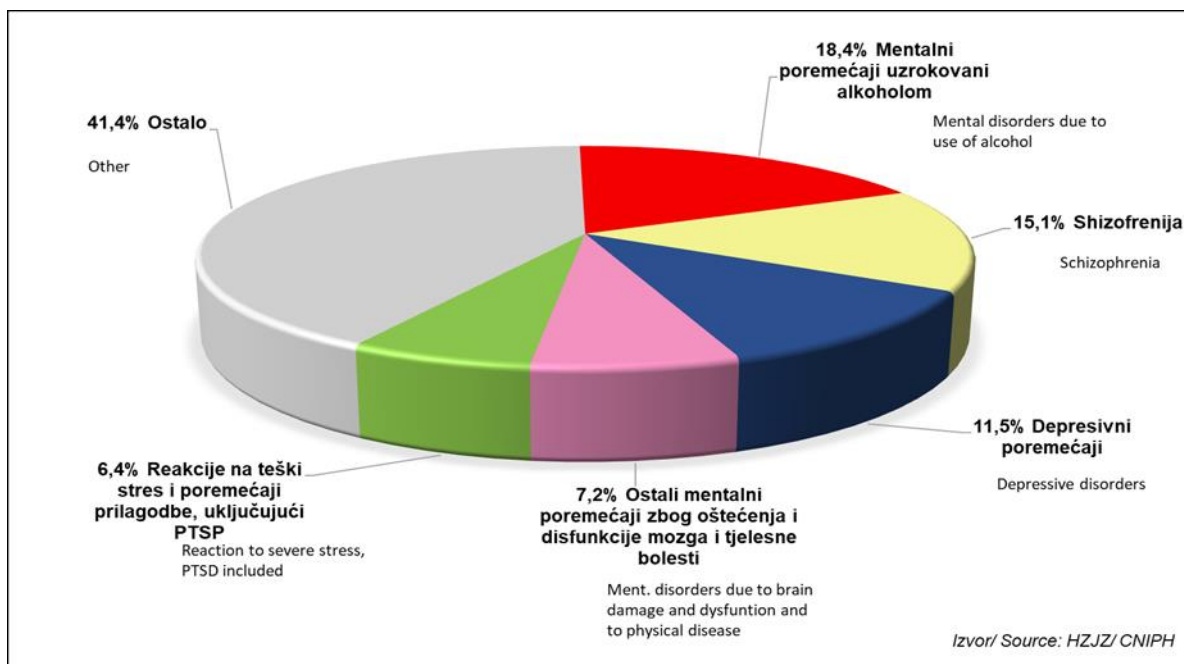
| | |
|--|----|
| 1. Uvod..... | 5 |
| 2. Simptomi i dijagnoza | 6 |
| 3. Mogućnosti liječenja | 8 |
| 3.1. Kratka povijest razvoja anksiolitika i antidepresiva..... | 8 |
| 3.2. Pregled lijekova na tržištu | 10 |
| 3.2.1. Antidepresivi | 11 |
| 3.2.1.1. Dezipramin | 12 |
| 3.2.1.2. Selegilin..... | 13 |
| 3.2.1.3. Escitalopram..... | 13 |
| 3.2.1.4. Bupropion..... | 14 |
| 3.2.1.5. Tianeptin..... | 15 |
| 3.2.2. Anksiolitici | 16 |
| 3.2.2.1. Alprazolam | 18 |
| 3.2.2.2. Diazepam..... | 19 |
| 3.2.2.3. Lorazepam | 20 |
| 3.2.2.4. Oksazepam | 21 |
| 3.2.2.5. Nitrazepam | 22 |
| 4. Tretman lijekovima | 23 |
| 4.1. Mehanizam djelovanja anksiolitika..... | 23 |
| 4.2. Mehanizam djelovanja antidepresiva | 27 |
| 4.4. Svojstva odabranih lijekova | 28 |
| 5. Moderni principi u liječenju anksiozno-depresivnih poremećaja | 36 |
| 5.1. 5-HT receptori | 36 |
| 5.2. Buspiron | 37 |
| 5.3. Agomelatin | 37 |
| 5.4. N-metil-D-aspartat (NDMA) glutamatni inoski blokatori | 38 |
| 6. Alternativne mogućnosti liječenja..... | 39 |
| Zaključak:..... | 42 |
| LITERATURA:..... | 43 |

1. Uvod

Anksioznost je termin pod kojim se podrazumijeva patološko stanje koje prati osjećaj straha. Povezana je s poremećenim radom vegetativnog živčanog sustava, odnosno njegovim pretjeranim radom. Razlika između anksioznosti i klasičnog straha leži u tome što za strah postoji pokriće odnosno realan uzrok, što za anksioznost nije slučaj. ^[1] S druge strane, depresija je psihijatrijski poremećaj, točnije poremećaj raspoloženja. Radi se o kroničnoj bolesti koja može dovesti i do suicida. ^[2]

Liječenje ovakvog kombiniranog stanja najčešće se provodi uvođenjem kombinirane terapije odnosno korištenjem anksiolitika i antidepresiva kroz određeni vremenski period. Na početku se primjenjuju manje koncentracije kako se organizam ne bi šokirao, potom se postupno povećavaju, zatim opet smanje i na kraju slijedi ukidanje terapije uz strogi nadzor stručnjaka. ^[3]

Prema podacima iz 2016. godine Svjetske zdravstvene organizacije, u Hrvatskoj mentalni poremećaji zauzimaju četvrto mjesto u poredku prema ukupnom opterećenju bolestima. Od svih mentalnih poremećaja najveći postotak može se pripisati depresiji (25,9%), poremećajima uzrokovanim alkoholom (17,1%) i anksiozni poremećajima (14,6%). Što se tiče hospitalizacije uzrokovane mentalnim poremećajima, vodeće mjesto opet zauzima depresija. Slika 1. predstavlja grafikon koji sadrži podatke o tome koje su mentalne bolesti razlogom za hospitalizaciju u Hrvatskoj. ^[4]



Slika 1.: Dijagnoze koje prednjače u hospitalizacijama zbog mentalnih poremećaja iz 2019. godine ^[4]

2. Simptomi i dijagnoza

Anksioznost je zapravo normalna fiziološka pojava koja prati stresne situacije. U povijesti su se anksiozni poremećaji nazivali *neurozama*. Ovi poremećaji najčešće se javljaju u najaktivnijim i najproduktivnijim godinama života dakle u ranim dvadesetima i prijelazom iz tridesetih u četrdesete godine života. Anksiozni poremećaji se razlikuju po intenzitetu i duljini trajanja. Psihijatrijski poremećaji u kojima je anksioznost vodeći simptom su: *opći anksiozni poremećaj (OAP)*, *panični poremećaj*, *agorafobija*, *socijalna fobija*, *specifične fobije*, *opsesivno-kompulzivni poremećaji (OKP)*. Navedenim patološkim stanjima mogu se još pridodati i *akutna stresna reakcija*, *posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)*, te *poremećaj prilagodbe*. Postoji cijeli spektar oboljenja povezanih s anksioznosti, pa je potrebno prvo otkriti o kojem se radi kako bi se liječio. ^[1]

Glavni simptom *OAP*-a jest neodređeni konstantni strah. Osim toga, pojavljuju se i simptomi kao što su iščekivanje, tjeskoba, strepnja, unutarnji pritisak, podrhtavanje dijelova tijela, nemogućnost da se ostane na jednom mjestu. Simptomi se ispoljavaju neovisno o stresnosti i opasnosti situacije. Uzrok takvog ponašanja pacijentu nije poznat. ^[1]

Panični poremećaj karakteriziran je paničnim strahom i pacijent je obično uplašen za vlastiti život. Zbog ove dijagnoze ne pojavljuju se samo psihičke naznake nego i tjelesni simptomi. Takav strah obično se pojavljuje bez ikakva očita razloga, bez obzira jesu li prisutne

somatske bolesti ili nisu. Kod *paničnog poremećaja* tjelesni simptomi su nešto izraženiji i dugotrajniji u usporedbi s *OAP*-om. Navedeni poremećaj učestaliji je kod žena i sam napadaj traje u punom intenzitetu oko desetak minuta, a zatim jenjava ili potpuno nestaje. ^[1]

Agorafobija je termin koji se odnosi na strah od odlaska od svoje kuće. Osoba se boji odlaska na otvorene prostore s velikom koncentracijom ljudi. Ovakav poremećaj može se pojaviti naglo ili se pojavljivati postupno. Oboljela osoba izbjegava mjesta gdje se može dogoditi napadaj panike (npr. javna mjesta poput aviona, lifta, trgova...) i najčešće se osjeća sigurno jedino kada ima pratioca. Razvojem ovog poremećaja može doći do velikih komplikacija kao što su na primjer depresija, zloraba droga i alkoholizam. ^[1]

Sličan problem kao kod *agorafobije* je prisutan i kod *socijalne fobije*. Naime, *socijalna fobija* odnosi se na strah od ljudi i socijalizacije s njima. Očituje se na različite načine ovisno od osobe do osobe, a može se manifestirati kroz strah od komunikacije s ljudima, strah od autoriteta, strah od osobe suprotnog spola i sl. Oboljela osoba najčešće ne može dobro socijalno funkcionirati, a i mogu se pojaviti i tjelesne naznake kao što su znojenje i crvenilo kože na licu. Razvojem ovog anksioznog poremećaja, dolazi najčešće i do drugih problema kao što je depresija, suicidalnost, alkoholizam i zloraba droga. ^[1]

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) može se odnositi na opsesivne misli ili opsesivne radnje nad kojima oboljela osoba nema kontrolu. Kod ovog poremećaja prisutna je izražena anksioznost koju oboljeli pokušava neutralizirati tzv. *kompulzijama* odnosno ponavljajućim opsesivnim radnjama, neovisno o tome što je osoba svjesna da su te radnje besmislene. ^[1]

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je poremećaj u kojem je osoba istraumatizirana nekom stresnom situacijom, a može se pojaviti odmah nakon traume ili odgođeno. Oboljela osoba je u konstantnom strahu za svoj život i životnu sigurnost. Uzorci mogu biti razni kao što su da su vidjeli prizor smrti, mučenje druge osobe ili su sami bili mučeni. Osobe s dijagnosticiranim *PTSP*-om imaju konstantne *flash back*-ove na svoju traumu u kojoj su prisustvovali. U Hrvatskoj je ovaj poremećaj poprilično izražen zbog ratnih događaja koji su zadesili državu. Osim *flash backova*, simptomi mogu biti i izbjegavanje radnji koje ih podsjećaju na događaj, slab interes za uobičajene aktivnosti, emotivna nesposobnost i drugi. Javlja se i pojačana pobuđenost živčanog sustava u vidu problema s odmorom i spavanjem, a mogu se pojaviti i izljevi bijesa. ^[1]

Simptomi depresije vrlo su složeni i najčešće započinju gubitkom interesa i volje za životom, te manjkom energije. Ti simptomi kasnije prerastaju u poremećenu prehranu (najčešće

gubitak apetita), te se nerijetko pojavljuje i problem suicidalnosti osobe. Simptomi se mogu mjeriti po jačini i učestalosti, te postoje brojne ljestvice koje ih mjere. Neke od najpoznatijih su *Beck Depression Inventory (BDI)*, *Hamiltonova ocijenska ljestvica*, *Zung ljestvica za samoprocjenu* i brojne druge. Sve funkcioniraju na vrlo sličan način kao na primjer *Hamiltonova* koja sadrži sedamnaest, dvadeset i jedno ili dvadeset i devet pitanja čiji odgovori mogu argumentirati radi li se o psihičkom ili somatskom oboljenju. Na temelju bodova može se zaključiti o kojoj se vrsti depresije radi, pa tako sa sedamnaest pacijent ima blagu depresiju, dok s preko dvadeset pet ima stanje teške depresivne epizode. [2]

Postoje brojne klasifikacije depresivnih poremećaja od kojih su najpoznatije *DSM V* i *MKB-10*. Prema *MKB-10* klasifikaciji depresivni poremećaji obilježavaju se slovom F uz koje stoji određeni broj, pa će tako pod F32 stajati prva depresivna epizoda, dok će pod šifrom F34 stajati trajno poremećeno raspoloženje. Šifre depresivnih stanja prostiru se od F30 do F39. Pod navedenim šiframa stoje opisi onoga što pacijent proživljava. Druga podjela depresije je na unipolarnu i bipolarnu. Potoji i tzv. *psihotična depresija* koju karakteriziraju sumanute ideje i razne halucinacije. Također, prisutna je i *reaktivna depresija* koja je vezana uz stresni događaj. Nadalje, postoji i *sezonska depresija* koja se javlja uz godišnje doba u kojem se pacijent nalazi. Pod terminom *distimija* stoji depresija koja traje dvije ili više godina. [2]

3. Mogućnosti liječenja

Glavni problem kod liječenja ovakvih poremećaja je to što se ne mogu sagledati posebno, nego svaki pojedinac koji je obolio od depresije ima vjerojatno jedan ili čak više anksioznih poremećaja. Dakle, u većini slučajeva depresija dolazi u paketu s *neurozama*. Neovisno o dostupnosti liječenja, mnogi pacijenti nikada nisu liječeni, kako zbog velike stigme u društvu koja je povezana s psihijatrijskim problemima, tako i zbog toga što brojni od njih „ne vide svoj problem“. Nadalje, kod većine pacijenata prvo se pojavljuju tjelesni simptomi, a ne same promjene raspoloženja, a zadaća liječnika obiteljske medicine je samim time jako složena jer korijen problema s tjelesnim zdravljem nije odmah uočljiv. [3]

3.1. Kratka povijest razvoja anksiolitika i antidepresiva

Prvi primitivni anksiolitici su bili alkohol i opijum. Alkohol pri početku konzumiranja ima blago anksiolitičko djelovanje koje daljnjim konzumiranjem prerasta u sedativno jer je sam alkohol depresor središnjeg živčanog sustava. Opijum i alkohol prestali su se smatrati dobrim anksioliticima zbog štetnog djelovanja na organizam, raznih nuspojava i lakog izazivanja ovisnosti o upotrebi. [1]

Kao terapija za anksiozne poremećaje u 19. i 20. stoljeću koriste se bromidi. Bromidi su bili učinkoviti kao sedativi, ali teško ih je dozirati jer se kod upotrebe već i kod manjih doza javlja tzv. *bromizam*.^[1]

