Anksiolitici - biološki učinak temeljen na strukturi i interakcije s drugim lijekovima

Prelčec, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:476144

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Prelčec

ANKSIOLITICI – BIOLOŠKI UČINAK TEMELJEN NA STRUKTURI I INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Diplomski rad

Akademska godina:
2015. / 2016.

Mentorica:
prof. dr. sc. Marica Medić-Šarić

Split, rujan 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Prelčec

ANKSIOLITICI – BIOLOŠKI UČINAK TEMELJEN NA STRUKTURI I INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Diplomski rad

Akademska godina:
2015. / 2016.

Mentorica:
prof. dr. sc. Marica Medić-Šarić

Split, rujan 2016.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet
Integrirani preddiplomski i diplomski studij FARMACIJA
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska

Znanstveno područje: Biomedicinske znanosti
Znanstveno polje: Farmacija
Nastavni predmet: **Biokemija lijekova**
Tema rada je prihvaćena na . sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 4. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i . sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta
Mentor: **prof. dr. sc. Marica Medić-Šarić**
Pomoć pri izradi: **-**

ANKSIOLITICI – BIOLOŠKI UČINAK TEMELJEN NA STRUKTURI I INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Kristina Prelčec, 51

Sažetak: Cilj ovog diplomskog rada bio je prikazati utjecaj strukturnih promjena na molekuli benzodiazepina na njihov biološki učinak te prikazati interakcije velike kliničke značajnosti koje se mogu javiti istovremenom primjenom s drugim lijekovima. Svi benzodiazepini imaju osnovnu strukturu čijom se promjenom mijenjaju i farmakološka svojstva. Prikazana je promjena benzodiazepina, prema ATC klasifikaciji skupina N05B – alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam i oksazepam, kroz reakcije I. i II. faze biotransformacije te su pomoću besplatnog javnodostupnog pretraživača interakcija prikazane interakcije velikog kliničkog značaja.Alprazolam, bromazepam i diazepam, kao pripadnici skupine srednje dugodjelujućih i dugodjelujućih benzodiazepina, reakcijama biotransformacije prelaze u aktivne oblike. Tako, α-hidroksialprazolam i nordiazepam (oksazepam) odnosno temazepam pojačavaju i produljavaju učinke alprazolama i diazepama. Međutim, bromazepam pripada skupini srednje dugodjelujućih benzodiazepina i reakcijom hidroksilacije prelazi u α-hidroksibromazepam, nastali aktivni metabolit značajno ne pridonosi produljenju učinka bromazepama. Nadalje, lorazepam i oksazepam podliježu samo glukuronidaciji, reakciji II. faze kojom nastaju glukuronid lorazepama i glukuronid oksazepama koji nemaju farmakološki učinak. Na benzodiazepinima nikada ne nastaju toksični semikinoni niti kinoni. Alprazolam, bromazepam i diazepam stvaraju aktivne metabolite koji potencijalno mogu stupiti u farmakokinetske interakcije posredovane enzimima CYP dok lorazepam i oksazepam stupaju u farmakodinamske jer se ne metaboliziraju putem enzima CYP.

Ključne riječi: anksiolitici, odnos strukture i učinka benzodiazepina, biotransformacija, interakcije lijekova

Rad sadrži: 58 stranica, 22 slike, 5 tablica, 66 literaturnih citata

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. izv. prof. dr. sc. Darko Modun predsjednik
2. doc. dr. sc. Ivana Mudnić član
3. prof. dr. sc. Marica Medić-Šarić član-mentor

Datum obrane: 22 . rujna 2016.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u knjižnicama Kemijsko-tehnološkog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Split, Ruđera Boškovića 35 i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Split, Šoltanska 2.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy
University of Split, Croatia

Scientific area: Biomedical sciences
Scientific field: Pharmacy
Course title: Drug Biochemistry
Thesis subject was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 4 and Faculty Council of School of Medicine, session no.
Mentor: **Marica Medić-Šarić, PhD, prof.**
Technical assistence: -

ANXIOLYTICS – BIOLOGICAL EFFECT BASED ON THE STRUCTURE AND INTERACTIONS WITH OTHER DRUGS

Kristina Prelčec, 51

Summary: The objective of this study was to show how the change in the structure of benzodiazepines affects the biological effect of benzodiazepines and clinically significant drug interactions which can appear while simultaniously consuming benzodiazepines and other drugs. All benzodiazepines have a basic structure and by the change of that structure are also changed the pharmacological properties. Benzodiazepine with ATC code N05B – alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam and oxazepam were observed through the reactions of phase I and phase II of biotransformation and there are shown most signifficant drug interactions with the help od free public interaction checker. Alprazolam, bromazepam and diazepam are a part of medium-long acting and long-acting group of benzodiazepines and through the reactions of biotransformation they transform into active form. α-hydroxyalprazolam, nordiazepam (oxazepam) and temazepam amplify and extend the effects of alprazolam and diazepam. However, bromazepam is a part of medium-long acting group and through biotransformation converts into α-hydroxybromazepam which has no significant effect on the length of pharmacological activity of bromazepam. Furthermore, lorazepam and oxazepam have no active form since they only undergo glucuronidation. Benzodiazepines do not make toxic semiquinones neither quinones. Alprazolam, bromazepam and diazepam transform into active metabolites which can enter pharmacokinetic interactions mediated with enzyme CYP while lorazepam and oxazepam do not undergo biotransformation with enzyme CYP and therfore enter farmacodinamic interactions

Key words: anxiolytics, structure-activity relationship of benzodiazepines, biotransformation, drug interactions

Thesis contains: 58 pages, 22 figures, 5 tables, 66 references

Original in: Croatian

Defence committee:

1. Darko Modun – PhD, assistant prof. chair person
2. Ivana Mudnić – PhD, associate prof. member
3. Marica Medić-Šarić – PhD, prof. supervisor

Defence date: September 22 2016.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposed in Library of Faculty of Chemistry and Technology University of Split, Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, University of Split, Split, Šoltanska 2.

Sadržaj

1. Uvod 1

1.1. Anksiolitici, sedativi i hipnotici 2

1.2. Povijesni razvoj anksiolitika 2

1.3. Strukturne značajke benzodiazepina 3

1.4. Temeljna farmakologija 4

1.4.1. Farmakokinetika benzodiazepina 4

1.4.2. Farmakodinamika benzodiazepina 5

1.5. Indikacije za primjenu benzodiazepina 7

1.5.1. Anksiozni poremećaji 8

1.5.2. Poremećaji spavanja 9

1.5.3. Ostali poremećaji 9

1.6. Interakcije lijekova 9

1.6.1. Kemijske i farmaceutske interakcije 10

1.6.2. Farmakokinetske interakcije 10

1.6.3. Farmakodinamske interakcije 12

2.Cilj 13

3. Materijali i metode 15

3.1. Materijali 16

3.2. Metode 16

3.2.1. Oksidacija sekundarnih cikličkih alkohola 17

3.2.2. Hidroksilacije (monooksigenacije) 17

3.2.3. Aromatska hidroksilacija 18

3.2.4. N – oksidacija 19

3.2.5. Hidroliza amida 21

3.2.6. Glukuronidacija....22
3.2.7. Odabir interakcija....23
4. Rezultati....25
4.1. Prikaz biotransformacije benzodiazepina....26
4.2. Prikaz interakcija benzodiazepina s drugim lijekovima....31
5. Rasprava....35
5.1. Alprazolam....36
5.2. Bromazepam....37
5.3. Diazepam....38
5.4. Lorazepam....40
5.5. Oksazepam....41
5.7. Klinički značajne interakcije benzodiazepina....41
5.7.1. Interakcije velike kliničke značajnosti....41
6. Zaključak....44
7. Popis citirane literature....46
8. Sažetak....52
9. Summary....54
10. Životopis....56

Zahvala

Veliko hvala mentorici prof. dr. sc. Marici Medić-Šarić na trudu, strpljenju i vremenu uloženom pri izradi moga diplomskoga rada.
Od srca se zahvaljujem svojim roditeljima i prijateljima na neizmjernoj podršci koju su mi pružili u životu i tijekom obrazovanja.

1. UVOD

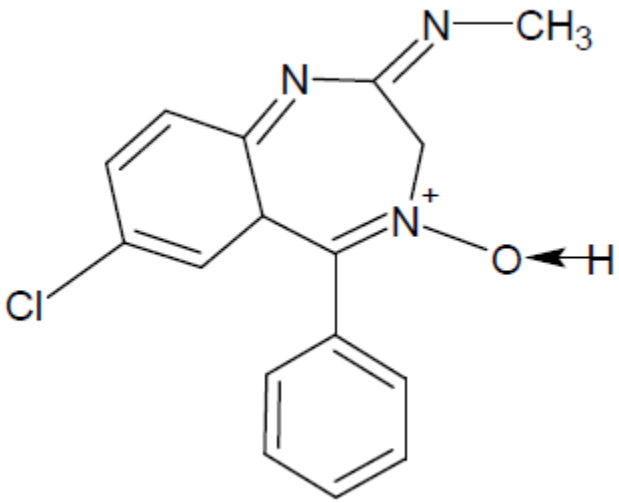
1.1. Anksiolitici, sedativi i hipnotici

Anksiolitici, sedativi i hipnotici su nazivi koji se često u medicini koriste kao sinonimi što nije u potpunosti točno. Kada se upotrebljava termin anksioznost, odnosno ublažavanje ili uklanjanje anksioznosti tada se lijekovi nazivaju anksioliticima. Osnovni učinak anksiolitika je smanjenje izraženih psihološki, bihevioralnih i organskih znakova te simptoma anksioznih poremećaja među kojima su najčešće pojačana budnost, psihomotorička napetost i znakovi hiperaktivnosti autonomnog živčanog sustava – pojačano znojenje, palpitacije, oscilacije krvnoga tlaka (1). Sedativni i hipnotski učinci osiguravaju nespecifičnu supresiju aktivnosti središnjeg živčanog sustava te se razlikuju u jačini djelovanja. Sedativni učinak predstavlja opće smanjenje psihomotoričke aktivnosti dok hipnotski učinak označuje sposobnost indukcije i održavanja sna. Tijekom povijesti, ti nazivi su se poistovjećivali jer su prvi anksiolitici (barbiturati i benzodiazepini) imali i sedativno-hipnotski učinak (1).