Tijekom 19. i 20. stoljeća koriste se *klor-alhidrat* i *paraldehid*. *Klor-alhidrat* imao je hipnotička, anksiolitička i sedativna svojstva. Mogao se koristiti kod EEG-a jer nije imao antiepileptička svojstva. Problemi kod ovog lijeka su to što je izrazito štetan za ljudski organizam, brzo izaziva navikavanje i ovisnost o primjeni. S druge strane, *paraldehid* je uspješniji kao anksiolitik od *klor-aldehida*, ali koristio se i kao hipnotik/sedativ kod alkoholičara i kao antikonvulziv. Unos ovog lijeka u organizam stvara iznimno velik problem jer je intramuskularni unos iznimno bolan i stvara *nekrozu* tkiva na mjestu uboda. Nadalje, intravenski unos može dovesti do komplikacija s plućima (plućni edem) i kolapsa cirkulacije. Što se tiče oralne primjene, ona izaziva intenzivan osjećaj pečenja u grlu ako se lijek dobro ne razrijedi. Također, ovaj lijek reagira s plastikom, pa se ne može primijeniti ni rektalnim kontejnerom.^[1]

Početak 20. stoljeća dolazi do nove ere anksiolitika koja je započela otkrićem *barbiturata*. Navedena skupina spojeva koristila se kao anksiolitici, hipnotici, sedativi, anestetici i antikonvulzivi. Danas su zamijenjeni najuspješnijim anksioliticima *benzodiazepinima*. Razlog zašto su *benzodiazepini* sretnije rješenje leži u velikoj toksičnosti *barbiturata*, manjeg spektra primjene, brzog navikavanja na lijek i stvaranja ovisnosti o primjeni. Osim navedenih problema, tu je i induciranje jetrenih mikrosomalnih enzima koji djeluju tako da pospješuju metabolizam drugih lijekova. Danas je gotovo nezamjenjiva terapija u liječenju anksiozno-depresivnih poremećaja terapija *benzodiazepinima* čiji se prvi predstavnik na tržištu pojavio pedesetih godina prošlog stoljeća. Jedan od najnovijih lijekova, otkriven u sedamdesetim godinama prošlog stoljeća je *bupiron*. Iako izrazito uspješan, ipak nije zamijenio *benzodiazepine*.^[1]

Tijekom povijesti problemi vezani uz poremećaje raspoloženja bio je gotovo nerješiv. Primjenjivale su se razno razne metode međutim bez puno uspjeha. Neke od metoda bile su inzulinska koma, elektrokovulzivna terapija, te primjena *opoida*, *amfetamina* i *barbiturata*. Razvojem farmacije došlo je do pozitivnog pomaka pedesetih godina prošlog stoljeća kada je otkriven *iproniazid*. Primarno je otkriven kao lijek u borbi protiv tuberkuloze, a kasnije je otkriveno da se zapravo radi o psihoaktivnoj tvari. Pozitivan pomak se očitovao kroz poboljšanje raspoloženja i općenitu pojačanu aktivnost. Tim lijekom započelo je

usavršavanje *psihofarmakoterapije*. Radi se o supstanci koja je inhibitor *monoaminoksidaze* i samom inhibicijom povećava se koncentracija *noradrenalina*, *serotonina* i *dopamina*. Daljnjim napretkom znanosti pojavile su se i druge skupine lijekova koje će biti redom navedene u slijedećem poglavlju. [2]

3.2. Pregled lijekova na tržištu

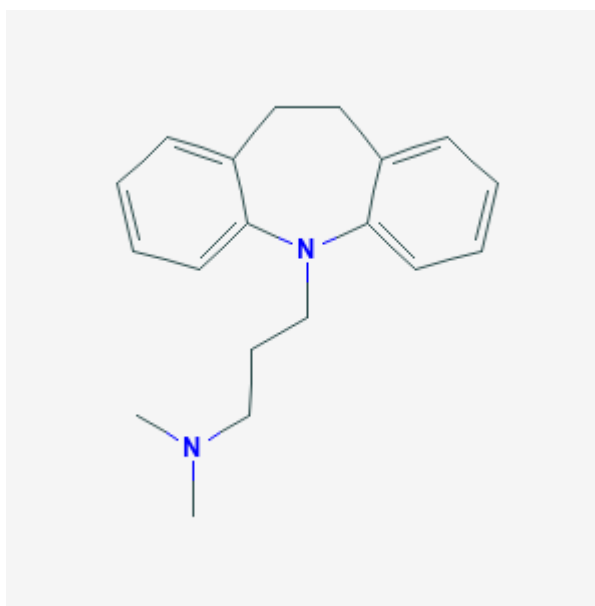
Postoje razne opcije za liječenje anksiozno-depresivnih poremećaja. Što se tiče anksiolitika u primjeni prednjače *benzodiazepini*, dok je kod antidepresiva stvar malo složenija jer na tržištu postoje brojne skupine lijekova koje se preporučuju ovisno o simptomima. U ovom diplomskom radu bit će zasebno predstavljeno pet anksiolitika i pet antidepresiva koji su vidljivi u tablici 1. [1,2]

Tablica 1.: Pregled lijekova koji će biti posebno obrađeni u ovom diplomskom radu ^[1,2]

| ANTIDEPRESIVI | ANKSIOLITICI |
|---------------|--------------|
| Dezipramin | Alprazolam |
| Selegilin | Diazepam |
| Escitalopram | Lorazepam |
| Bupropion | Oksazepam |
| Tianeptin | Nitrazepam |

3.2.1. Antidepresivi

Istraživanja psihoaktivnih tvari traju od davnina. Prva moderna psihoaktivna tvar sintetizirana u antidepresivne svrhe jest *imipramin*. Radi se o lijeku iz skupine *tricikličkih antidepresiva* koji je polučio veliki uspjeh pojavivši se na tržištu. Prava ekspanzija i popularizacija ovog lijeka dogodila se pedesetih i šezdesetih godina prošlog stoljeća. Oko četrdeset i četiri posto bolesnika izjasnilo se da je nakon uzimanja lijeka doživjelo značajno poboljšanje simptoma depresije. ^[2] Kemijska struktura *imipramina* vidljiva je na slici 2. ^[5]



Slika 2.: Kemijska struktura imipramina ^[5]

Novi val usavršavanja doveo je novu skupinu antidepresiva na tržište. Radi se o *selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina* ili skraćeno *SSRI* lijekovima. To je bilo revolucionarno otkriće, a prvi predstavnik je bio *fluoksetin*. Ta skupina lijekova je iznimno učinkovita i ima mali broj nuspojava, pa se zadržala „na tronu“ svih antidepresiva. U tablici 2. vidljive su ostale skupine antidepresiva koji su trenutno na tržištu. ^[2]

Tablica 2.: Pregled skupina antidepresiva na tržištu ^[2]

| Skupina lijekova | Predstavnici |
|--|-------------------------------------|
| <i>Triciklički antidepresivi (TCA)</i> | <i>Klomipramin, dezipramin, ...</i> |
| <i>Inhibitori monoaminoksidaze (MAOI)</i> | <i>Fenelzin, selegilin...</i> |
| <i>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)</i> | <i>Escitalopram, fluoksetin...</i> |
| <i>Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)</i> | <i>Reboksetin, atomoksetin...</i> |
| <i>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)</i> | <i>Duloksetin, venlafaksin...</i> |
| <i>Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)</i> | <i>Bupropion, metilfenidat...</i> |
| <i>Noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (NASSA)</i> | <i>Mirtazapin, mianserin...</i> |
| <i>Multimodalni antidepresivi</i> | <i>Vilazadon, vortiooksetin...</i> |
| <i>Agonisti melatoninskih receptora</i> | <i>Ramelteon, agomelatin...</i> |
| <i>Antagonisti 5-HT_{2c} receptora</i> | |
| <i>Modulatori unosa serotonina</i> | <i>Tianeptin ...</i> |

3.2.1.1. Dezipramin

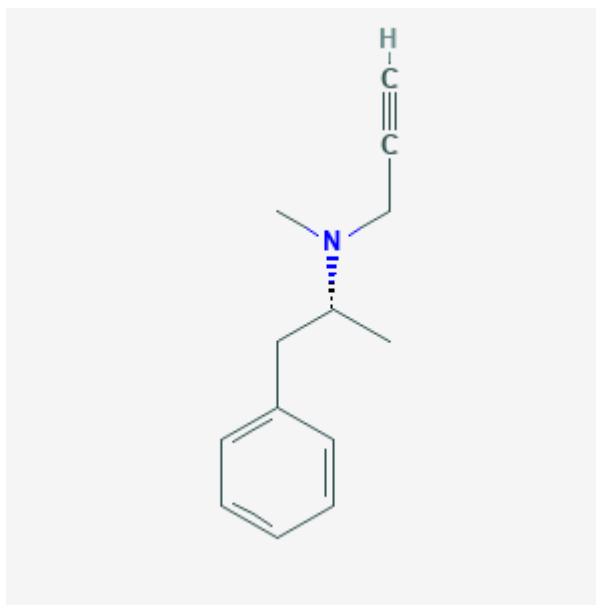
Spoj koji se nalazi na tržištu pod imenom *dezipramin* zapravo je glavni aktivni metabolit *tricikličkih antidepresiva* točnije *imipramina* i *lofepramina*. Na tržištu je prisutan kao antidepresiv od 1964. godine i korišten je poglavito u SAD-u i Europi. Osim što djeluje preventivno na depresiju, može se koristiti kod liječenja enureze kod djece (nekontrolirano mokrenje u snu). Osim toga, koristi se i kao terapija za ovisnike o kokainu. Strukturno je gotovo identičan *imipraminu*, a to je i razumljivo jer je njegov metabolit. Mehanizam djelovanja obuhvaća inhibitorsko djelovanje na ponovnu pohranu *norepinefrina* i aktivatorsko djelovanje na ponovnu pohranu *serotonina* i *dopamina*. Najčešće se uzima oralno u obliku tablete. Postoji polemika vezano za ovaj lijek i liječenje hiperaktivnosti odnosno poremećaja pažnje. Relativno je uspješan na tom polju, ali postoji problem jer ima veliki utjecaj na kardiovaskularni sustav. Također, može izazvati infarkt miokarda,

blokiranje srca, srčanu aritmiju, maniju, glaukom i tako dalje. Kod trudnica, prisutan je u majčinu mlijeku i prolazi kroz placentu djelujući direktno na fetus. Ne smije se mješati s depresorima središnjeg živčanog sustava kao što su *barbiturati* i alkohol. [6]

3.2.1.2. Selegilin

Inhibitori *monoamin oksidaze* imaju dvije generacije. Prvi odnosno klasični inhibitori *monoamin oksidaze* su *fenelzin* i *izokarboksazid*. Druga generacija dijeli se na *MAO-A* inhibitore i *MAO-B* inhibitore u koje spada i ovaj predstavnik – *selegilin*. U monoaminskoj teoriji uzrok depresije je nedostatak *monoamina* ponajprije *serotonina*, *dopamina* i *noradrenalina*. [2]

Selegilin je lijek koji se prepisuje kako za liječenje depresije tako i za parkinsonovu bolest. Originalno je sintetiziran kao zaštita za neurone, međutim ta uloga još nije dokazana. [7] Kemijska struktura *selegilina* vidljiva je na slici 3. [8]

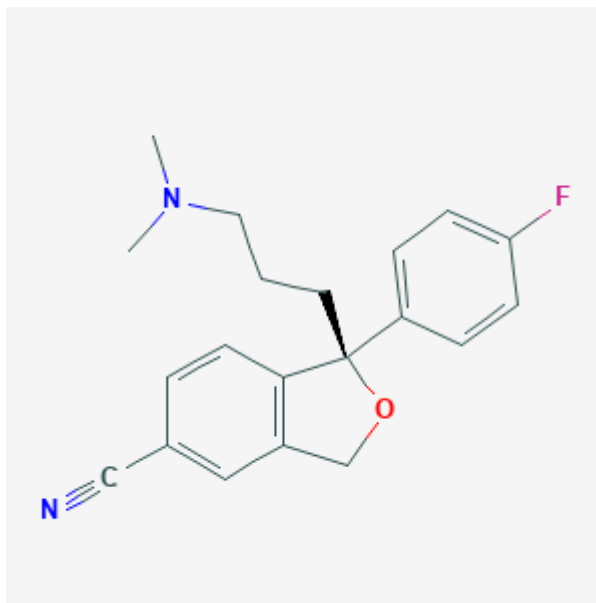


Slika 3.: Kemijska struktura selegilina [8]

3.2.1.3. Escitalopram

Escitalopram spada u novije antidepresive točnije u skupinu *selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI)*. Takvi lijekovi djeluju na način da se vežu s 5-HT receptorima čime uzrokuju povećanje koncentracije serotonina u presinaptičkim i postsinaptičkim pukotinama. Osim toga, dovodi i do ponovne pohrane u vezikule. Još se nazivaju i „antidepresivima prve linije“ jer u većini slučajeva liječnici posežu upravo za njima kao

terapijom iz razloga što imaju gotovo neznatne nuspojave. [2] Kemijska struktura *escitaloprama* vidljiva je na slici 4. [9]



Slika 4.: Kemijska struktura *escitaloprama* [9]

Sam *escitalopram* je S-stereoizomer *citalopramove* racemične smjese koji je efektivniji od R-izomera. Iz raznih istraživanja može se zaključiti da je u usporedbi s drugim antidepresivima *escitalopram* pokazuje najbolje rezultate u liječenju. [10]

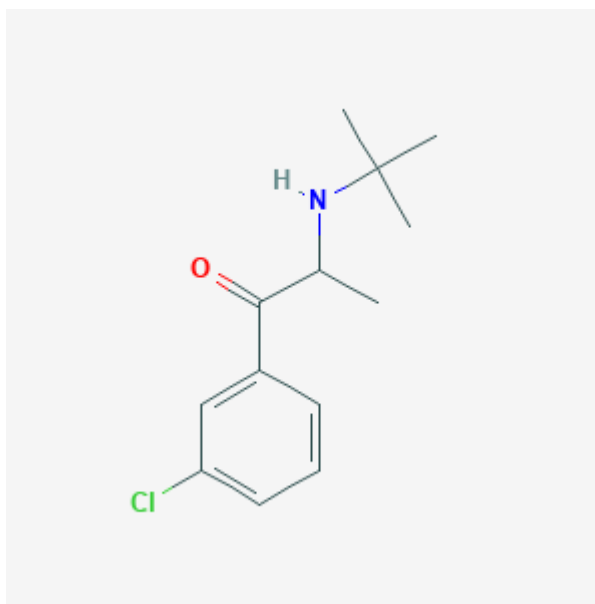
Escitalopram je najselektivniji od svih SSRI lijekova. Koristi se za liječenje i depresije i anksioznih poremećaja, te je učinkovit već u dozi od 10 mg. Osim kombinacije anksioznosti i depresije, učinkovit je i u liječenju generalnog anksioznog poremećaja, te kod napadaja panike. Odlikuje se malim nuspojavama i visokom podnošljivošću. [10]