1.2. Povijesni razvoj anksiolitika

Anksioliticima, kakvi su danas poznati, prethodio je niz lijekova i tradicionalnih biljnih lijekova koji su se koristili za smanjenje simptoma anksioznih poremećaja. Ljudi su od davnina koristili biljne pripravke *Melissa officinalis* (2), *Piper methysticum* (3), *Passiflora incarnata* (4) te *Valeriana officinalis* (5, 6) za smanjenje simptoma anksioznosti sve do otkrića lijekova koji su, uz svoj osnovni farmakološki učinak, djelovali i anksiolitički. Prvi je od tih lijekova bio mefenazin (7), spazmolitik s anksiolitičkim djelovanjem, kojeg su 1946. godine otkrili Wiliam Bradley i Frank Berger što predstavlja početak revolucije anksiolitika. Frank Berger je nastavio sa svojim radom uz drugog suradnika, Bernard John Ludwiga, i došao do otkrića meprobamata, nebenzodiazepinskog anksiolitika (8). Došavši na tržište SAD-a, meprobamat je bio prvi registrirani anksiolitik u SAD-u i odmah je postao najznačajniji lijek iz ove skupine (9). Pojava benzodiazepina ranih 60-ih godina prošloga stoljeća, u potpunosti je zasjenila meprobamat. To veliko revolucionarno otkriće među anksioliticima dugujemo Leu Sternbachu (10). Proučavajući sedative, 1955. godine Leo Sternbach je otkrio prvi benzodiazepin, kasnije nazvan, klordiazepoksid (Slika 1). Obzirom da ta tvar nije posjedovala željena farmakološka svojstva za sedative, Sternbach je odustao od njega. Međutim, dvije godine kasnije njegov suradnik Earl Reeder je sasvim slučajno pronašao zaboravljenu tvar i na njoj su se provela klinička istraživanja kojima je ustanovljen snažni

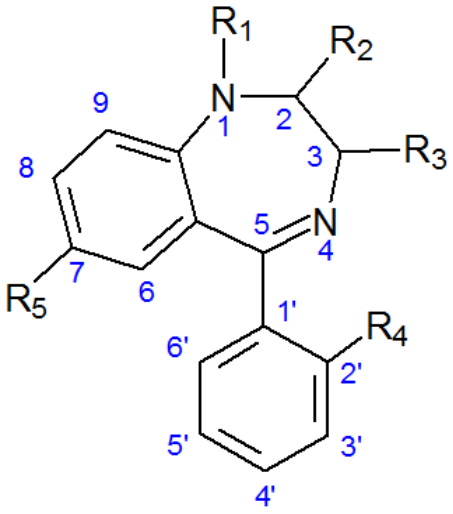
sedativni, antikonvulzivni i spazmolitički učinak. Od tada započinje eksponencijalni rast istraživanja benzodiazepina i stavljanja na tržište (11). Tri godine nakon otkrića klordiazepoksida, na tržištu se pojavio diazepam te su zajedno uvelike zamijenili barbiturate prilikom propisivanja u liječenju nesanice i anksioznih poremećaja (12). Usprkos ovisnosti i toleranciji koja se može javiti, benzodiazepini se često propisuju za kratkotrajne anksiozne poremećaje (13).



Slika 1. Struktura klordiazepoksida (14).

1.3. Strukturne značajke benzodiazepina

Osnovnu strukturu svakog benzodiazepina čini benzodiazepinski prsten nastao povezivanjem benzenskog i heterocikličkog sedmeročlanog diazepinskog prstena koji posjeduje dva atoma dušika na položajima 1 i 4 (otuda i naziv 1,4-benzodiazepini). Većina benzodiazepina posjeduje još i na položaju 5 supstituiran benzenski prsten koji također pridonosi djelovanju. Benzodiazepini se međusobno razlikuju po supstituentima R_1, R_2, R_3, R_4 i R_5 koji im ujedno mijenaju farmakokinetska, metabolička i terapijska svojstva (Slika 2.).



Slika 2. Osnovna struktura benzodiazepina (15).

Benzodiazepinska jezgra ovih lijekova neophodna je za njihovo djelovanje jer se pomoću nje omogućava vezanje za središnji benzodiazepinski "receptor" na $GABA_A$ receptoru. Elektronegativni supstituenti na položju 7, također su važni za aktivnost benzodiazepina koja raste promjenom supstituenata slijedom od F < Cl < Br < NO_2. Na položajima 1 i 2 mogu se nalaziti i kondenzirani heterociklički prstenovi poput imidazola (midazolam) ili triazola (alprazolam, triazolam) (15). Obzirom na strukturne značajke, benzodiazepini se dijele u tri skupine:

1. benzodiazepini s karbonilnom (keto) skupinom na položaju 2: diazepam, prazepam, oksazepam, temazepam, flurazepam, bromazepam, lorazepam i nitrazepam
2. benzodiazepini bez karbonilne (keto) skupine na položaju 2: klordiazepoksid i medazepam
3. benzodiazepini s kondenziranim heterocikličkim prstenovima u položajima 1 i 2 na diazepinskom prstenu: midazolam (imidazolski), alprazolam (triazol) i triazolam (triazol) (15).

1.4. Temeljna farmakologija

1.4.1. Farmakokinetika benzodiazepina

Benzodiazepini se dobro apsorbiraju nakon peroralne primjene i postižu najveće koncentracije u krvi za jedan sat izuzev oksazepama i lorazepama. Čvrsto se vežu za proteine

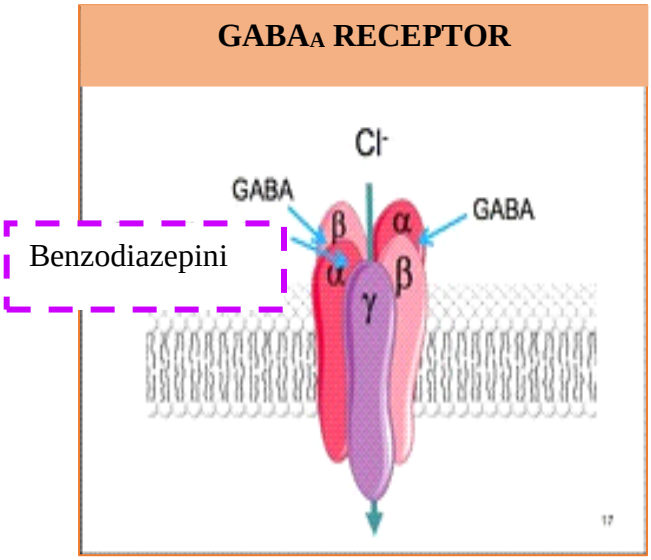
plazme i zbog svoje liposolubilnosti jako dobro prodiru kroz krvno-moždanu barijeru te se akumuliraju u masnome tkivu što im povećava volumen distribucije. Svi benzodiazepini imaju istu osnovnu strukturu koja se razlikuje obzirom na supstituente i upravo ti supstituenti određuju način metaboliziranja. 2-keto benzodiazepini podliježu oksidativnom metabolizmu koji je spor, ali stvara aktivne metabolite. Nastali aktivni metaboliti se nakon hidroksilacije mogu vezati za aktivnu glukuronsku kiselinu pri čemu se inaktiviraju i izlučuju iz organizma u formi konjugata, glukuronida. 3-hidroksi benzodiazepini imaju hidroksilnu skupinu na C-3 atomu što znači da odmah podliježu procesu glukuronidacije i imaju kraće vrijeme polueliminacije. Triazolni benzodiazepini se također hidroksiliraju, ali je reakcija brža nego kod 2-keto benzodiazepina. Svi benzodiazepini u tijelu podliježu procesu biotransformacije i izlučuju se urinom kao glukuronidi. Brojni metaboliti benzodiazepina nastali tijekom I. faze biotransformacije su aktivni što može dovesti do nakupljanja u organizmu i ispoljavanja negativnih učinaka benzodiazepina poput prekomjerne pospanosti. Međusobno se razlikuju prema vremenu polueliminacije te ih stoga djelimo na kratkodjelujuće, srednje dugodjelujuće i dugodjelujuće (1, 16).

1.4.2. Farmakodinamika benzodiazepina

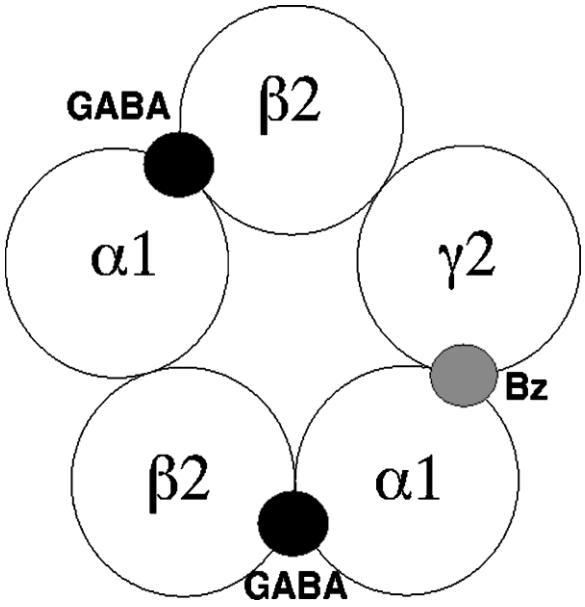
Benzodiazepini ostvaruju svoj farmakološki učinak alosteričkom modulacijom $GABA_A$ receptora potencirajući inhibicijski učinak gama-amino maslačne kiseline (GABA) (1). GABA je neurotransmitor aminokiselinske strukture i najzastupljniji je središnji inhibicijski neurotransmitor koji posreduje presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju u svim regijama središnjeg živčanog sustava (17, 18). Ravnoteža između inhibitorne aktivnosti GABA-e i ekscitatornih neurotransmitora kao što je glutamat, regulira živčanu aktivnost SŽS-a (19). Ukoliko je ravnoteža pomaknuta prema GABA-i prisutna je smanjena podražljivost živčanih stanica što se ispoljava kao sedacija, ataksija i amnezija.