Osim *escitaloprama*, kombinaciju anksioznosti i depresije učinkovito liječi i *venlafaksin*. *Venlafaksin* također spada u noviju generaciju antidepresiva takozvane SNRI lijekove odnosno selektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina. Sam lijek se češće prepisuje kada je depresija kombinirana s generalnim anksioznim poremećajima, dok su SSRI lijekovi više za napadaje panike, socijalne fobije i OKP. [3]

3.2.1.4. Bupropion

Bupropion spada u skupinu inhibitora ponovne pohrane noradrenalina i dopamina. Ovaj lijek jedan je od rijetkih primjera koji djeluje tako da povećava staničnu proliferaciju u hipokampusu. Osim u liječenju velikih depresivnih epizoda koristi se i kao terapija za

bipolarni poremećaj. Kao i svaki lijek i kod ovoga postoje nuspojave kao što su pojačana stimulacija anksioznosti, bolovi u abdomenu, suhoća usta, nesanica, pojačano znojenje, itd. Budući da se radi o psihoaktivnoj tvari, nekim istraživanjima je pokazano da je dobar izbor u borbi oko prestanka pušenja. [2] Kemijska struktura ovog lijeka vidljiva je na slici 5. [11]



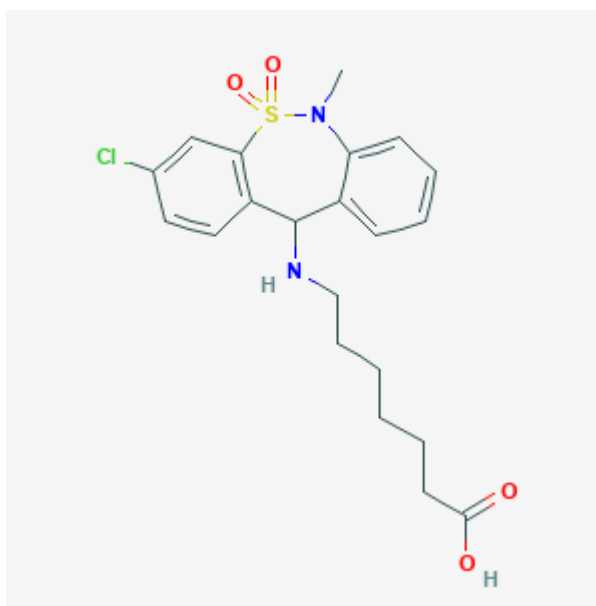
Slika 5.: Kemijska struktura bupropiona [11]

Iako se antidepresivi obično ne kombiniraju, iznimka je kombinacija *SSRI* i *SNRI* lijekova s *bupropionom*. Istraživanja su pokazala da *bupropion* pojačava učinkovitost *SSRI* i *SNRI* lijekova i smanjuje njihove nuspojave, poglavito seksualnu disfunkciju koju izazivaju ove gore navedene skupine lijekova. Iz tog razloga češće se propisuje kombinacija ove dvije klase antidepresiva, nego *bupropion* samostalno. Od *SSRI* lijekova najčešće se s *bupropionom* kombinira *venlafaksin*. Još nije dovoljno istraženo kako *bupropion* djeluje na mušku, a kako na žensku seksualnu disfunkciju. *Bupropion* se obično preporučuje osobama koje su oboljele od teške depresije, a ne reagiraju na neku od propisanih terapija. [12]

3.2.1.5. *Tianeptin*

Tianeptin je predstavnik najnovije skupine antidepresiva odnosno *modulatora unosa serotonina*. [2] Ono što ga čini posebnim je njegov mehanizam djelovanja koji će biti predstavljen u narednim poglavljima. U globalu, *tianeptin* je antidepresiv koji pojačava sinaptičku pohranu *serotonina*, ali s minimalnim utjecajem na *dopamin* i *norepinefrin*. Radi se o vrlo učinkovitom lijeku čija se učinkovitost može usporediti s *tricikličkim antidepresivima* i *fluoksetinom*. Najčešće se prepisuje kada oboljeli ne odgovara na *SSRI* terapiju. Još jedna pozitivna strana ovoga lijeka je to što pomaže u procesu učenja, odnosno

istraživanja na glodavcima su pokazala da unaprijeđuje dugoročno pamćenje. Nadalje, poznata je njegova uloga u zaštiti neurona, te njegova uloga protiv konvulzija. *Tianeptin* se može prepisivati kod teške depresije, ali i kada je u kombinaciji s nekim anksioznim poremećajem. Također, pokazuje manje nuspojave za razliku od *tricikličkih antidepresiva* i *SSRI* lijekova. Kao psihoaktivna tvar koristi se u nekim slučajevima u borbi s alkoholizmom. [13] Kemijska struktura *tianeptina* vidljiva je na slici 6. [14]



Slika 6.: Kemijska struktura *tianeptina* [14]

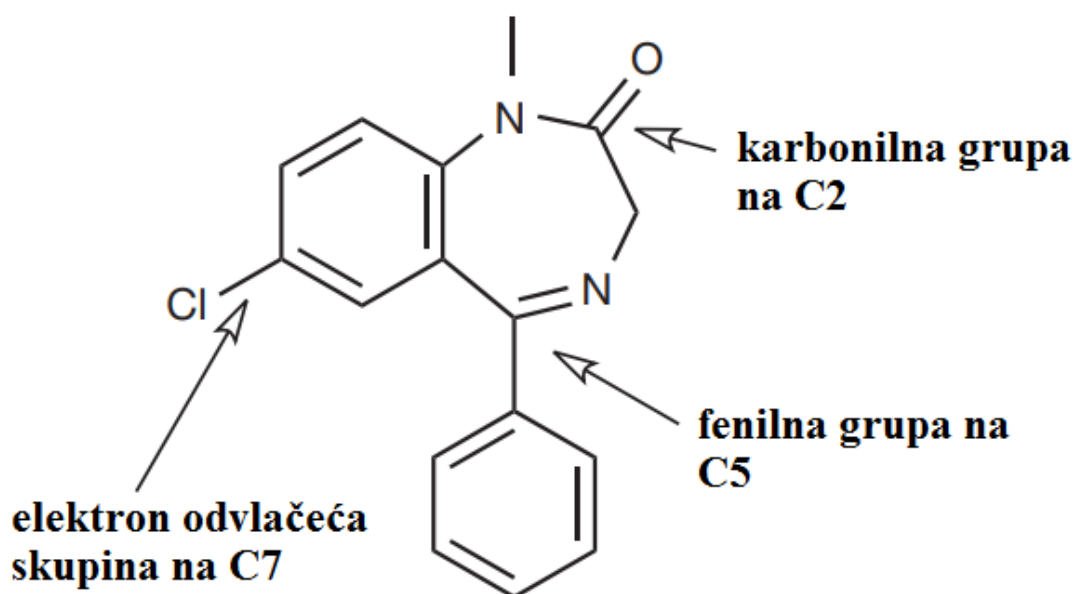
3.2.2. Anksiolitici

Razvoj kvalitetnih anksiolitika bio je trnovit. Početkom pedesetih godina prošlog stoljeća, dogodila se revolucija na tom polju jer se pojavio prvi *benzodiazepin*. Od tada pa do danas *benzodiazepini* su gotovo nezamijenjiva terapija u liječenju anksioznih poremećaja. Prednosti *benzodiazepina* nad terapijama ovog tipa su to što se lako podnose, brzo djeluju, nemaju značajnijih nuspojava, imaju širok spektar djelovanja, te su to poprilično sigurni lijekovi za razliku od drugih vrsta lijekova za liječenje anksioznosti na tržištu. Osim anksiolitičkog djelovanja poznati su po djelovanju kao hipnotici. Hipnotici se primjenjuju kod poremećaja spavanja, kao intravenski anestetici, antikonvulzivi, itd. [1]

Prvi sintetizirani *benzodiazepin* sintetiziran je u Hoffmann-La Roche laboratoriju. Radi se o *klordiazepoksidu* kojeg je sintetizirao znanstvenik Leo Sternbach. Taj se spoj kroz brojne

testove pokazao učinkovitim hipnotikom i anksiolitikom. Od toga vremena do danas, ova skupina lijekova je postajala gotovo svakim trenutkom sve mnogobrojnija. ^[15]

Ono što je zajedničko svim *benzodiazepinima* jest njihova kemijska struktura. U osnovi, ona se sastoji najčešće od *1,4 benzodiazepinskog prstena*. Podrobnija struktura i njihove strukturalne karakteristike vidljive su na slici 7. ^[15]



Slika 7.: Strukturalne karakteristike benzodiazepina ^[15]

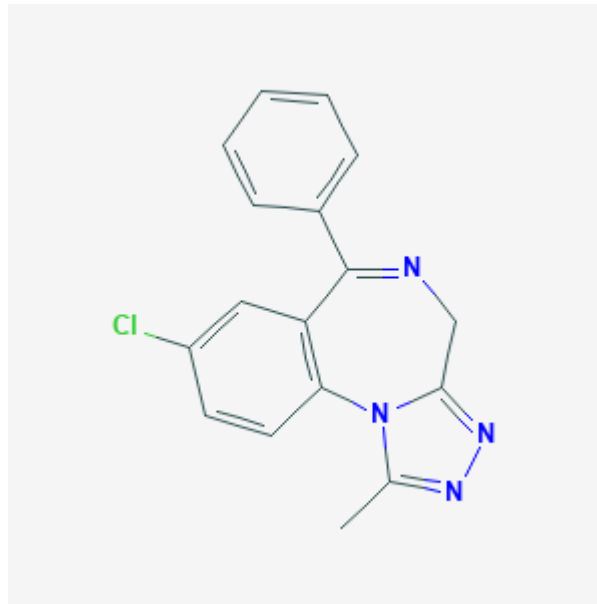
Benzodiazepini su lipofilni lijekovi. O njihovoj lipofilnosti ovisi kakvo će im djelovanje biti. Na primjer *diazepam* je najlipofilniji pa je njegov početak djelovanja najbrži (lako prolazi krvno-moždanu barijeru), ali vremenom slabi zbog prebacivanja na masno tkivo. S druge strane, *lorazepam* je manje lipofilan i teže se apsorbira, ali vršne koncentracije u plazmi su mu dugotrajnije. Dakle, lipofilniji *benzodiazepini* se češće koriste kao hipnotici, dok oni manje lipofilni su češće u primjeni kao anksiolitici. U ovom diplomskom radu bit će predstavljeno ukupno pet *benzodiazepina* čije su karakteristike, način djelovanja i doze prikazane u tablici 3. ^[1]

Tablica 3.: Karakteristike, način djelovanja i doziranje najčešće korištenih benzodiazepina u RH ^[1]

| Lijek | Približne ekvivalentne doze (mg) | Brzina djelovanja | Aktivni metaboliti | Prosječno vrijeme poluživota (sati) | Dužina djelovanja | Uobičajene doze za odrasle (mg/dan) |
|-------------------|----------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| <i>Alprazolam</i> | 0,5 | srednje | da | 12 | kratko | 0,5-6 |
| <i>Diazepam</i> | 5 | brzo | da | 100 | dugo | 2-40 |
| <i>Lorazepam</i> | 1 | srednje | ne | 15 | kratko | 2-6 |
| <i>Oksazepam</i> | 15 | polako | ne | 8 | kratko | 30-90 |
| <i>Nitrazepam</i> | 5 | brzo | ne | 15 | kratko | 5-10 |

3.2.2.1. *Alprazolam*

Alprazolam je lijek sa srednje brzim početkom djelovanja koji se ne prepisuje mladima od osamnaest godina. U tijelu se ponaša kao anksiolitik, a odlična je terapija za *panični poremećaj* i mješoviti anksiozno-depresivni poremećaj. Uzima se najčešće oralno u obliku tableta. Što se tiče nuspojava one su rijetke, te ako se i pojave pojavljuju se na početku terapije, te vremenom jenjavaju. Od nuspojava karakteristična je pospanost, pojava depresije, zatvor ili proljev, te suhoća usta. Pri većim dozama (oko 4 mg aktivne tvari na dan) učestalost nuspojava se udvostručuje. Također, mogu se pojaviti i nuspojave poput teškoće koordinacije, problemi s apetitom, umor, nesаница i tako dalje. Glavni problem kod ovog lijeka je izazivanje ovisnosti o primjeni. ^[1] Na tržištu je prisutan pod nazivom *Xanax* i radi se o jednom od najpopularnijih anksiolitika. Njegova kemijska struktura vidljiva je na slici 8. ^[16]



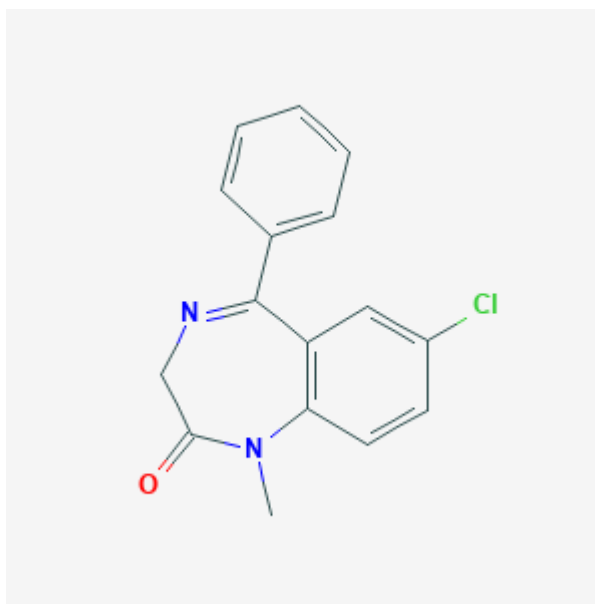
Slika 8.: Kemijska struktura alprazolama ^[16]

3.2.2.2. Diazepam

Diazepam je lijek visoke učinkovitosti i brzog početka djelovanja. Budući da je najkorišteniji lijek, Svjetska zdravstvena organizacija ga je svrstala u listu osnovnih, neizostavnih lijekova odnosno u sustav bazične zdravstvene zaštite. Njegova primjena je svestrana, a uključuje oralnu primjenu u obliku tableta, intravensku, intramuskularnu i rektalnu primjenu. U intravenskoj primjeni mora se razrijediti i vrhunac djelovanja započinje nakon jedne do pet minuta. S druge strane, početak djelovanja kod intramuskularne primjene je odgođen i najčešće je vrhunac djelovanja petnaest do trideset minuta nakon primjene, zbog toga što je apsorpcija intramuskularno nepravilna, nepotpuna i spora. Ovaj lijek ima aktivne metabolite, a najznačajniji je *dezmetildiazepam* koji se u literaturi spominje i kao *nordiazepam*. Zahvaljujući tom metabolitu *diazepam* ima bifazično vrijeme poluživota koje ukupno iznosi gotovo sto sati. ^[1]

Diazepam je najčešće korišteni *benzodiazepin* zbog širokog spektra djelovanja. Primarno se koristi za liječenje anksioznih poremećaja, te kod ustezanja izazvanih djelovanjem alkohola, opijata i ostalih *benzodiazepina*. Može poslužiti i u kratkotrajnom liječenju nesаницe, te kao priprema za kirurške zahvate i kod endoskopije. Nadalje, poznata je i njegova uloga u liječenju epilepsije, ali se za tu dijagnozu slabo koristi zbog izazivanja tolerancije na lijek. Osim gore navedenih primjena, koristi se i kod komplikacija koje uključuju halucinacije i psihozu, pa tako i kod predoziranja stimulirajućim drogama (LSD, kokain, metamfetamin).

Tolerancija na lijek se pojavljuje šest tjedana nakon primjene. Predstavlja također i lijek koji se koristi kod benzodiazepinske ovisnosti. Neki znanstvenici tvrde da nije baš najsretnije rješenje kod liječenja alkoholizma, jer pojačava želju i količinu popijenog alkohola. [1] Kemijska struktura *diazepam* vidljiva je na slici 9 čiji je tržišni naziv *valium*. [17]



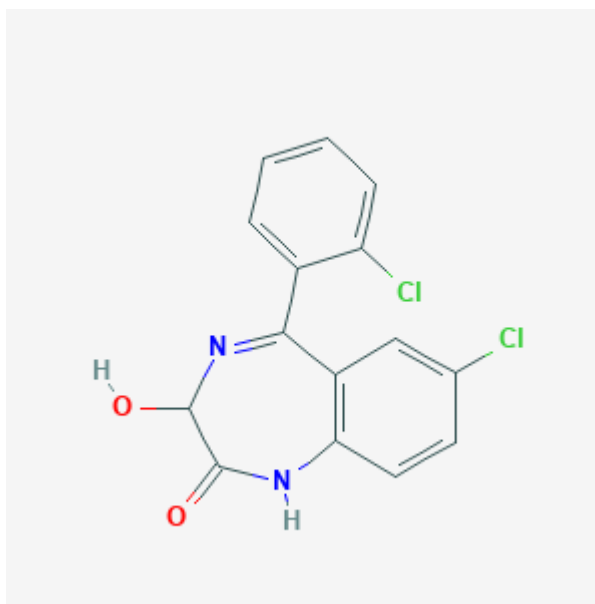
Slika 9.: Kemijska struktura *diazepam* [17]

3.2.2.3. *Lorazepam*

Lorazepam je lijek široke uporabe s kratkim djelovanjem. Svestrana je i primjena ovog lijeka, budući da se može uzimati oralno u obliku tableta, te intravenozno i intramuskularno. Zahvaljujući smanjenoj lipofilnosti, s jedne strane sporo se apsorbira u oralnoj primjeni, a s druge neće se lako distribuirati u masno tkivo. U usporedbi s *diazepamom* manje se akumulira u organizmu i ima kraće vrijeme poluživota. [1]

Koncentracije u plazmi dosežu svoj maksimum kod intramuskularne i oralne primjene u vremenu od dva sata, dok se vrijeme doseg razlikuje kod intravenske primjene i ono traje oko deset minuta. Djelovanje lijeka je slično za sve vrste primjene i iznosi između šest i dvanaest sati. Za razliku od ostalih *benzodiazepina* ne stvara aktivne metabolite. Primarno se koristi kao lijek za nesanicu, anksiozne poremećaje te epilepsiju. Neki ga znanstvenici smatraju boljim izborom za liječenje simptoma epilepsije od *diazepam*, ali njegovo korištenje kao i korištenje drugih *benzodiazepina* nije baš preporučljivo jer se organizam brzo navikne na primjenu i stvara toleranciju na lijek. Sudjeluje u prevenciji agitacije i konvulzija kod osoba predoziranih stimulirajućim drogama. Nuspojave su slične onima za

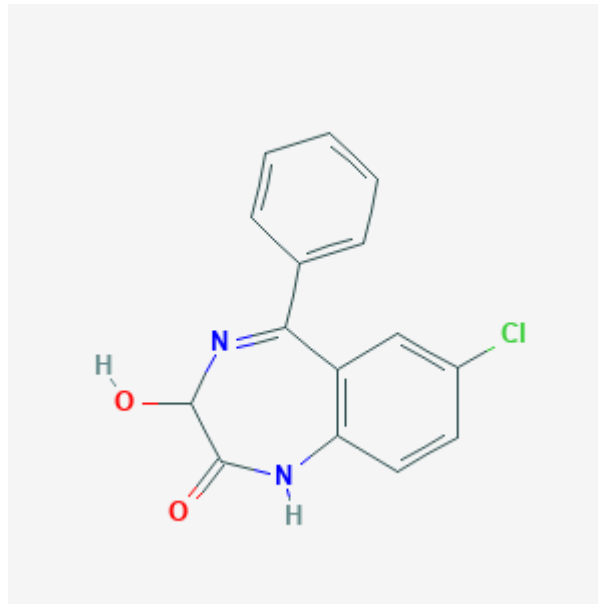
sve *benzodiazepine*, izuzev toga što poprilično djeluje na pamćenje odnosno jači je efekt oštećenja pamćenja. Zbog svih navedenih indikacija, primjena ovog lijeka je ograničena na dva do maksimalno četiri tjedna. ^[1] Kemijska struktura *lorazepama* vidljiva je na slici 10. ^[18]



Slika 10.: Kemijska struktura *lorazepama* ^[18]

3.2.2.4. *Oksazepam*

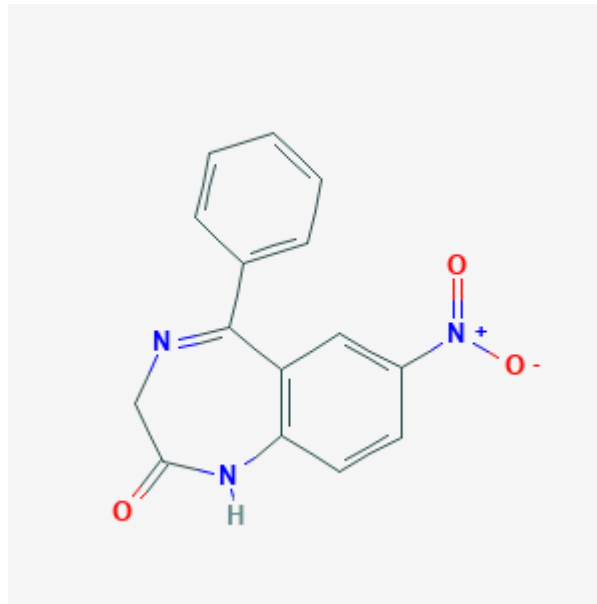
Oksazepam je lijek koji se najmanje apsorbira od svih *benzodiazepina*. Također, najduže mu treba da počne djelovati. Raspon doza ovisi o stanju oboljele osobe. Minimalna doza iznosi trideset miligrama, dok je maksimalna devedeset miligrama na dan. Ovaj lijek metabolizmom ne stvara aktivne metabolite, a vrijeme poluživota mu je osam sati. Primjenjuje se u slučaju blagog anksioznog poremećaja. Također, može liječiti i nesanicu te probleme sa spavanjem i održavanjem sna. Osim tih primjena, može liječiti i kombinirani anksiozno-depresivni poremećaj, odnosno anksioznost uzrokovanu depresijom. Budući da se ovdje radi o najmanje toksičnom *benzodiazepinu* pogodan je za liječenje osoba s oštećenom jetrom, poglavito alkoholičara jer je poznato i njegovo djelovanje protiv alkoholnog ustezanja. Nuspojave su zajedničke kao i kod ostalih *benzodiazepina*, s tim da je *oksazepam* najmanje toksičan kao što je već spomenuto, pa je i manje negativnih indikacija povezanih s korištenjem ovog lijeka. ^[1] Kemijska struktura *oksazepama* vidljiva je na slici 11. ^[19]



Slika 11.: Kemijska struktura oksazepama ^[19]

3.2.2.5. Nitrazepam

Za razliku od *oksazepama* i drugih *benzodiazepina*, *nitrazepam* ima znatno brže početno djelovanje. Najčešće se uzima oralno u obliku tableta. Također, jedan je od najduže „živićih“ anksiolitika jer mu je prosječno vrijeme poluživota oko dvadeset i devet sati, dok se u mozgu točnije u likvoru zadržava nevjerojatnih šezdeset i osam sati. Primarno se koristi kod poremećaja spavanja, ali i kod refraktorne epilepsije. Neki znanstvenici smatraju da je *nitrazepam* bolja terapija za Westov sindrom od uobičajenog *klonazepama*. Nuspojave su većinom jednake kao i kod ostalih *benzodiazepina*. Ovisnost o primjeni *nitrazepama*, odnosno tolerancija na lijek javlja se već nakon tjedan dana od početka primjene. ^[1] Kemijska struktura *nitrazepama* je vidljiva na slici 12. ^[20]

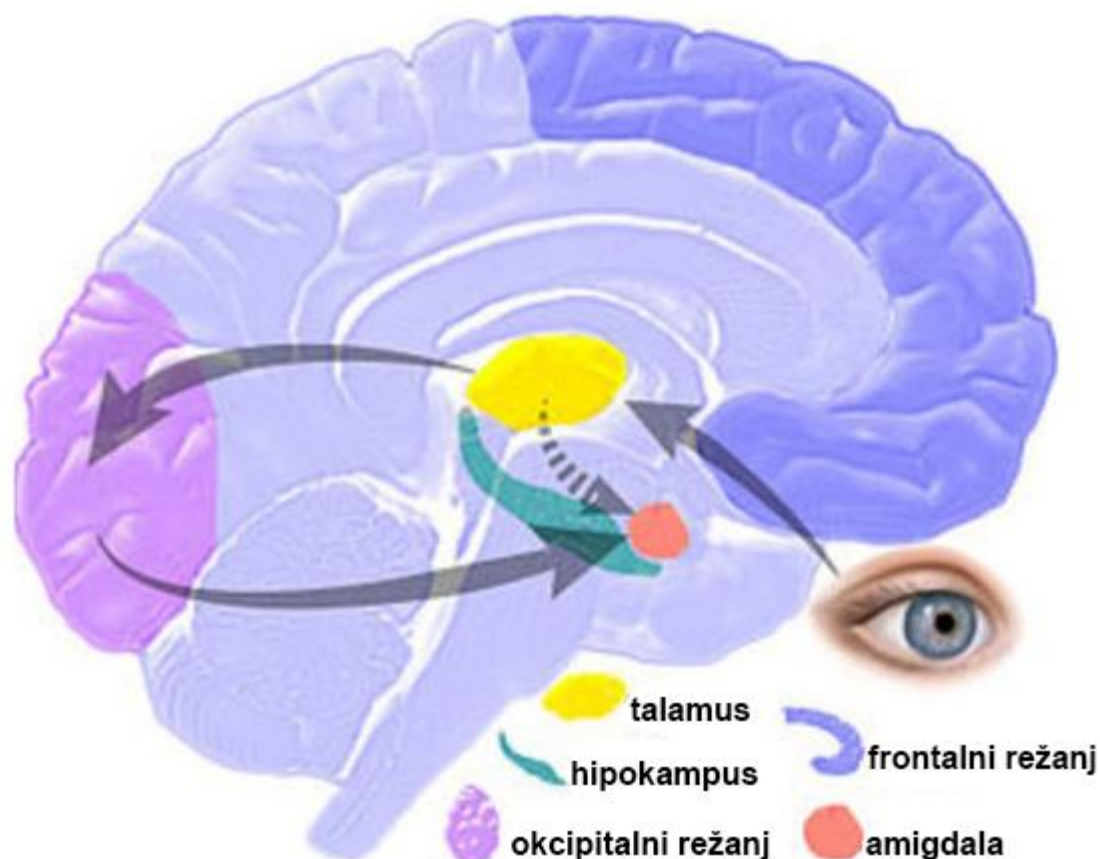


Slika 12.: Kemijska struktura nitrazepamama ^[20]

4. Tretman lijekovima

4.1. Mehanizam djelovanja anksiolitika

Glavna karakteristika kod početka anksioznih poremećaja jest pojava straha. To hoće li se pojaviti strah regulira moždana jezgra tzv. *amigdala*. *Amigdala* je dio mozga koji se nalazi blizu *hipokampus*. ^[21] Točnije, smještena je u temporalnom režnju. Osim sa strahom, povezana je i s drugim emocijama. Emocije i osjećaji su često u literaturi pogrešno interpretirani kao sinonimi. Međutim, postoji razlika, naime emocije rezultiraju somatskim i kognitivnim promjenama, dok su osjećaji samo reprezentacija emocije. Osim toga, pojavu emocija rezultira aktivnost *supkortikalnih struktura* (*amigdala* i sl.), dok je za pojavu osjećaja odgovorna aktivnost moždane kore. Prema nekim znanstvenicima, *amigdala* je dio bazalnih ganglija odnosno pripada limbičkom sustavu. Slika 13. zorno prikazuje gore navedene dijelove mozga. ^[22]



Slika 13.: Ključni dijelovi mozga odgovorni za formiranje anksioznih poremećaja [7]