U živčanom sustavu postoje tri vrste GABA receptora – ionotropni $GABA_A$-receptor i $GABA_C$-receptor te metabotropni $GABA_B$-receptor (15). Benzodiazepini djeluju samo na najvažnije inhibicijske receptore središnjeg živčanog sustava $GABA_A$-receptore. Brzodjelujući $GABA_A$-receptori imaju pentamernu strukturu – pet podjedinica, a najzastupljenija izoforma se sastoji od dvije α_1-podjedinice, dviju β_2-podjedinica i jedne γ_2-podjedinice (Slika 3.) (20–22). Kroz svaki se $GABA_A$-receptor proteže kloridni kanal koji se otvara nakon vezivanja GABA-e na vezno

mjesto koje se nalazi između susjednih α_1 i β_2-podjedinica. Vezanjem GABA-e nastaje konformacijska promjena receptora pri čemu se kloridni kanal otvara i postaje propustan za kloridne ione koji ulaze u stanicu i dolazi do hiperpolarizacije stanice što znači da se sprječava nastanak novog akcijskog potencijala (23, 24). Osim veznog mjesta za GABA-u postoje i druga vezna mjesta na $GABA_A$-receptorima od kojih je za djelovanje benzodiazepina najznačajniji središnji benzodiazepinski "receptor" (Slika 4.) (25). Vežući se za njega, benzodiazepini alosterički moduliraju $GABA_A$-receptor povećavajući učinke GABA-e na način da se povećava učestalost otvaranja kloridnih kanala u sklopu $GABA_A$-receptora što za posljedicu ima povećani utok kloridnih iona u stanicu i hiperpolarizaciju stanice (21).



Slika 3. Struktura $GABA_A$ receptora (26).

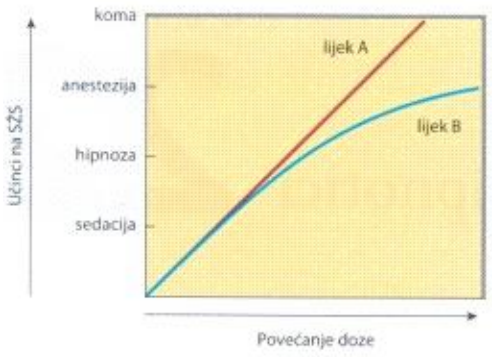


Slika 4. Shematski presjek $GABA_A$-receptora (27).

1.5. Indikacije za primjenu benzodiazepina

Benzodiazepini su skupina lijekova sa širokom kliničkom uporabom obzirom da posjeduju anksiolitički, sedativni, hipnotski, antikonvulzivni i anestetski učinak (28, 29). Najčešći način primjene benzodiazepina je *per os*, ali se mogu primijeniti i intravenozno, intramuskularno ili rektalno. Benzodiazepini su lijekovi koji imaju mali broj nuspojava, sigurni su za primjenu, dobro su podnošljivi i učinkoviti (30). Međutim, dugotrajnom i nekontroliranom primjenom razvija se tolerancija i povećava rizik od ovisnosti o benzodiazepinima (31).

Za razliku od svojih prethodnika barbiturata, benzodiazepini su sigurniji lijekovi zato što ne postoji u potpunosti linearan odnos primjenjene doze i učinka na središnji živčani sustav (Slika 5.) (1). Kod barbiturata povećanjem doze linearno raste učinak na središnji živčani sustav što može dovesti do stanja anestezije odnosno još veće doze dovode do depresije respiratornog i vazomotoričkog sustava pri čemu nastupaju koma i smrt. Benzodiazepini odstupaju od linearnog odgovora što znači da su potrebne veće doze za postizanje anestetskog učinka.



Slika 5. Krivulja doza učinak za dva hipotetička sedativa-hipnotika (1).

1.5.1. Anksiozni poremećaji

Anksioznost je stanje koje se očituje osjećajem tjeskobe, uznemirenosti, straha, panike sve do psihomotorne napetosti. Anksioznost je postala sastavni dio modernog načina života, ali treba razlikovati normalnu od patološke anksioznosti. Normalna anksioznost ima zaštitnu, adaptivnu i motivacijsku funkciju te se može kontrolirati. U pravilu za normalne anksioznosti ne treba davati anksiolitike. S druge strane, opravdana je primjena anksiolitika kod patološke anksioznosti koja se javlja izvan ili mimo opasnosti, dovodi do neprimjerenog ponašanja osobe, ometa svakodnevno funkcioniranje osobe i može rezultirati psihičkim slomom (15).

U skupinu anksioznih poremećaja spadaju tzv. neuroze. One ne podrazumijevaju izrazite poremećaje psihičkog funkcioniranja kakvi se susreću kod psihoza. Sposobnost razlučivanja fantazije i realnosti, tzv. test realiteta je očuvan za razliku od psihoza.

U kliničkoj klasifikaciji anksioznih poremećaja razlikujemo:

- fobični anksiozni poremećaj

- panični poremećaj

- generalizirani anksiozni poremećaj

- miješani anksiozno-depresivni poremećaj

- opsesivno-kompulzivni poremećaj

- akutna reakcija na stres

- posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)

- poremećaj prilagodbe

- hipohondrijski poremećaj.

1.5.2. Poremećaji spavanja

Poremećaji spavanja, kao i anksiozna stanja, vrlo su zastupljeni u današnjem načinu života. Prava primarna nesanica je rijetkost. Najčešće su prisutni sekundarni poremećaji spavanja uzrokovani neodgovarajućim liječenjem medicinske ili psihijatrijske bolesti. Benzodiazepini se koriste u liječenju (15, 32, 33):

- primarne insomnije

- insomnije udružene s psihijatrijskim poremećajima

- poremećaja spavanja izazvanim psihoaktivnim tvarima

- insomnije povezane s mioklonizmima i sindroma nemirnih nogu

- poremećaja cirkadijalnog ritma spavanja zbog nagle promjene vremenske zone

- hodanja u snu

- noćnog straha

- noćnih mora.

1.5.3. Ostali poremećaji

Osim za liječenje patoloških anksioznih poremećaja i poremećaja spavanja, benzodiazepini se koriste i za ublažavanje simptoma kod sindroma sustezanja od alkohola, alkoholne epilepsije i delirium tremensa (34–36).

1.6. Interakcije lijekova

Interakcija ili međusobno djelovanje je pojava koja nastaje pri istodobnoj primjeni dvaju ili

više lijekova, a koja rezultira pojavom famakokinetskih, farmakodinamskih ili toksičnih učinaka jednog od primjenjenih lijekova. Postoje neka patološka stanja (tuberkuloza, hipertenzija, karcinom dojke) kod kojih istovremena primjena dvaju ili više lijekova može biti korisna te su interakcije poznate i očekivane. Takve vrste interakcija nazivaju se željenim reakcijama i njihova je primjena opravdana jer se postiže, najčešće, pojačani terapijski učinak. S druge strane, postoji niz bolesti u kojima se nekontrolirano primjenjuju različiti lijekovi, a posljedice takve terapije mogu biti neočekivane i nepredvidive interakcije s potencijalno štetnim nuspojavama i te interakcije se nazivaju neželjenim interakcijama. Osim dviju velikih skupina, farmakokinetske i farmakodinamske, interakcije se dijele na kemijske i farmaceutske interakcije (37).

1.6.1. Kemijske i farmaceutske interakcije

Kemijske i farmaceutske interakcije se odvijaju izvan tijela bolesnika pri tome mijenjajući aktivnost i toksičnost lijeka, odnosno disoluciju. U farmaceutskom pripravku može doći do poželjnih i nepoželjnih interakcija uslijed upotrebe sirovina koje međusobno reagiraju ili daju lijeku određena svojstva, npr. dodavanje pomoćnih farmakodinamski neaktivnih tvari koje ubrzavaju oslobađanje aktivne tvari smatra se željenom interakcijom. Najčešće kemijske interakcije koje se događaju su reakcije lijekova u istoj infuzijskoj boci ili injekcijskoj štrcaljki koje rezultiraju promjenom boje, stvaranjem plina ili taloga te inaktivacijom jednog ili oba lijeka. Svakako najpoznatiji primjer kemijske interakcije je inaktivacija karbenicilina aminoglikozidima, ukoliko se oba lijeka nalaze u istoj štrcaljki (37, 38).

1.6.2. Farmakokinetske interakcije

Farmakokinetske interakcije obuhvaćaju niz promjena koje lijek može proći u tijelu bolesnika tijekom apsorpcije, distribucije, biotransformacije i izlučivanja lijeka, uz istovremenu primjenu drugog lijeka. U ovu skupinu interakcija spadaju i klinički najznačajnije interakcije koje se odvijaju preko CYP izoenzima u jetri prilikom biotransformacije lijeka (37).

Apsorpcija lijeka iz probavnog trakta može biti izmijenjena pod utjecajem drugog lijeka. Mehanizmi kojima se odvijaju interakcije jesu:

a) promjene pH vrijednosti želuca

   Antacidi, antagonisti H_2-receptora i inhibitori protonske crpke smanjuju pH vrijednost

želuca što dovodi do smanjene apsorpcije i bioraspoloživosti nekih drugih lijekova, npr. tetraciklina, salicilata, ...

b) stvaranje netopljivih soli, kompleksa i kelata s ionima

Prisustvo dvovalentnih i trovalentnih kationa u preparatima željeza (Fe^{2+}, Fe^{3+}) i antacidima (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}) s lijekovima stvaraju netopljive soli ili kelate koji otežavaju apsorpciju lijekova, npr. tetraciklina.

c) vezanje za lijekove s velikom apsorptivnom površinom

Ionizmjenjivačke smole – kolestiramin i kolestipol se ne apsorbiraju u gastrointestinalnom traktu te osim vezanja žučnih kiselina vežu lijekove (varfarin, digoksin, tiroksin) smanjujući njhovu bioraspoloživost u organizmu.

d) promjena funkcije probavnog trakta

Promjena brzine praženjena želuca, promjena brzine peristaltike, propusnosti i prokrvljenosti crijeva te struktura sluznice smanjuju ili povećavaju apsorpciju lijekova.

e) promjena aktivnosti transportnih proteina

Nakon ulaska u cirkulaciju, lijekovi se do ciljnog mjesta djelovanja prenose proteinima, albuminom ili kiselim α_1-glikoproteinom. Promjene pri distribuciji lijekova događaju se zbog natjecanja lijekova za isto vezno mjesto na transportnom proteinu, istiskivanja s veznih mjesta u tkivima i promjene stanja tkivnih barijera (37, 38).

Interakcije tijekom biotransformacije variraju od beznačajnih do životno ugrožavajućih. Najznačanije se interakcije odviju uslijed promjene strukture lijekova djelovanjem citokroma P450 (reakcija I. faze biotransformacije), a manji broj djelovanjem enzima koji sudjeluju u II. fazi biotransformacije. Indukcija i inhibicija aktivnosti enzima i transportnih sustava mijenjaju učinak lijeka. Lijekovi mogu biti inhibitori ili induktori enzima. Inhibitori enzima će usporavati biotransformaciju lijeka što prilikom dugotrajne primjene može dovesti do smanjenog klirensa lijeka i njegove kumulacije u organizmu. Neki od inhibitora mikrosomalnih enzima citokroma P450 su amiodaron, cimetidin, ciprofloksacin, eritromicin, flukonazol, itrakonzaol, ketokonazol, omeprazol i dr. Indukcija enzima je proces povećanja aktivnosti enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijekova, a supstancije koje izazivaju taj proces nazivamo induktorima. Rezultat indukcije enzima je ubrzani metabolizam što za posljedicu ima smanjenje farmakološkog

djelovanja lijeka. Indukciju aktivnosti mikrosomalnih enzima CYP mogu uzrokovati lijekovi poput rifampicina, barbiturata, karbamazepina i fenitoina. Indukcijom se smanjuje koncentracija lijekova u organizmu i sukladno tome smanjuje se i učinak (37, 39).

Velik se broj lijekova iz organizma izlučuje bubrezima. Nastanak interakcije može nastupiti djelovanjem na:

a) glomerularnu filtraciju koja ima manji značaj kod lijekova,
b) aktivnu tubularnu sekreciju, čijom se inhibicijom smanjuje izlučivanje lijekova i
c) tubularnu resorpciju gdje se učinak iskazuje promjenom pH vrijednosti urina.

1.6.3. Farmakodinamske interakcije

Farmakodinamske interakcije nastaju kada se farmakodinamski učinak jednoga lijeka mijenja pod utjecajem drugog lijeka, hrane ili kemijske tvari na mjestu njihovog djelovanja u tkivima, a najčešće na receptorima gdje ispoljavaju svoj aditivni, antagonistički ili sinergistički učinak. Kao rezultat farmakodinamske interakcije nastaje smanjeno ili pojačano djelovanje lijeka od kojega se očekuje terapijski učinak (37).

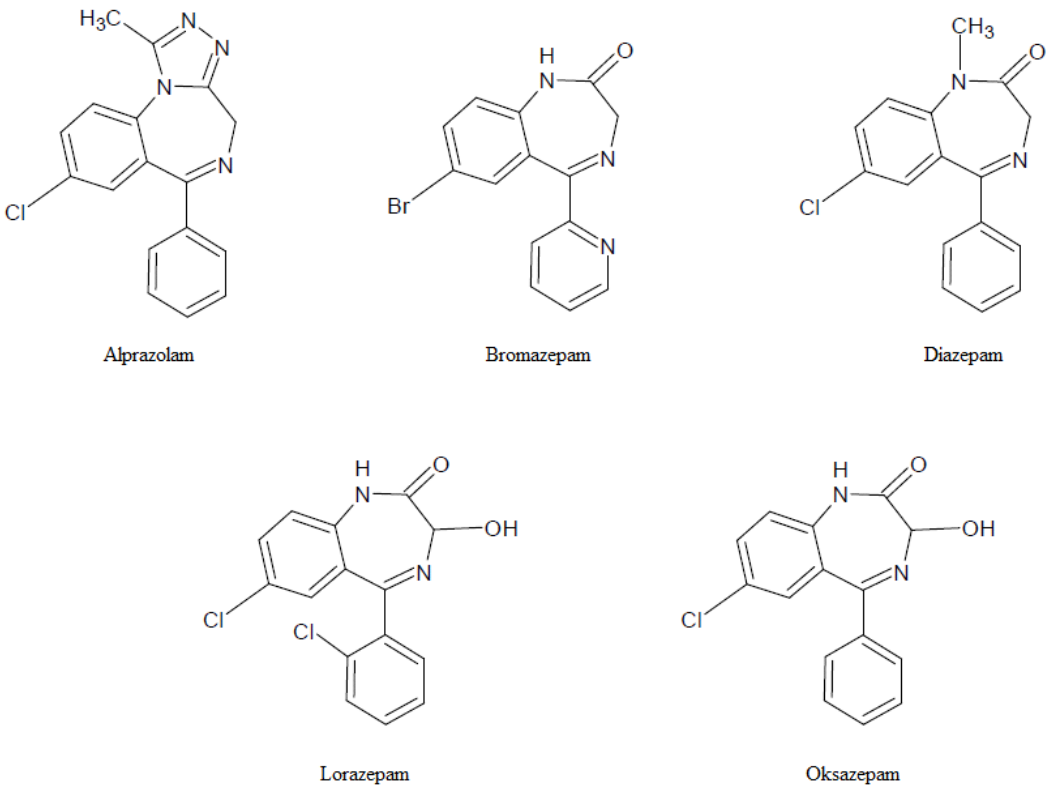
2. CILJ

Cilj ovog diplomskog rada je bio prikazati strukturne promjene benzodiazepina nakon ulaska u sistemsku cirkulaciju i prolaska kroz proces biotransformacije te povezati novonastalu strukturu, tj. metabolit, s učinkom na organizam i prikazati potencijalne interakcije velikog kliničkog značaja koje bi se mogle odviti.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Materijali

Budući da je riječ o skupini lijekova koja obuhvaća niz strukturno različitih lijekova, obuhvaćeni su lijekovi koji se nalaze u Registru lijekova 2016. godine (40) i odobreni su od Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova benzodiazepini pripadaju N05BA skupini lijekova (41). U skupinu anksiolitika od interesa pripadaju alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam i oksazepam pa je u ovome radu posebna pažnja posvećena upravo toj skupini benzodiazpina (Slika 6.).



Slika 6. Istraživani benzodiazepini.

3.2. Metode

U ovom diplomskim radu posebna pažnja je posvećena metaboličkim promjenama

benzodiazepina koje se zbivaju u ljudskom organizmu. Iz toga razloga su opisane i raspravljene metaboličke reakcije I. i II. faze biotransformacije, značajne za strukturne promjene benzodiazepina u živom organizmu.

Proučavanjem metaboličkih reakcija I. faze posebna je pozornost posvećena reakcijama oksidacije sekundarnih cikličkih alkohola, hidroksilaciji C-atoma u prstenastom sustavu, hidroksilaciji nezasićenog ugljkovodičnog prstena (aromatska hidroksilacija), N-oksidaciji, N-dealkilaciji te hidrolizi heterocikličkog amindog prstena. Obzirom da se benzodiazepini najvećim dijelom izlučuju u obliku glukuronida, od reakcija II. faze biotransformacije trebalo je izdvojiti reakciju glukuronidacije.

Strukture i reakcije biotransformacije istraživanih benzodiazepina su prikazani koristeći program ChemSketch.

3.2.1. Oksidacija sekundarnih cikličkih alkohola

Sekundarni alkoholi se oksidiraju katalitičkim djelovanjem alkohol-dehidrogenaze u ketone, a reakcija oksidacije je sporija nego kod primarnih alkohola. Ova je reakcija prava rijetkost među lijekovima. Ciklički alkoholi čine zasebnu skupinu sekundarnih alkohola čijom oksidacijom nastaju ketoni. Nastali se ketoni mogu postepeno ponovno reducirati u alkohole (37).

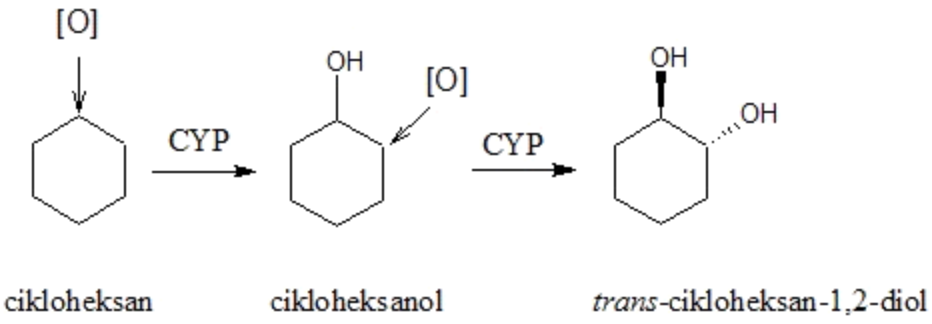
3.2.2. Hidroksilacije (monooksigenacije)

Reakcije hidroksilacije u alkohole ili fenole, najzastupljenije su među reakcijama oksidacije. Najveći broj tih reakcija katalizira najveći enzimski sustav citokrom P450. Shematski prikaz reakcije hidroksilacije katalizirane enzimima citokrom P450:

$$RH + O_2 + NADPH + H^+ \xrightarrow[[O]]{CYP} ROH + NADP^+ + H_2O$$

Atom kisika koji se uvodi u molekulu lijeka dolazi od molekulskog kisika koji u stanicu ulazi disanjem, a nizom oksidacijsko-redukcijskih reakcija se aktivira u reaktivan oblik. Najčešće se mogu hidroksilirati ugljikovi atomi kao dijelovi alkilnih lanaca, cikličkih i aromatskih struktura te atomi dušika, sumpora i fosfora. Produkti hidroksilacije C-atoma u zasićenom prstenu su