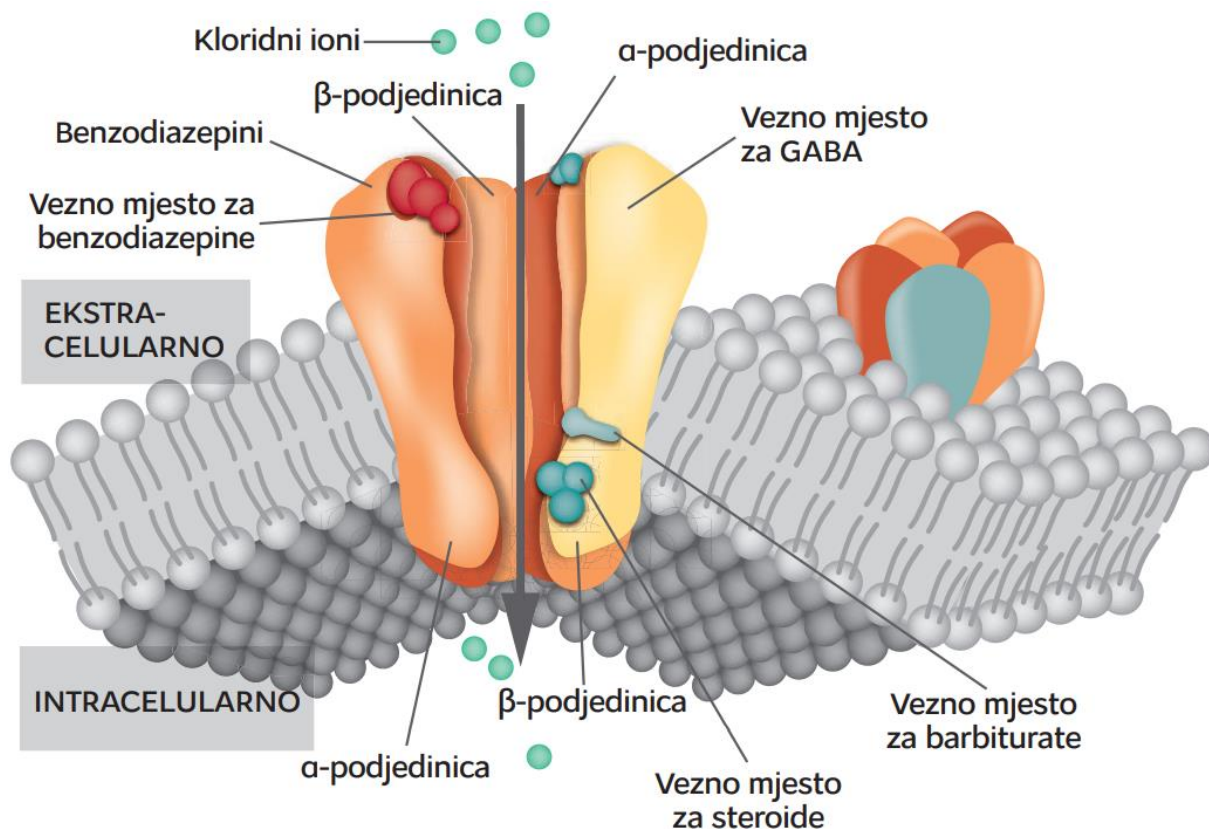
Amigdala je dakle povezana s prefrontalnim korteksom i na taj način regulira neke emocije. Strah zapravo uključuje ne samo osjećaj nego i motorički odgovor koji se manifestira ovisno od osobe do osobe. S druge strane, zabrinutost reguliraju druge regije u mozgu. Za zabrinutost su odgovorni *kortikostriotalamokortikalni putovi*. Budući da su zabrinutost i strah simptomi svih anksioznih poremećaja, navedene regije mozga sudjeluju u formiranju anksioznosti kao bolesti. Kakav će biti odgovor na strah reguliraju neuronalne veze koje su na neki način (ulaskom ili izlaskom) povezane s *amigdalom*. Svaka veza ima svoj neurotransmiter, a svaki neurotransmiter svoj receptor. Neurotransmiteri koji su uključeni u formiranje simptoma anksioznosti su *gama-aminomaslačna kiselina (GABA)*, *serotonin*, *noradrenalin* i naponski kalcijevi kanali. [21]

Osim navedenih neurotransmitera, utjecaj na formiranje i razvijanje anksioznosti imaju i dopamin i opiodi, ali i acetilkolin, adenozin i histamin. [1]

Oni su zapravo „meta“ lijekova za anksiozne poremećaje. Posljedica razvijanja anksioznosti je i promijenjena razina kortizola upravo zbog povezanosti *amigdale* i *hipotalamusa*, pa anksioznost ima i endokrine učinke. Strah može pratiti i poremećaj u disanju, jer je *amigdala* povezana s *parabrahijalnom jezgrom* u moždanom deblu. Najčešće se poremećaj u disanju kod anksioznosti manifestira ubrzanom frekvencijom disanja, kratkoćom daha i lažnim osjećajem gušenja. Takvi simptomi su povezani s *paničnim poremećajem*. [21]

Neurotransmitter GABA igra glavnu ulogu u formiranju anksioznosti, ali i u njezinu liječenju. GABA je zapravo inhibitorni neurotransmitter, koja djeluje tako da smanjuje aktivnost pojedinih neurona. Kao što je gore spomenuto, najčešći anksiolitici su *benzodiazepini* koji zapravo rade na principu pojačavanja GABA-e. Enzim GAP (dekarboksilaza glutaminske kiseline) ključan je u sintezi GABA-e jer potpomaže reakciju nastanka navedene kiseline iz aminokiseline *glutamata*. Ta reakcija događa se u presinaptičkim neuronima, a nastali produkt odlazi putem vezikularnog prijenosnika u sinaptičke vezikule. Ondje se GABA pohranjuje, do potrebe za inhibicijom. [21]

Tri su glavna tipa GABA receptora: GABA_A, GABA_B i GABA_C receptor. GABA_A i GABA_C su zapravo dijelovi makromolekularnog kompleksa koji izgrađuje inhibitorni kloridni kanal. GABA_A podtipovi receptora su zapravo „meta“ *benzodiazepina*, hipnotika, sedativa i alkohola. Građa GABA_A receptora vidljiva je na slici 14. [21]



Slika 14.: Građa GABA_A receptora ^[21]

GABA_A receptor je građen od pet podjedinica koje imaju po četiri transmembranska područja. Svaki kloridni kanal prolazi kroz sredinu makromolekularnog kompleksa, a okružuju ga podjedinice. Funkcija GABA_A receptora ovisi o tome koje su podjedinice prisutne. *Benzodiazepini* u kombinaciji s GABA-om pospješuju otvaranje kloridnih kanala. Ta kombinacija neće djelovati tako da će „natjerati“ kloridne ione da prolaze kanalom, niti će regulirati vrijeme otvorenosti kanala. *Benodiazepini* su zapravo agonisti na mjestu gdje se veže GABA (alosteričko modulatorno mjesto vezanja). Budući da su pozitivni alosterički modulatori veznog mjesta GABA-e, neće postići svoje djelovanje ako se u isto vrijeme nije vezala i GABA za svoje agonističko mjesto. Prema svemu navedenom, *benzodiazepini* pojačavaju otvaranje kloridnih kanala do te mjere do koje sama GABA ne bi mogla. Jedino što može spriječiti agonistički učinak *benzodiazepina* jest korištenje neutralnog antagonista kakav je *flumazenil*. Dobra strana ove djelatne tvari je to što može spriječiti predoziranje *benzodiazepinima*. ^[21]

Budući da su depresija i anksioznost u većini slučajeva povezani, dobra alternativa u liječenju anksioznosti je korištenje antidepresiva. Poglavitito se ističu skupine poput

selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivnih inhibitora ponovne pohrane noradrenalina i serotonina, te novijeg lijeka buspirona. [21]

4.2. Mehanizam djelovanja antidepresiva

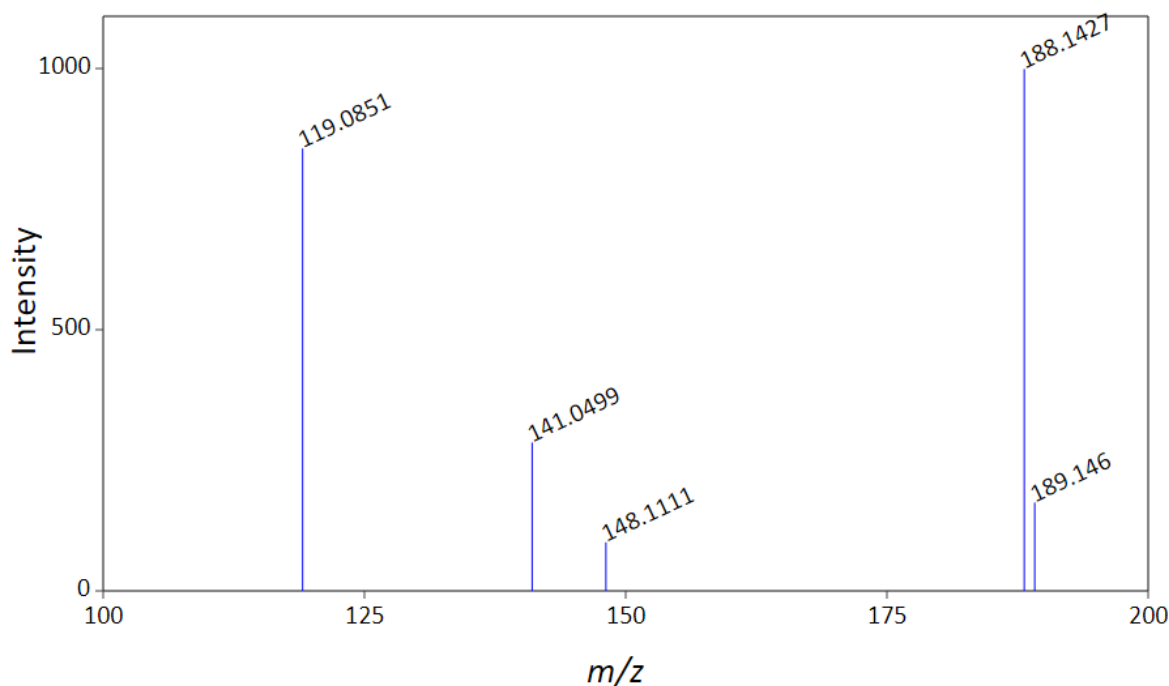
Triciklički antidepresivi su najstarija skupina antidepresiva. Najčešće se uzimaju oralno gdje se rapidno apsorbiraju i jako vežu za plazmatski albumin odnosno ekstravaskularno tkivo. Mehanizam obuhvaća demetilaciju koja je posredovana enzimima *citokroma P450*. U toj reakciji dolazi do prelaska iz tercijarnog u sekundarni amin koji je zapravo aktivni metabolit. Zatim dolazi do hidrosilacije, glukuronidacije i na kraju ekskrecije putem urina. Mehanizam se vrlo malo razlikuje kod sekundarnih lijekova kakav je spomenuti *dezipramin*. Predoziranje *tricikličkim antidepresivima* sa smrtnim ishodom događa se pri koncentracijama od tisuću nanograma po mililitru. [23]

Inhibitori monoaminoksidaze (MAOI), pa tako i *selegilin* kao predstavnik, rade na principu jakog vezanja za enzim. Te molekule se gotovo trajno vežu na enzim, tj. ireverzibilne su. Potrebno je od sedam do četrnaest dana da se „isperu“ s *monoaminoksidaze*, pa je i njihovo djelovanje produljeno nakon prestanka uzimanja čak i do nekoliko tjedana. Većina MAOI strukturno je slična *amfetaminu*. Većina lijekova ove skupine jako se brzo apsorbira, ali ima relativno kratak poluživot (1-4 sata). Također, postoji jaka veza s proteinom, te se eliminiraju metabolizmom u jetri. Većinom nemaju aktivne metabolite, uz iznimku, a to je *selegilin*. Inhibiranjem *monoaminoksidaze* sprječava se daljnji raspad monoamina (*norepinefrin, serotonin, dopamin*). Ti monoamini su pohranjeni u presinaptičkim neuronima, te samim djelovanjem ovih lijekova povećava se dostupnost neurotransmitera u sinapsi. [24]

Escitalopram je predstavnik *SSRI* lijekova koji je povezan sa σ_1 receptorom. Radi se o novijim lijekovima na tržištu koji su proizašli (kao i *SNRI*) iz istraživanja baziranih na monoaminskoj teoriji. Prema toj teoriji depresija je uzrokovana narušenom funkcijom monoamina. Svaki od *SSRI* i *SNRI* lijekova ima svoju „metu“, a to su specifični receptori. Ono što ti lijekovi rade jest detektiranje monoaminskih receptora i dodatnih transportera. Točan mehanizam djelovanja još uvijek nije poznat. Neki od ovih lijekova su povezani s 5-HT receptorima koji će biti predstavljeni u narednim poglavljima. Najuspješniji predstavnici, a ujedno i najnoviji su *agomelatin, vilazodon* te *vortiooksetin*. Osim toga, kao dodatni lijek često se koriste atipični antipsihotici i to u slučaju kada osoba ne reagira na terapiju *SSRI* ili *SNRI* lijekovima. [25]

4.4. Svojstva odabranih lijekova

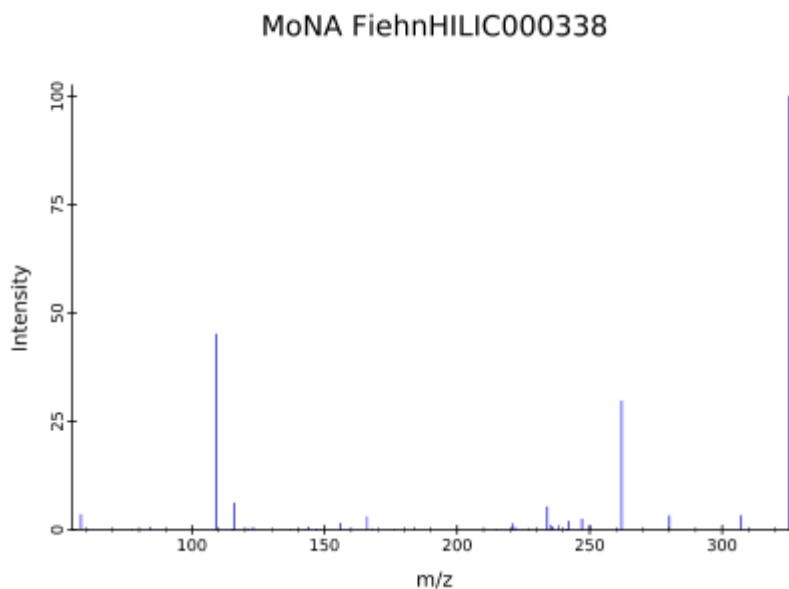
Selegilin je predstavnik *inhibitora monoaminoksidaze* čija molekularna masa iznosi 187,28. U svojoj strukturi ima jednog akceptora vodikove veze. Formalni naboj iznosi 0 i ima jedan stereogeni centar. Talište mu je između 141°C i 142°C. Uz pomoć instrumenta *Bruker maXis Impact*, koji predstavlja tekućinsku kromatografiju spregnutu sa spektrometrom masa (LC-MS), snimljen je spektar. Rezultat je vidljiv na slici 15. [26]