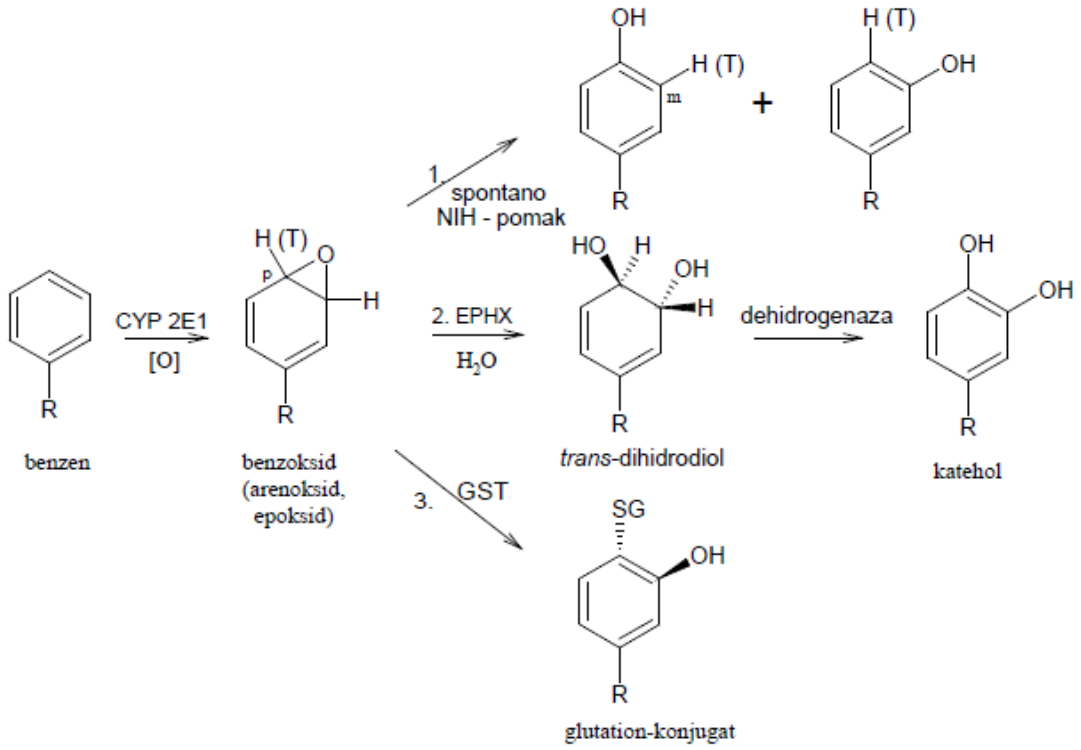
monohidroksi- i dihidroksi- derivati (trans-dioli) (37). Opći prikaz reakcije hidroksilacije C-atoma u prstenastom sustavu (Slika 7.):



Slika 7. Mehanizam hidroksilacije C-atoma u prstenastom sustavu (37).

3.2.3. Aromatska hidroksilacija

Hidroksilacija C-atoma aromatskog prstena (arena) odvija se preko intermedijarnog benzenoksida (arenoksida, epoksida) koji se u kiselim uvjetima može izomerizirati u fenol, prvi stabilni metabolit benzena. Nastali benzenoksidi (arenoksidi) se daljnjim reakcijama spontano pregrađuju u arenole (fenole) (reakcija 1), hidratiziraju pri čemu nastaju trans-dihidrodioli (reakcija 2) ili konjugiraju s glutationom (reakcija 3). Reakcija 1 odvija se spontano (neenzimski) te je često popraćena intramolekulskim prijenosom supstituenta na susjedni C-atom ili otpuštanjem supstituenta s molekule supstrata. Prijenos supstituenta na susjedni ugljikov atom naziva se NIH-pomakom. Arenoksid se može otvoriti pri čemu nastaju izomerni fenoli. Prijenos supstituenta s molekule arenoksida može se pratiti pomoću atoma tricija koji zamjenjuje jedan atom vodika na jednom ugljikovom atomu koji čini arenoksid. Reakcija 2 se naziva reakcijom hidratacije koju katalizira enzim epoksid-katalaza (EPHX). U reakciji se odvija nukleofilni napad molekule vode na jedan od dva elektrofilna ugljikova atoma epoksidnog prstena pri čemu nastaju trans-dihidrodioli. Nastali trans-dihidrodioli se dalje oksidiraju dehidrogenazama uz nastanak katehola. Stabilni i nestabilni kateholi stvaraju toksične spojeve. Djelovanjem enzima CYP2E1 stabilni se kateholi oksigeniraju do toksičnijih diolepoksida dok peroksidaze oksigeniraju nestabilne katehole u benzokinone ili semikinone (Slika 8.) (37).



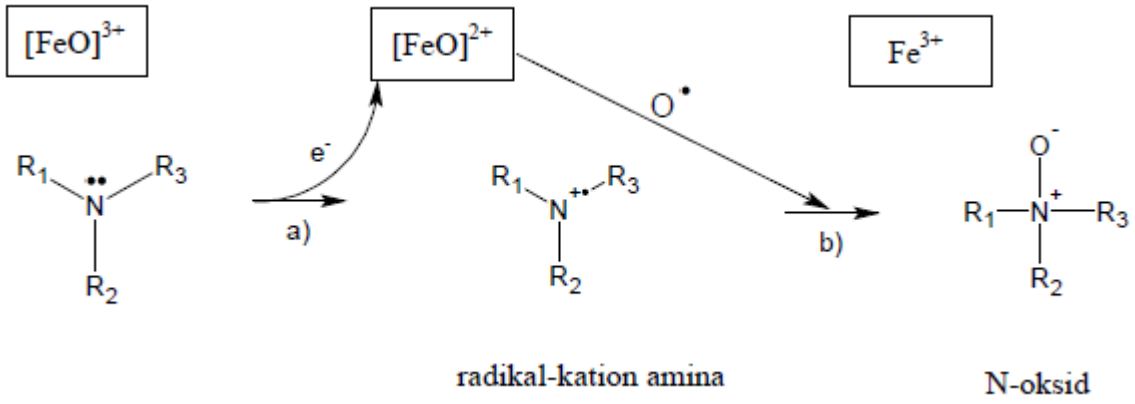
Slika 8. Mehanizam aromatske hidroksilacije (37).

3.2.4. N – oksidacija

Reakcije N-oksidacije mogu se odvijati na dva načina bez kidanja C-N veze i uz kidanje C-N veze. Kod primarnih aromatskih i heterocikličkih aromatskih spojeva s dušikom odvijaju se reakcije oksidacije bez kidanja C-N veze. Reakcije uz kidanje C-N veze nazivaju se još i reakcijama dealkilacije, tj. deaminacije te su zastupljenije u ljudskome organizmu. Kao supstrati u reakcijama deaminacije najčešći su alifatski amini i N-alkilarilamini s nesupstituiranim vodikovim atomom na α-ugljikovom atomu. Ovisno o supstratu, reakcije kataliziraju enzimi flavin-monooksigenaze (FMO) i citokrom P450 (CYP).

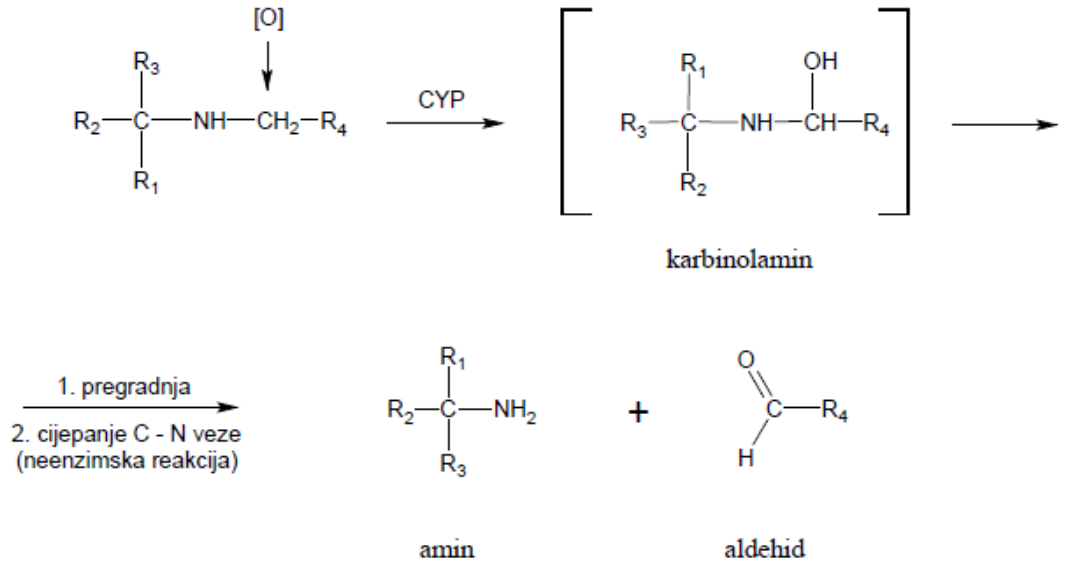
Mehanizmi i produkti reakcija N-oksidacije se razlikuju, a smjer u kojem će se reakcija odvijati ovisi o nastanku stabilnog ili nestabilnog kation-radikal amina. Ukoliko nastaje stabilan radikal-kation ne dolazi do kidanja C-N veze i kao produkt nastaje N-oksid, a kada nastaje nestabilan radikal-kation s nesupstituiranim vodikom na α-C-atomu odvija se reakcija deaminacije i kao produkti nastaju odgovarajući amin i aldehid.

Kada reakciju N-oksidacije bez kidanja C-N veze kataliziraju enzimi citokroma P450 reakcija se odvija u dva koraka. Najprije se jedan elektron s atoma dušika prenosi na pretpostavljeni kompleks enzima s kisikom [FeO^{3+}] pri čemu nastaje radikal-kation amina (a). Ukoliko je radikal-kation stabilan, kisik se s aktivnog centra enzima prenosi na atom dušika pri čemu nastaje odgovarajući N-oksid (b) (Slika 9.) (37).