Slika 15.: LC-MS spektar selegilina [27]

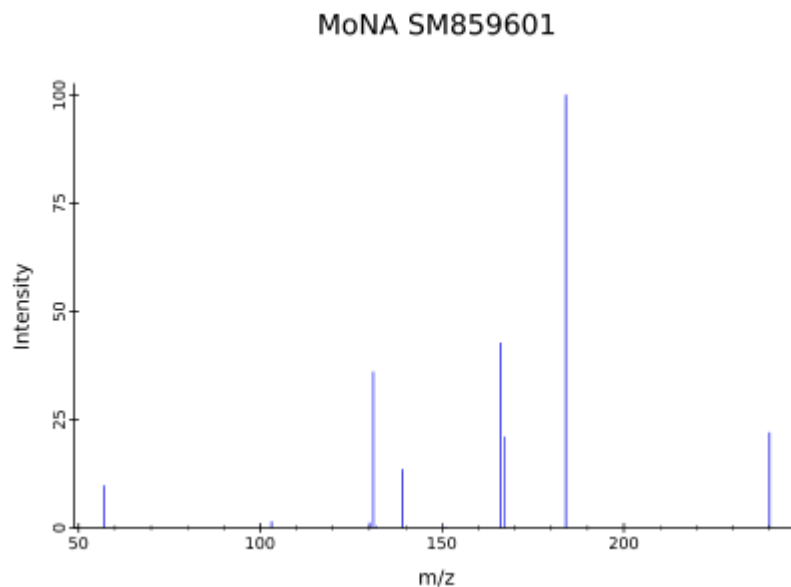
Escitalopram je lijek širokog spektra djelovanja. U prvom redu je antidepresiv, a može se koristiti i kao lijek za opsesivno-kompulzivni poremećaj, te kao antibulimik. Za razliku od ostalih SSRI lijekova *escitalopram* se veže za obje strane *serotoninskog transportera* (i onu s većim afinitetom i onu s manjim alosteričkim afinitetom). To je S-izomer punog IUPAC imena 1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-karbonitril. Aktivni je enantiomer *citaloprama* i inhibitor *prolil oligopeptidaze*. Molekularna masa iznosi 324,4. U strukturi ima četiri akceptora vodikove veze. Formalni naboj iznosi 0 i sadrži jedan definirani atom kao stereogeni centar. Inače je u krutom stanju, bijele do žućkaste boje, s talištem između 147°C i 152°C. Umjereno je topljiv u vodi s pKa vrijednosti od 9,5. Osim

vode topljiv je i u drugim otapalima kao na primjer DMSO, metanol i etanol. Uz pomoć *Thermo Q Exactive HF* snimljen je LC-MS spektar čiji je rezultat vidljiv na slici 16. [28]



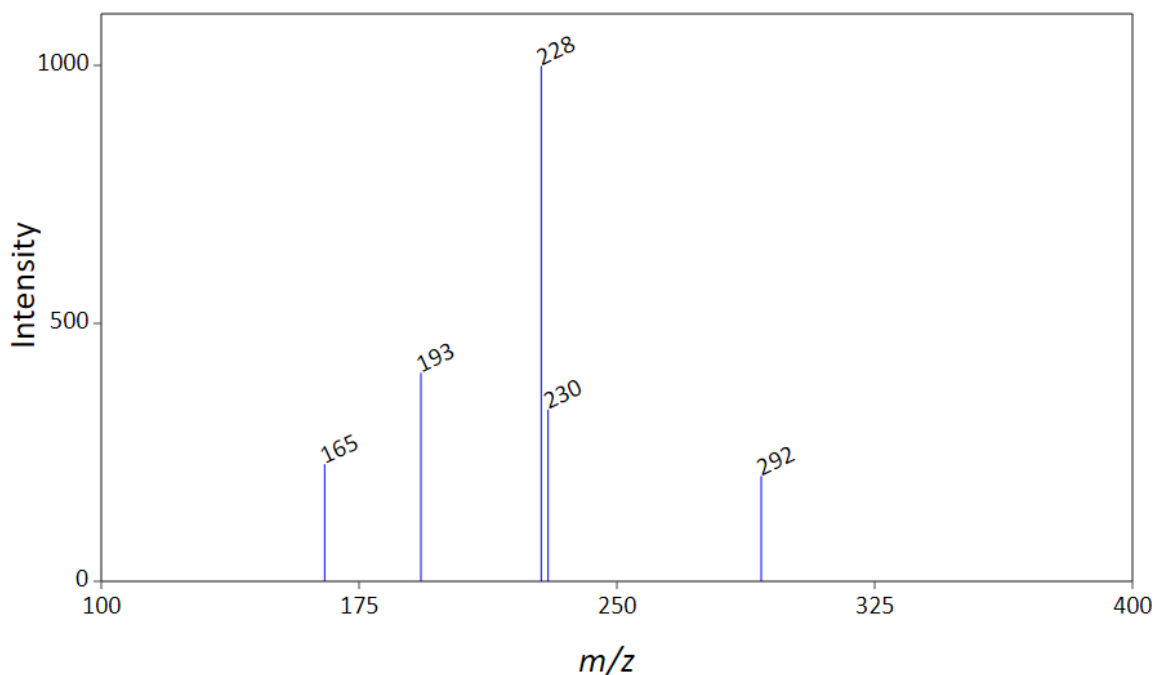
Slika 16.: LC-MS spektar escitaloprama [29]

Bupropion je aminoketonski antidepresiv. Osim u antidepresivne svrhe koristi se i kod odvikavanja od pušenja. Molekularna masa iznosi 239,74. U strukturi ima jednog donora i dva akceptora vodikove veze. Nema niti jedan definirani stereogeni centar. Pri sobnoj temperaturi je blijedo žuto ulje. Talište je između 233 °C i 234 °C, te se radi o higroskopnoj supstanci. Topljiv je u vodi i drugim otapalima poput metanola, etanola, acetona i benzena. Može biti i u kristalnom obliku i tada je bijele boje i gorkog okusa. Uz pomoć instrumenta *Q Exactive Plus Orbitrap Thermo Scientific* snimljen je LC-MS spektar čiji je rezultat prikazan na slici 17. [30]



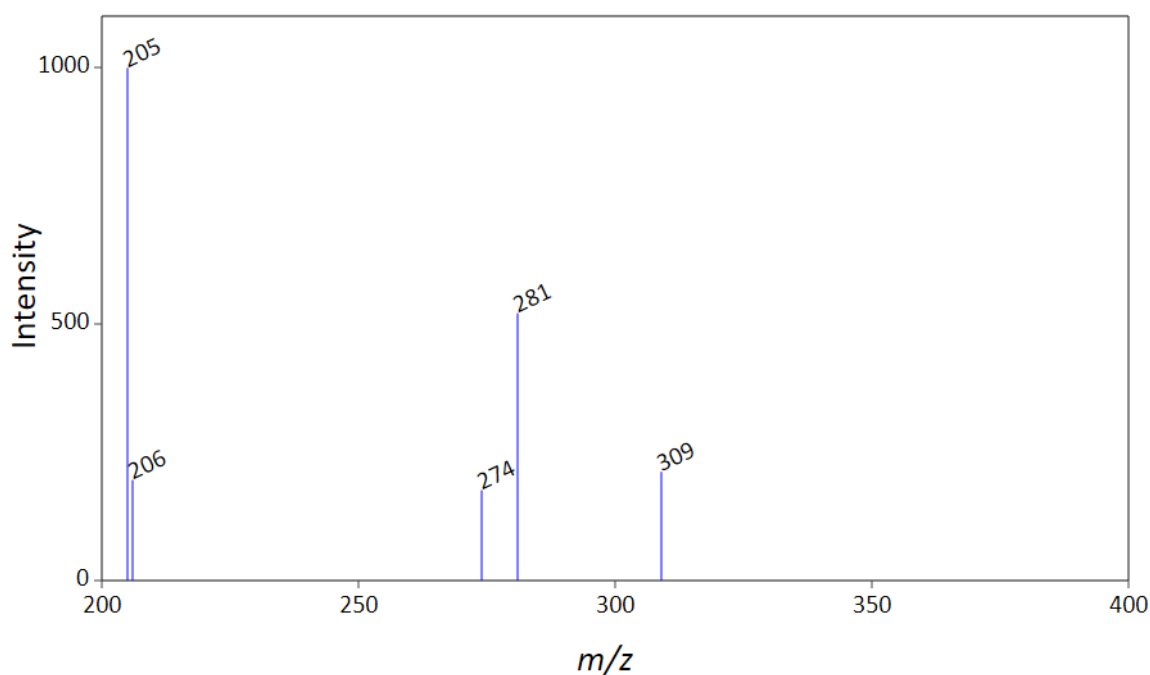
Slika 17: LC-MS spektar bupropiona [31]

Tianeptin je moderni antidepresiv koji se može koristiti i kod sindroma iritiranog crijeva. Po svojoj strukturi spada u skupinu *tricikličkih antidepresiva*, ali njegova farmakološka svojstva su potpuno drukčija. To je spoj IUPAC-ova imena 7-[(3-kloro-6-metil-5,5-dioksa-11H-benzo[c][2,1]benzotiazepin-11-yl)amino]heptonska kiselina i spada u skupinu srednje dugih masnih kiselina. Molekularna masa iznosi 437. U svojoj strukturi ima dva donora i šest akceptora vodikove veze. U navedenoj strukturi nema definiranih stereogenih centara. Talište mu je točno određeno, a iznosi 148°C. Instrumentom *ZQ Waters* dobiven je LC-MS spektar vidljiv na slici 18. [32]



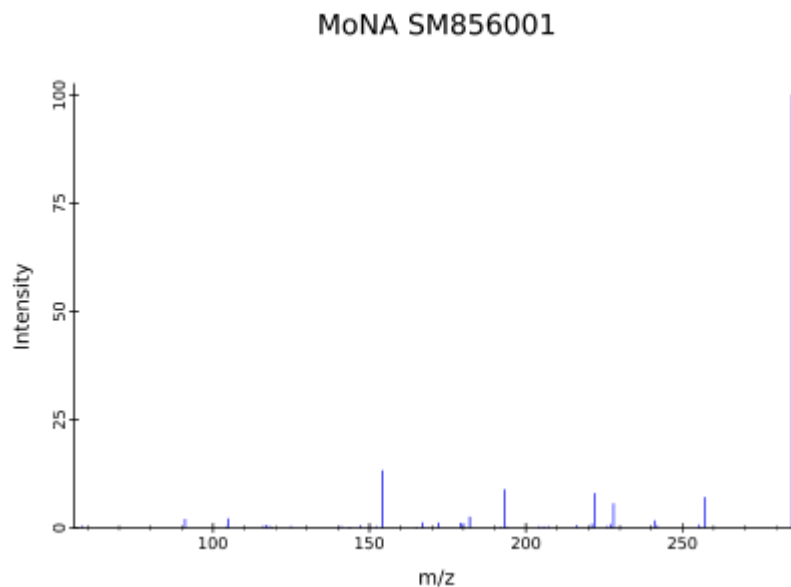
Slika 18.: LC-MS spektar tianeptina ^[33]

Alprazolam popularno *xanax* je *triazolobezodiazepin* koji se koristi u anksiolitičke, sedativno-hipnotičke i antikonvulzivne svrhe. Molekularna masa iznosi 308,8. U strukturi posjeduje tri akceptora vodikove veze. Formalni naboj iznosi 0, te je uobičajeno krutina. Uz pomoć etilacetata tvori kristale. Talište mu je u rasponu od 228 °C do 229.5 °C. U literaturi postoji polemika da li je topljiv u vodi ili nije, ali sigurno je topljiv u organskim otapalima poput kloroforma, acetona i etilacetata. Radi se o relativno stabilnom spoju koji pri svojem raspadu (pri visokim temperaturama) oslobađa otrovne pare. Instrumentom *ZQ.Waters* dobiven je LC-MS spektar koji je vidljiv na slici 19. ^[34]



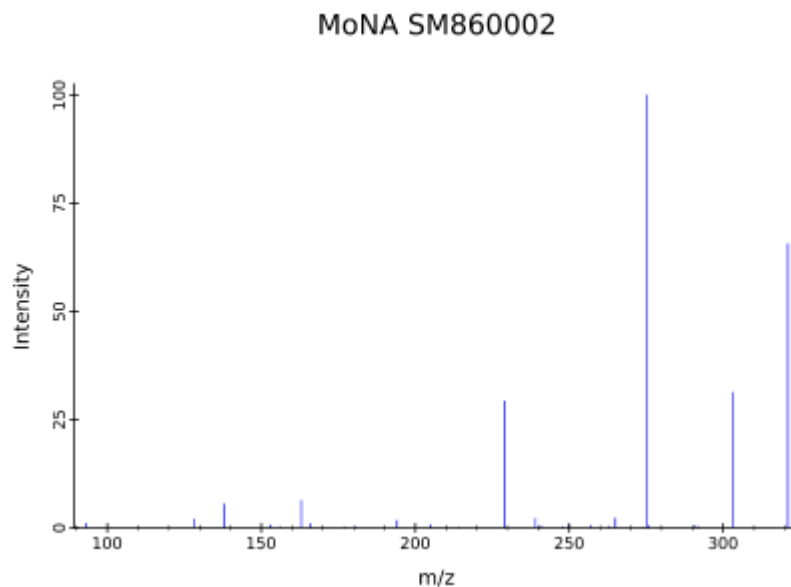
Slika 19: LC-MS spektar alprazolama ^[35]

Diazepam je lijek koji spada u derivate *benzodiazepina*. Koristi se kao anksiolitik, sedativ, hipnotik i ima antikonvulzivna svojstva. Poznato je i njegovo djelovanje u svrhu opuštanja mišića. Može se koristiti intravenozno i tada djeluje na akutnu uznemirenost, kao lijek prije anestezije, sedativ za manje operacije ili invazivne zahvate te za epilepsiju i njezine napadaje. Molekularna masa iznosi 284,74. U svojoj strukturi ima dva akceptora vodikovih veza. Nema definiranih stereogenih centara. Radi se o prljavo bijeloj do žutoj kristalnoj supstanci, bez mirisa. Na početku konzumacije je bez okusa, ali može ostavljati blago gorak okus. Postoje razni podaci o talištu i oni variraju od 125 °C do 132 °C. Blago topljiv u vodi, ali dobro topljiv u organskim otapalima poput kloroforma, propilen glikola, benzena, acetona, te etanola. Kada se intenzivno zagrijava stvara toksične pare koje potječu od klorovodične kiseline i NO(x). Koristeći instrument *Q Exactive Plus Orbitrap Thermo Scientific* dobiven je LC-MS spektar koji je vidljiv na slici 20. ^[36]



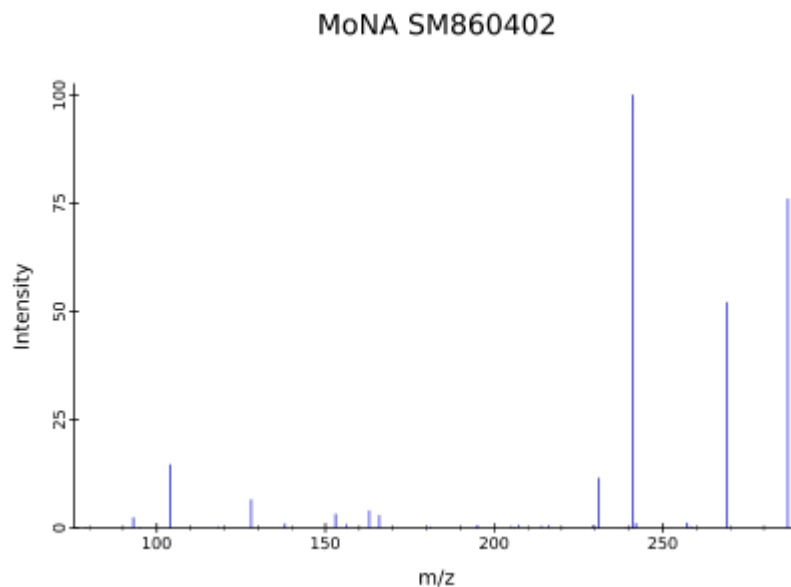
Slika 20.: LC-MS spektar diazepam^[37]

Lorazepam je *benzodiazepin* koji djeluje kao anksiolitik, antikonvulzant, agens protiv povraćanja i sedativ. Unatoč širokoj primjeni, najčešće se koristi u liječenju anksioznosti i nesаницe. To je spoj IUPAC-ova imena 7-kloro-5-(2-klorofenil)-3-hidroksi-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-on. Molekularna masa iznosi 321.2. U svojoj strukturi ima dva donora i tri akceptora vodikovih veza. Također, u strukturi nije prisutan niti jedan definirani stereogeni centar. Pri normalnim uvjetima je krutina, tališta u rasponu od 166°C do 194°C. Vrijednost pKa iznosi 13. Instrumentom *Q Exactive Plus Orbitrap Thermo Scientific* snimljen je LC-MS spektar, a rezultat je vidljiv na slici 21. ^[38]



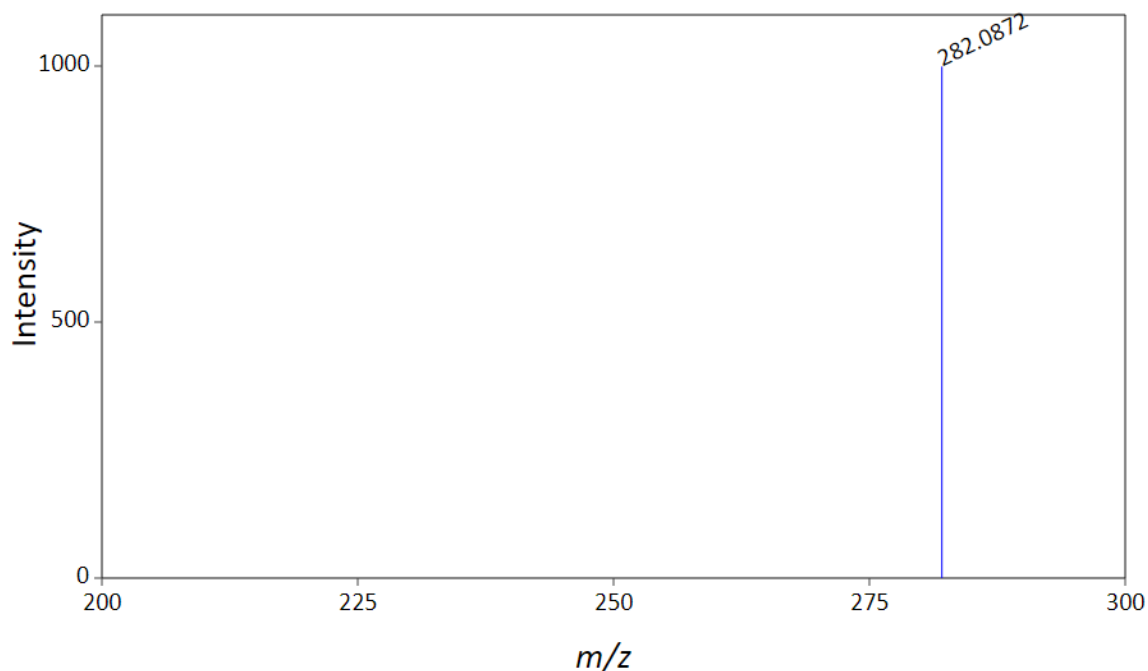
Slika 21.: LC-MS spektar lorazepama ^[39]

Oksazepam je derivat *benzodiazepina*. To je psihoaktivna tvar koja ima anksiolitička i sedativno-hipnotička svojstva. Molekularna masa iznosi 286.71. U svojoj strukturi ima dva donora i tri akceptora vodikove veze. Također, u strukturi nema niti jedan definirani stereogeni centar. Radi se o supstanci koja je najčešće bijela do žućkasta krutina ili je u formi bijelih kristala. Nije prisutan nikakav miris, ali je okus gorak. Talište varira od literature do literature, a obično je u rasponu od 20 5°C do 206 °C. Topljiv je u vodi i različitim organskim otapalima poput kloroforma, alkohola i dioksana. Vrijednost pH je u rasponu od 4,8 do 7,0. Uz pomoć instrumenta *Q Exactive Plus Orbitrap Thermo Scientific* snimljen je LC-MS spektar i rezultati su vidljivi na slici 22. ^[40]



Slika 22: LC-MS spektar oksazepama ^[41]

Nitrazepam je još jedan derivat *benzodiazepina*. Točno ime prema IUPAC-u je 7-nitro-5-fenil-1,3-dihidro-1,4-benzodiazepin-2-on. Služi poglavito kao hipnotik, kao kratkoročno rješenje za nesanicu, te kao terapija za Westov sindrom. Molekularna masa iznosi 281,27. U strukturi ima jednog donora i četiri akceptora vodikove veze. Formalni naboj je nula, a ne posjeduje niti jedan stereogeni centar u strukturi. U normalnim uvjetima je krutina, tališta od 225 °C. Uz pomoć instrumenta *Q Exactive Plus Orbitrap Thermo Scientific* snimljen je LC-MS spektar i rezultat je prikazan na slici 23.^[42]



Slika 23: LC-MS spektar nitrazepama ^[43]

5. Moderni principi u liječenju anksiozno-depresivnih poremećaja

5.1. 5-HT receptori

5-HT receptori su serotoninški receptori, otkriveni krajem 50-tih godina prošlog stoljeća. Iz mnogih istraživanja zaključeno je da 5-HT receptori mogu djelovati inhibitorski ili pobuđujuće. Osim toga mogu djelovati i na presinaptičkoj i postsinaptičkoj strani molekule *serotonina*. Unaprjeđivanjem znanosti otkriveno je da postoji šesnaest podtipova 5-HT receptora. Ono što je rezultiralo tolikim brojem podtipova 5-HT receptora je evolucijski napredak 5-HT sustava. Taj sustav razvijao se oko sedamsto pedeset milijuna godina. ^[44]

Prva klasifikacija ovih receptora dogodila se 1986. godine i do danas je doživjela mnoge izmjene. Postoji tri glavne skupine receptora koje se označavaju malim slovima, pa tako postoje 5-HT₁, 5-HT₂ i 5-HT₃ receptori. Svaka od velikih skupina ima svoje manje skupine koje se uz brojeve označavaju i slovima, pa tako postoji na primjer 5-HT_{1A} receptor. ^[44]

Depresija je kompleksna dijagnoza u kojoj sudjeluju i endokrini i imunološki sustav kao i brojni neurotransmiteri. Što se tiče 5-HT receptora glavnu ulogu igra građa 5-HT_{1A} receptora. Naime, kod ljudi oboljelih od depresije presinaptička strana 5-HT_{1A} receptora je hiposenzitivna. Antagonisti ove skupine receptora mogu biti učinkoviti antidepresivi i to ako

je depresija izazvana prirodnim stresorima poput socijalnog uklapanja i istraživanja okoline. Glavni predstavnik antagonista ove skupine receptora je *pidolol*. U mehanizmu djelovanja nekih antidepresiva sudjeluju i 5-HT₂ receptori. Naime, kod osoba koje su počinile samoubojstvo ili su umrle prirodnom smrću s dijagnozom depresije koja nije liječena utvrđeno je da imaju veću koncentraciju ovih receptora u frontalnom korteksu. Iz nekih istraživanja utvrđeno je da je prisutna korelacija između 5-HT_{1A} i 5-HT₂ receptora. Naime, unošenjem antagonista 5-HT₂ receptora pospješuju se 5-HT_{1A} receptori i narušava neurotransmisija u mozgu. Stoga, dolazi do narušavanja regulacije i akutnog blokiranja 5-HT₂ receptora. Lijek iz SSRI skupine, *nefazodon* je antagonist 5-HT₂ receptora koji ima manje štetnih djelovanja na organizam za razliku od ostalih lijekova ove skupine. Još jedan primjer najnovijih antidepresiva je *mirtazapin* koji je antagonist 5-HT₂, 5-HT₃ i alfa₂ receptora. Iz tog razloga pojačava noradrenergičku i seratogensku neurotransmisiju. [44] Što se tiče anksioznosti, jedna od alternativa *benzodiazepinima* jesu modificirani 5-HT receptori. U liječenju *generalnih anksioznih poremećaja (GAP)* kao alternativa često se poseže za djelomičnim agonistima 5-HT_{1A} receptora kao što je *bupiron* o kojem će biti više riječi u sljedećem poglavlju. Studije su pokazale da u slučaju dijagnoze *GAP* je mozak preosjetljiv na 5-HT₂ receptore. Najnoviji lijekovi poput *adatanserina* i *FG 5974* kombiniraju agonizam prema 5-HT_{1A} i antagonizam prema 5-HT₂ receptorima. [44]

5.2. Bupiron

70-tih godina prošlog stoljeća na tržištu se pojavio anksiolitik *bupiron*. Mehanizam *bupirona* je drukčiji od ostalih anksiolitika, dakle ne djeluje na gabaerički sustav, nego se djelovanje ostvaruje preko 5-HT_{1A} receptora. Osim toga, ima i afinitet za D₂ dopaminske receptore. U slučaju *bupirona* nema hipnotičkog i sedativnog djelovanja, nego se isključivo koristi kao anksiolitik. Zbog dobre farmadinamike navedenog spoja, manje su karakteristične nuspojave kao što su povraćena anksioznost i ustezanje nakon prestanka uzimanja. Nadalje, ovaj lijek ne izaziva navikavanje, a zbog svoje niske toksičnosti pogodan je i za starije osobe. Kod ovog lijeka, početak djelovanja je odgođen, te puno djelovanje započinje tek nakon tjedan dana uzimanja lijeka. Osim toga, osobe s oboljenjima na jetri ili bubrezima ne bi ga trebale miješati s lijekovima koji induciraju ili inhibiraju mikrosomalne enzime. [1]

5.3. Agomelatin

Agomelatin jedan je od najnovijih lijekova s antidepresivnim svojstvima na tržištu. Ima potpuno drukčiji mehanizam djelovanja od svih ostalih uobičajenih skupina antidepresiva, te se zbog toga obično ne svrstava niti u jednu od tih skupina. *Agomelatin* je zapravo agonist melatonergičkih receptora MT_1 i MT_2 , te antagonist serotoninskih receptora 5-HT_{2B} i 5-HT_{2C} (tzv. *MASSA* skupina). Ovaj lijek je otkriven u *Servier Laboratories Limited* laboratorijima u 2000.-tim godinama. 2012. odobrila ga je *FDA (Food Drug Administration)* agencija. Zasebna istraživanja provedena na ovom lijeku utvrdila su da ne djeluje na noradrenergičke, histaminergičke, kolinergičke, dopaminergičke, glutamatne niti benzodiazepinske receptore. Budući da je antagonist 5-HT_{2C} receptora, on povećava koncentraciju norepinefrina i dopamina u neokortikalnom području (prefrontalni korteks), ali ne i u subkortikalnom (striatum i nukleus akumbens). Često se u literaturi i cijela skupina naziva po ovom svojstvu norepinefrinski i dopaminski pojačivači. Depresija se često povezuje s neokortikalnim dijelom mozga. Budući da djeluje na taj specifičan dio mozga može liječiti i stres, nesanicu i anksioznost. Iz nekih istraživanja na miševima, antagonizam prema 5-HT_{2C} receptorima izaziva reduciranje i smanjivanje simptoma anksioznosti. Osim toga, anksiolitički efekt je potkrijepljen činjenicom da se antagonizam prema 5-HT_{2C} receptorima događa i u subkortikalnom području (bazalni gangliji, mezolimbčki korteks, te hipokampus). Budući da ima i anksiolitička i antidepresivna svojstva, odličan je izbor za kombinirani poremećaj. Uzima se najčešće oralno, pri čemu dolazi do brze apsorpcije i djelovanje započinje devedeset minuta nakon uzimanja doze od 25-50 miligrama. ^[45]

5.4. N-metil-D-aspartat (NDMA) glutamatni inoski blokatori

NDMA glutamatni blokatori su najnovija skupina lijekova s antidepresivnim svojstvima. Mogu djelovati kao pravi antagonisti, inverzni agonisti ili kao parcijalni agonisti *NDMA* receptora. *Rapastinel* i *ketamin* potpuno blokiraju *NDMA* receptore, dok *riluzol* indirektno blokira navedene receptore. *Rapastinel* ili drugim nazivima *GLYX 13* i *BV-102* je supstanca otkrivena u *Allerganu* koja ima antidepresivna svojstva i koristi se u svrhu liječenja generalnog depresivnog poremećaja. Radi se o supstanci koja nije oralno aktivna, nego se unosi intravenski. Ponaša se kao selektivni, slabi, parcijalni agonist alosteričke strane na glicinu u *NDMA* receptorskom kompleksu. Po kemijskoj strukturi to je amidirani tetrapeptid. Osim toga, ovaj lijek u istraživanju na glodavcima, pokazao je unaprijeđenje ekspresije gena za *GluN1* podjedinicu *NDMA* receptora. Farmakološki mu je sličan *apimostinel*. Za razliku od *rapastinela*, *apimostinel* je oralno aktivan. Po kemijskoj strukturi vrlo su slični, ali razlika

je u dodanoj benzilnoj skupini na *apimostinelu*. Ni jedan ni drugi ne pokazuju psihomimetičke nuspojave. [45]