Slika 9. Mehanizam N-oksidacije bez kidanja C-N veze (37).

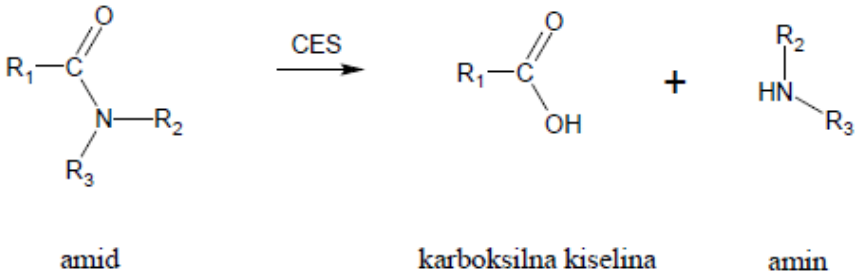
Reakcija N-oksidacije uz kidanje C-N veze naziva se oksidativnom deaminacijom ili oksidativnom dealkilacijom ovisno o veličini odcijepljenog alikilnog ostatka. Ako se reakcijom uklanja strukturno manji amin iz molekule lijeka onda se oksidativno cijepanje C-N veze naziva oksidativna deamincija. Međutim, ukoliko se reakcijom uklanja strukturno veći amin tada se reakcija naziva oksidativna dealkilacija. N-dealkilacija je preferirana metabolička reakcija kod lijekova, koju kataliziraju enzimi citokroma P450. Prvi korak reakcije zajednički je s N-oksidacijom bez kidanja C-N veze. Jedan elektron se s atoma dušika prenosi na pretpostavljeni kompleks enzima s kisikom [FeO^{3+}] pri čemu nastaje radikal-kation amina. Ako nastali radikal-kation nije stabilan, a na α-C-atomu se nalazi nesupstituirani vodikov atom dolazi do deprotonacije i brze pregradnje radikal-kation amina u ugljik-radikal koji se oksigenira do nestabilnog karbinolamina. Nastali nestabilni karbinolamin se potom pregrađuje u odgovarajući amin i aldehid (ili keton) kidanjem veze N-α-C-atom (Slika 10) (37).



Slika 10. Mehanizam oksidativne N-dealkilacije uz kidanje C-N veze (37).

3.2.5. Hidroliza amida

Reakcije hidrolize su reakcije endogenog ili egzogenog supstrata s nukleofilnim sastojkom stanice – vodom. Hidrolizom se može gubiti djelovanje lijeka ili lijek može prelaziti iz neaktivnog u aktivni oblik te se može odvijati posredovanjem enzima ili neenzimski što ovisi o strukturi supstrata. Amidi su podložni reakcijama hidrolize pod katalitičkim učinkom karboksil-esteraza. Hidrolizom amida nastaje karboksilna kiselina i odgovarajući amin. Nastali produkti podliježu reakcijama II. faze i zatim se izlučuju iz organizma (Slika 11.) (37).



Slika 11. Mehanizam hidrolize amida (37).

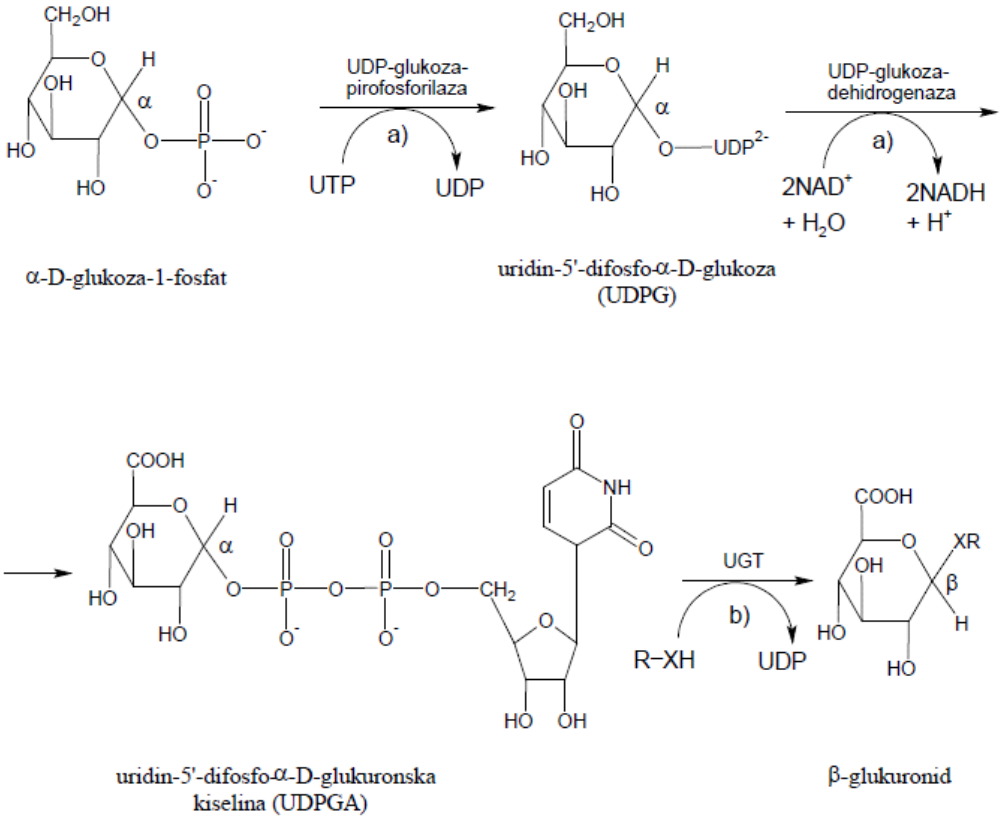
3.2.6. Glukuronidacija

Reakcija glukuronidacije je glavni put biotransformacije ksenobiotika u sisavaca. U reakcijama se prenosi glikozilna skupina s uridindifosfat-glukuronske kiseline na različite endobiotike, ksenobiotike i njihove metabolite. Enzimi koji kataliziraju reakciju glukuronidacije nazivaju se uridindifosfo-glukuronozil-transferaze (UGT). Kao produkti reakcije nastaju glukuronidi koji su kiselih svojstava i kod fiziološkog pH u potpunosti ionizirani što im omogućava lako izlučivanje iz organizma putem urina ili žuči. Reakcija se odvija u dva koraka:

a) Biosinteza uridindifosfo-glukuronske kiseline iz α-D-glukoze-1-fosfata. Reakciju katalizira UDP-glukoza-pirofosforilaza pri čemu nastaje uridin-5'-α-D-glukoza koja se potom oksidira u UDPGA djelovanjem UDP-glukoza-dehidrogenaze.

b) Prijenos glukuronozilnog ostatka nukleofilnom supstitucijom na supstrat (HXR) reakcijom koju katalizira UGT.

Osnovna značajka reakcije je inverzija konfiguracije koja je rezulata nukleofilnog napada atoma bogatog elektronima. UDPGA u svojoj strukturi ima α-konfiguraciju dok produkti, glukuronidi, imaju β-konfiguraciju. α-konfiguracija onemogućava djelovanje β-glukuronidaze (Slika 12.) (37).



Slika 12. Mehanizam reakcije glukuronidacije (37).

3.2.7. Odabir interakcija

Za prikaz potencijalnih interakcija benzodiazepina s drugim lijekovima korišten je besplatan javno dostupan internetski pretraživač interakcija Interactions Checker na internetskoj stranici Drugs.com (42).

Odabir lijekova za pretragu temeljio se na postojećim dostupnim podacima o interakcijama benzodiazepina. Ključne riječi koje su korištene su: alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam i oksazepam.

Obzirom da su benzodiazepini dobro proučavani lijekovi i poznate su interakcije s drugim lijekovima, dobiveni rezultati pretraživanja navedenog pretraživača nadopunjeni su dostupnim

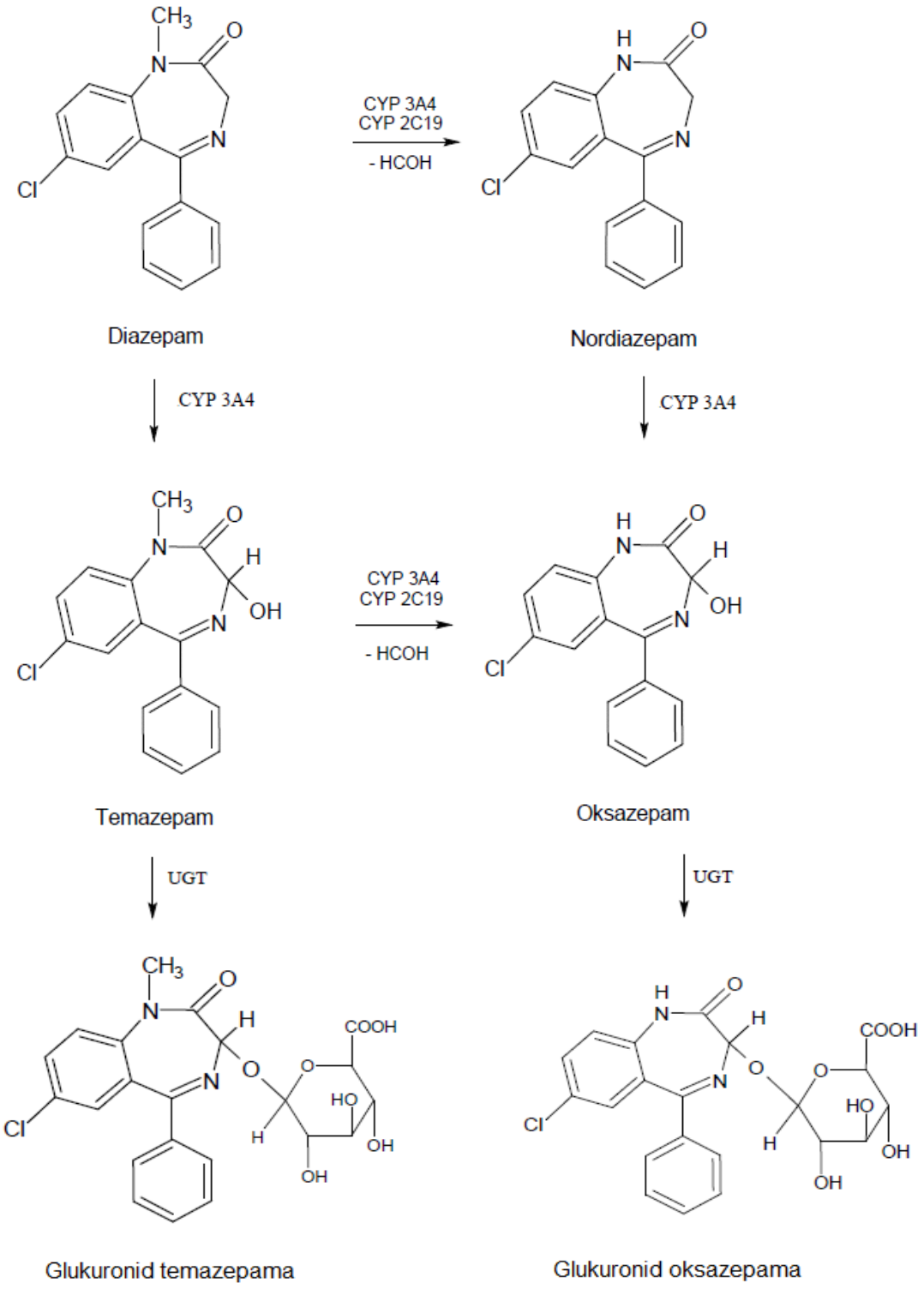
znanstvenim člancima i literaturom.

4. REZULTATI

4.1. Prikaz biotransformacije benzodiazepina

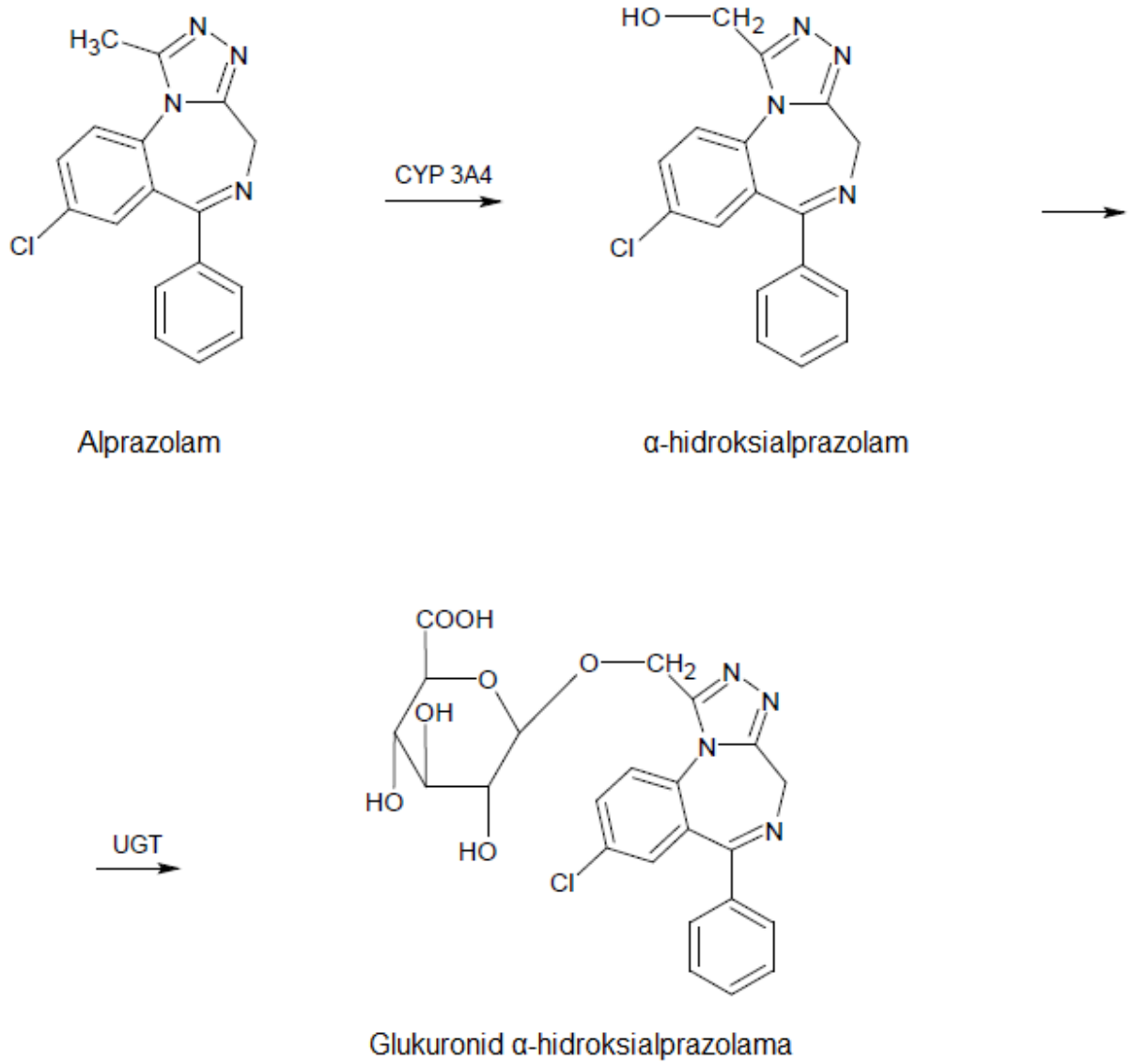
Iako benzodiazepini posjeduju istu osnovnu strukturu koja je neophodna za ostvarivanje učinka, međusobno se razlikuju po supstituentima u svojoj kemijskoj strukturi te stoga i u lipofilnosti, apsorpciji, distribuciji i biotransformaciji. Najčešći putevi biotransformacije kojima benzodiazepini podliježu su N-dealkilacija i hidroksilacija te glukuronidacija (43).

Ovisno o nastanku aktivnih ili neaktivnih metabolita u procesu biotransformacije, benzodiazepini se dijele na dugodjelujuće, srednje dugodjelujuće i kratkodjelujuće benzodiazepine. U skupinu dugodjelujućih benzodiazepina pripada diazepam (15). Oksidativnom dealkilacijom u reakciji I. faze biotransformacije, uklanja se metilna skupina na diazepinskom prstenu pri čemu nastaje aktivan nordiazepam uz izdvajanje jedne molekule formaldehida. Reakcija je najčešće posredovana enzimima CYP2C19 i CYP3A4. Nadalje, nastali nordiazepam podliježe reakciji hidroksilacije, posredovanoj enzimima CYP3A4, na C3-atomu diazepinskog prstena pri čemu nastaje oksazepam, također aktivni metabolit. Oksazepam se potom djelovanjem UGT-a prevodi u glukuronid oksazepama te se kao takav izlučuje iz organizma putem bubrega. Međutim, diazepam se može direktnom hidroksilacijom na C3-atomu diazepinskog prstena transformirati u temazepam. Temazepam je aktivni metabolit, a može oksidativnom dealkilacijom prijeći u oksazepam te se kao glukuronid oksazepama izlučiti iz organizma ili se može direktnim djelovanjem UGT-a izlučiti kao glukuronid temazepama (Slika 13.) (15, 37, 43).



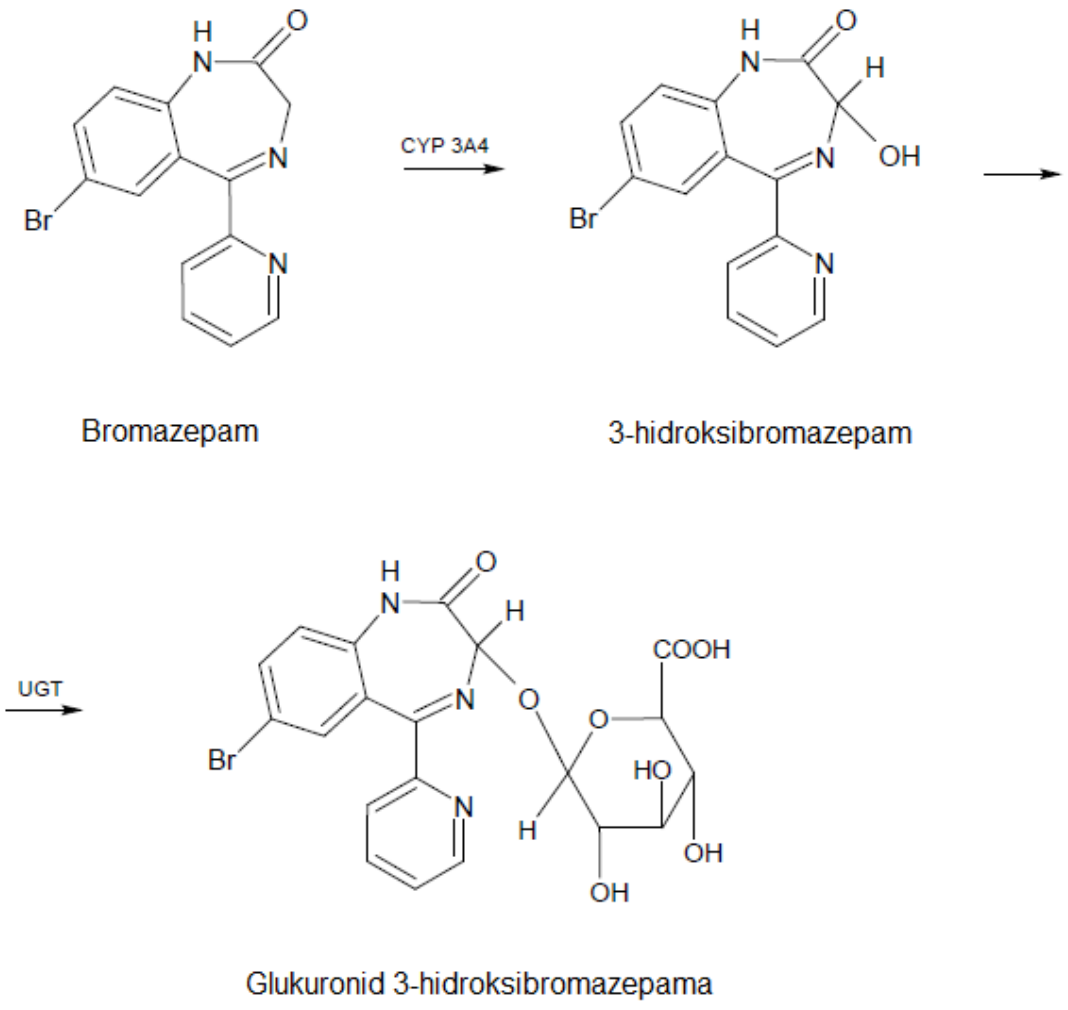
Slika 13. Metabolizam diazepama.