Kod anksioznosti, značajan je koagonist *NDMA receptora: D-cikloserin*. Koristi se kod najnovije metode liječenja anksioznosti a to je tzv. *gašenje straha*. Naime, on povećava aktivnost glutamatne neurotransmisije u sinapsama i tako pomaže *gašenje straha*. [21]

6. Alternativne mogućnosti liječenja

Sadašnji anksiolitici rade na principu suprimiranja straha, dok je moderan pristup tzv. *gašenje straha*. Najnovija terapijska tehnika jest kognitivno-bihevioralna terapija. Radi se o psihoterapijskoj tehnici u kojoj se pacijent izlaže strahu u sigurnom okruženju. Ono što se kod uspješno provedene terapije događa je to da se *amigdala* „uči gašenje straha“. Uspješnost ove terapije ovisi o uzroku straha i zabrinutosti. Cilj psiho-farmakoloških istraživanja je pronaći lijek koji jača sinapse koje sudjeluju u *gašenje straha*, a samim time smanjuju se i simptomi anksioznih poremećaja. Uspješna terapija je provedena uz pomoć gore navedenog *D-cikloserina*. [21]

Vrlo često kada ne djeluju antidepresivi i anksiolitici pribjegava se upotrebi atipičnih antipsihotika. Ti lijekovi djeluju na principu slabog antagonizma prema D_2 receptorima, te jakog inverznog agonizma odnosno blokade $5-HT_{2C}$ i $5-HT_{2A}$ receptora. Budući da djeluju kao antagonisti na gore navedene serotoninske receptore, mogu djelovati i kao parcijalni agonisti $5-HT_{1A}$ receptora. Osim tih serotoninskih receptora, obično djeluju na $5-HT_6$ i $5-HT_7$ receptore. Uobičajeno se koriste kada ne djeluju *SSRI* lijekovi i *TCA*, a predstavnici su *olanzapin*, *klozapin*, *lurasidon*, *aripiprazol* i *breksipiprazol*. *Aripiprazol* djeluje na sve gore navedene skupine receptora (D_2 , $5-HT_{2C}$, $5-HT_{2A}$ i $5-HT_{1A}$). Atipični antipsihotici postižu antidepresivno djelovanje kroz blokiranje ili antagonizam prema postsinaptičkim receptorima serotonina tipa $5-HT_{2C}$ i $5-HT_{2A}$. Budući da djeluju na serotoninske receptore, u kombinaciji s poznatim antidepresivima (*SSRI*, *SNRI*, *NASSA* i *TCA*) pojačavaju brzu disinhibiciju serotoninskih neurotransmisijskih signala iz jezgre raphe srednjeg mozga do prefrontalnog korteksa. Na taj način postižu srednje brzo antidepresivno djelovanje koje se manifestira 2-4 tjedna nakon administracije. Osim toga, antagonizmom neokortikalnog postsinaptičkog serotoninskog $5-HT_{2C}$ receptora, atipični antipsihotici djeluju na dopaminergički i noradrenergički put u prefrontalnom korteksu. Na taj način atipični antipsihotici disinhibiraju oslobađanje norepinefrina i dopamina i to isključivo u neokortikalnom dijelu, a ne u subkortikalnom. Radi se o lijekovima koji se po tom svojstvu

moгу nazvati *norepinefrin-dopamin disinhibitori (NDD)*. Neurotransmisija u neokortikalnom dijelu ima važnu ulogu kod depresije. Također, u istraživanjima na miševima ovakvi lijekovi smanjuju i simptome anksioznosti. U kombinaciji s klasičnim antidepresivima na sličan način kao što postižu antidepresivni, postižu i anksiolitički učinak. Posebno se ističu kao terapija za *panični poremećaj, OKP*, te kod stanja *bulimia nervosa*. Ovisno o tome na koji od neurotransmisijskih puteva djeluju, prema tome se određuje koja je „meta“ odnosno na koji neuropsihijatrijski poremećaj djeluju. Budući da ima i antidepresivna i anksiolitička svojstva, dobar je izbor u liječenju kombinacije posebice bipolarnе depresije, psihotične depresije s elementima anksioznog poremećaja i sl. U nekim slučajevima kombinacija *SSRI* s *olanzapinom* pokazala se uspješnim rješenjem za ovakva miješana stanja. Provode se istraživanja na *sertralinu* i *aripiprazolu* u kombinaciji sa *SSRI* lijekovima, a rezultati još nisu poznati. ^[45]

U zadnje vrijeme pažnju znanstvenika plijeni *kanabidiol (CBD)*. To je spoj prisutan u biljci *cannabis sativa*. Znanstveno je dokazano njegovo djelovanje kao anksiolitika, antidepresiva, antipsihotika, antiepileptika, a koristi se i kao zaštita živčanih stanica. FDA ga je odobrila kao lijek 2018. godine. Iz biljke *cannabis sativa* uspješno je izolirano sto dvadeset spojeva tzv. *kanabinoida* i svrstani su u jedanaest skupina prema kemijskoj strukturi. Neke od skupina su Δ^9 -*trans-tetrahidrokanabinol* (Δ^9 -*THC*), *kanabigerol*, *kanabidiol (CBD)*, *kanabilsoin* i sl. Glavna kemijska komponenta je Δ^9 -*THC*. *CBD* je prvi puta izoliran 1940. godine, a kemijska struktura mu je poznata tek od 1963. godine. Δ^9 -*THC* i *CBD* su strukturalno slični spojevi koji se razlikuju jedino u prostornoj konformaciji, ali se iz tog razloga bitno se razlikuju po farmakološkim svojstvima. Za razliku od Δ^9 -*THC*-a, *CBD* ne izaziva euforiju niti ima toksično djelovanje na zdrave ljude. Zbog svojih svojstava, *CBD* je pogodan za liječenje neurodegenerativnih i psihijatrijskih poremećaja. Što se tiče farmakokinetike radi se o izrazito topljivom spoju u lipidima, pa se iz tog razloga *CBD* nakuplja u adipoznom tkivu. Istraživanja na anksiolitičkim i antidepresivnim svojstvima *CBD*-a provedena su na životinjskom i ljudskom modelu. Sedamdesetih godina prošlog stoljeća počela su istraživanja na životinjama. Dokazano je da *CBD* aktivira 5-HT_{1A} receptor. U jednom istraživanju donesen je zaključak da *CBD* reducira anksiozne i kompulzivne simptome. Za taj učinak zaslužan je CB₁ receptor. Nadalje, drugo istraživanje dokazalo je da *CBD* može popraviti kvalitetu sna i probleme s nesanicom. Osim toga, može reducirati ovisnost o kanabisu, anksioznost i disocijativne simptome. Nadalje, istraživanja na dozi od 200 do 800 miligrama u periodu od četiri tjedna, pokazala su da *CBD* reducira simptome

kod pacijenata koji pate od *generalnog anksioznog poremećaja*, *paničnog poremećaja* te *agorafobije*. Klinička istraživanja u posljednje vrijeme žele dokazati antidepresivna svojstva *CBD*-a. Prvo istraživanje je pokazalo da korištenje *CBD*-a smanjuju anksioznost i psihotične napadaje kod konzumenata kanabisa. Slične rezultate pokazalo je i drugo kliničko istraživanje koje pak tvrdi da korištenje *CBD*-a može reducirati depresivne i psihotične simptome, ali i unaprijediti pamćenje. Sve u svemu, sva provedena istraživanja potvrdila su sigurnost *CBD*-a i reduciranje simptoma anksioznosti i depresije, ali do definitivnog zaključka se još nije došlo. ^[46]

Zaključak:

Anksioznost i depresija su jedan od glavnih zdravstvenih problema u svijetu, pa i kod nas. Radi se o kompleksnim dijagnozama, koje je zasebno teško liječiti, pogotovo kada su „u paketu“. Najčešće i jest slučaj da se pojavljuju zajedno u obliku kombiniranog anksiozno-depresivnog poremećaja. Neki antidepresivi uspješno rješavaju problem anksioznosti, ali češće se terapija propisuje za oba dijela kombiniranog poremećaja. Najčešći anksiolitici su *benzodiazepini*, dok antidepresivi imaju više svojih skupina. Zadatak liječnika obiteljske medicine ili psihijatra nije niti malo jednostavan jer postoji velika količina lijekova na tržištu.

Ako niti jedan od propisanih lijekova ne djeluje, postoje određena alternativna rješenja. Kao novi pristup liječenju uspostavljena je tzv. *kognitivno – bihevioralna terapija* koja ne suprimira strah nego ga "gasi". Osim toga, otkriveno je da anksiolitička i antidepresivna svojstva pokazuju i neki atipični antipsihotici poput *olanzapina* i *aripiprazola*. Nadalje, što se tiče alternative tu je i *kanabidiol (CBD)* koji je *kanabinoid* odnosno dolazi iz biljke *cannabis sativa*.

Najveći problem leži u tome što mnogi ljudi odbijaju liječenje ovakvih bolesti, a to može dovesti do katastrofalnih posljedica po ljudsko zdravlje. Iako živimo u modernom dobu, stigma oko psihijatrijskih poremećaja još uvijek je prisutna. Ovakvi poremećaji nisu bezazleni i čovjek treba voditi računa kako o fizičkom tako i o psihičkom zdravlju.

LITERATURA:

- [1] M. Cvitković, *Anksiolitici u liječenju depresije i anksioznih poremećaja*, Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu, diplomski rad, Zagreb, 2015.
- [2] S. Franin, *Antidepresivi u kliničkoj praksi*, Medicinski fakultet u Zagrebu, diplomski rad, Zagreb, 2014.
- [3] J. C. Ballenger, *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, South Carolina, Charleston, lipanj 2000.; volumen :2(3) stranice: 71.–79.
- [4] <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-mentalne-poremecaje/> (22.06.2021.)
- [5] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=3696&t=1> (28.06.2021.)
- [6] D. B. Bylund, *Desipramine, Module in Biomedical Sciences*, Medicinski odsjek sveučilišta u Nebraski, Omaha, SAD, 2018., stranice: 1.-4.
- [7] J.K. Aronson, *Meyler's Side Effects of Drugs*, Elsevier Science, Internacionalno, 2016., 16. izdanje: 338.-339.
- [8] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=26757&t=1> (29.06.2021.)
- [9] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=146570&t=1> (01.07.2021.)
- [10] S. Kaspera, D. S. Baldwin, S. Larsson Lönn, J.P. Boulenger, *European Neuropsychopharmacology*, Volumen: 19(4), 2009., stranice 229. – 237.
- [11] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=444&t=1> (02.07.2021.)
- [12] S. Zisook, A. J. Rush, B. R. Haight, D. C. Clines, and C. B. Rockett, *Society of Biological Psychiatry*, volumen: 59 (3), SAD, veljača 2006., stranice: 203.-210.
- [13] M. Szafarz, A. Wencel, K. Pocięcha, F. A. Fedak, P. Właż, E. Wyska, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 2018.; volumen: 391(2), stranice 185.–196.
- [14] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=68870&t=1> (02.07.2021.)
- [15] D. G. Watson, *Pharmaceutical chemistry, Curchill Livingstone Elsevier*, Edinburgh, London, New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto, 2011., stranice: 251.-255.

- [16] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=2118&t=1> (05.07.2021.)
- [17] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=3016&t=1> (06.07.2021.)
- [18] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=3958&t=1> (06.07.2021.)
- [19] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=4616&t=1> (07.07.2021.)
- [20] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imgsrv.fcgi?cid=4506&t=1> (07.07.2021.)
- [21] D. Crnković, *Psihijatrija danas*, Klinika za psihijatriju, KBC „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, srpanj 2017., stranice: 185.-190.
- [22] L. Turkalj, *Gyrus*, volumen: 3(1), 2015., stranice: 35.-38.
- [23] P. K. Gillman, *British Journal of Pharmacology*, volumen: 151(6), 2007., stranice: 737. – 748.
- [24] M. E. Thase, Madhukar H. Trivedi, A. John Rush, *Neuropsychopharmacology*, volumen: 12(3), 1995., stranice: 185.-219.
- [25] E. Dale, B. Bang - Andersen, C. Sáncheza, *Biochemical Pharmacology*, volumen: 95(2), 2015., stranice: 81.-97.
- [26] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/26757> (29.06.2021.)
- [27] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/ms.cgi?peaks=188.1427:999,119.0851:847,141.0499:284,189.146:169,148.1111:93> (19.09.2021.)
- [28] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/146570> (01.07.2021.)
- [29] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/ms.cgi?peaks=325.17053:100,109.04509:45.1,262.10229:29.7,116.04975:6.2,234.07095:5.3> (16.07.2021.)
- [30] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444> (02.07.2021.)
- [31] https://hmdb.ca/spectra/ms_ms/452393 (19.09.2021.)
- [32] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/68870> (02.07.2021.)
- [33] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/ms.cgi?peaks=228:999,193:404,230:333,165:27,292:204> (19.09.2021.)
- [34] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2118> (05.07.2021.)
- [35] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/ms.cgi?peaks=205:999,281:521,309:212,206:196,274:176> (19.09.2021.)

- [36] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3016> (06.07.2021.)
- [37] https://go.drugbank.com/spectra/ms_ms/452379 (19.09.2021.)
- [38] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3958> (06.07.2021.)
- [39] https://go.drugbank.com/spectra/ms_ms/452396 (19.09.2021.)
- [40] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4616> (07.07.2021.)
- [41] https://go.drugbank.com/spectra/ms_ms/452399 (19.09.2021.)
- [42] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4506> (07.07.2021.)
- [43] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/ms.cgi?peaks=282.0872:999> (19.09.2021.)
- [44] M. Naughton, J. B. Mulrooney, B. E. Leonard, *HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY*, volumen: 15, 2000., stranice: 397. - 415.
- [45] O. J. Fasipe, *IBRO Rep.*, volumen: 6, 2019., stranice: 95. – 110.
- [46] M. S. García-Gutiérrez, F. Navarrete, A. Gasparyan, A. Austrich-Olivares, F. Sala, J. Manzanares, *Biomolecules*, volumen: 10(11), 2020., stranice: 1575.