Alprazolam i bromazepam pripadaju skupini sa srednje dugim djelovanjem jer tijekom biotransformacije nastaju aktivni hidroksilirani metaboliti. Alprazolam, triazolski benzodiazepin, djelovanjem enzima CYP3A4 na metilnu skupinu na triazolskom prstenu prelazi u α-hidroksialprazolam. Nastali aktivni metabolit produljava učinak alprazolama još određeno vrijeme te se potom glukuronidacijom izlučuje u obliku glukuronida α-hidroksialprazolama (Slika 14.) (44).



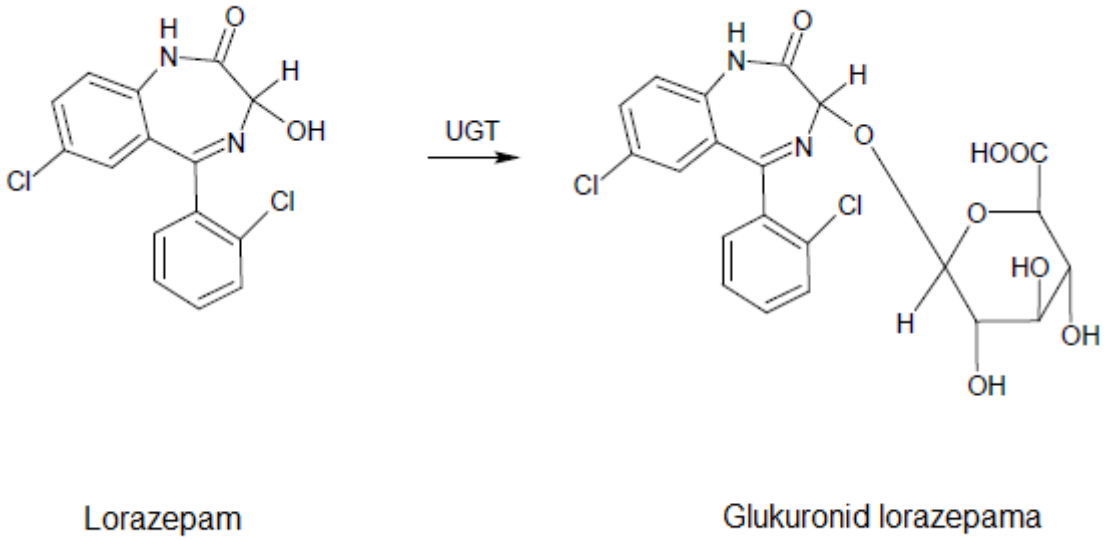
Slika 14. Metabolizam alprazolama.

α-hidroksibromazepam je aktivni metabolit bromazepama. Enzimi CYP3A4 hidroksiliraju bromazepam u položaju 3 diazepinskog prstena pri čemu nastaje aktivni 3-hidroksibromazepam koji zadržava anksiolitički učinak te se potom glukuronidacijom prevodi u neaktivni glukuronid 3-hidroksibromazepama i kao takav se izlučuje iz organizma (Slika 15.) (45).

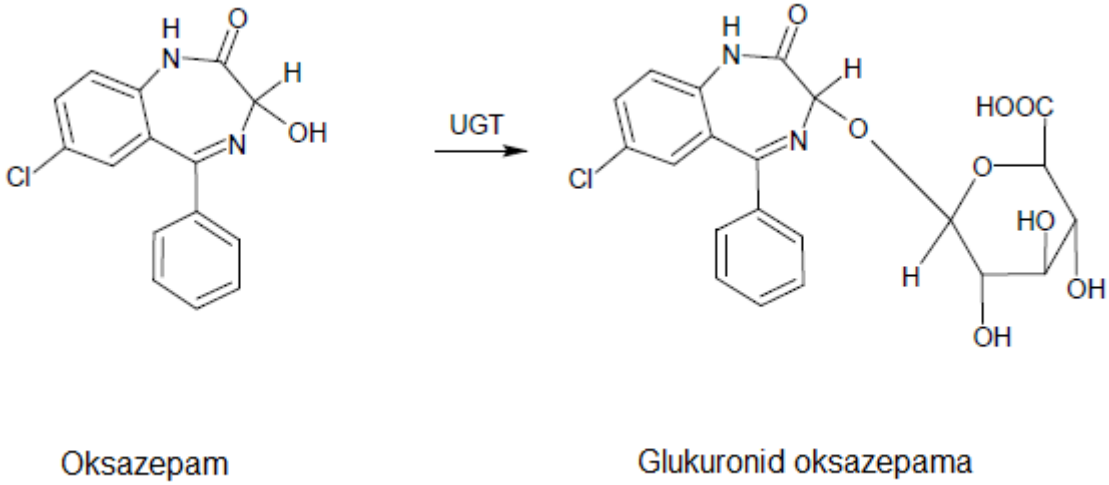


Slika 15. Metabolizam bromazepama.

Benzodiazepini najkraćeg poluvijeka života odnosno najkraćeg djelovanja su lorazepam i oksazepam. Oni se biotransformacijom ne prevode u aktivne metabolite već se djelovanjem UGT-a glukuronidacijom stvaraju neaktivni glukuronidi, glukuronid lorazepama (Slika 16.) i glukuronid oksazepama (Slika 17.), koji se izlučuju iz organizma (46).



Slika 16. Metabolizam lorazepama.



Slika 17. Metabolizam oksazepama.

4.2. Prikaz interakcija benzodiazepina s drugim lijekovima

U literaturama postoji različita klasifikacija kliničke značajnosti interakcija, a obzirom da je u ovome radu korišten besplatan javno dostupan pretraživač interakcija Interactions Checker na internetskoj stranici Drugs.com onda je primjenjena i njihova klasifikacija interakcija (Tablica 1.) (47).

Važnost interakcije	**Stupanj kliničke značajnosti**	**Obrazloženje**
Velika	Velika klinička značajnost	Izbjegavati kombinacije. Rizik od štetnih učinaka nadvladava korist.
Umjerena	Srednja klinička značajnost	Potrebno je izbjegavati kombinacije. Koristiti samo ukoliko korist uporabe lijeka nadvladava štetne učinke.
Mala	Mala klinička značajnost	Najmanji rizik istovremene primjene lijekova.

Tablica 1. Stupanj kliničke značajnosti interakcija (47).

Upotrebljavajući ključne riječi za pretragu interakcija dobiveni su rezultati prikazani u tablicama. Prikazani su nazivi generički nazivi lijekova. U tablici se ne nalazi bromazepam obzirom da za njega na pretraživaču ne postoje podaci (48). Prema dobivenim podacima alprazolam stupa u 17 (Tablica 2.) (49), diazepam u 13 (Tablica 3.) (50), lorazepam u 12 (Tablica 4.) (51), a oksazepam u 10 (Tablica 5.) (52) interakcija velike kliničke značajnosti.

Benzodiazepin	Lijek s kojim stupa u interakciju	Vrsta interakcije
Alprazolam	Buprenorfin	Farmakodinamska
	Droperidol	Farmakodinamska
	Delavirdin	Farmakokinetska
	Klozapin	Farmakodinamska
	Flukonazol	Farmakokinetska
	Indinavir	Farmakokinetska
	Itrakonazol	Farmakokinetska
	Ketokonazol	Farmakokinetska
	Levometadil acetat	Farmakodinamska
	Natrijev oksibat	Farmakodinamska
	Propoksifen	Farmakodinamska
	Posakonazol	Farmakokinetska
	Vorikonazol	Farmakokinetska
	Paracetamol + propoksifen	Farmakodinamska
	Aspirin + kofein + propoksifen	Farmakodinamska
	Buprenorfin + nalokson	Farmakodinamska
	Droperidol + fentanil	Farmakodinamska

Tablica 2. Alprazolam – interakcije velike kliničke značajnosti.

Benzodiazepin	Lijek s kojim stupa u interakciju	Vrsta interakcije
Diazepam	Buprenorfin	Farmakodinamska
	Droperidol	Farmakodinamska
	Fluvoksamin	Farmakokinetska
	Levometadil acetat	Farmakodinamska
	Klozapin	Farmakodinamska
	Natrijev oksibat	Farmakodinamska
	Olanzapin	Farmakodinamska
	Propoksifen	Farmakodinamska
	Paracetamol + propoksifen	Farmakodinamska
	Aspirin + kofein + propoksifen	Farmakodinamska
	Buprenorfin + nalokson	Farmakodinamska
	Droperidol + fentanil	Farmakodinamska
	Fluoksetin + olanzapin	Farmakodinamska

Tablica 3. Diazepam – interakcije velike kliničke značajnosti.

Benzodiazepin	Lijek s kojim stupa u interakciju	Vrsta interakcije
Lorazepam	Buprenorfin	Farmakodinamska
	Droperidol	Farmakodinamska
	Klozapin	Farmakodinamska
	Levometadil acetat	Farmakodinamska
	Natrijev oksibat	Farmakodinamska
	Olanzapin	Farmakodinamska
	Propoksifen	Farmakodinamska
	Paracetamol + propoksifen	Farmakodinamska
	Aspirin + kofein + propoksifen	Farmakodinamska
	Buprenorfin + nalokson	Farmakodinamska
	Droperidol + fentanil	Farmakodinamska
	Fluoksetin + olanzapin	Farmakodinamska

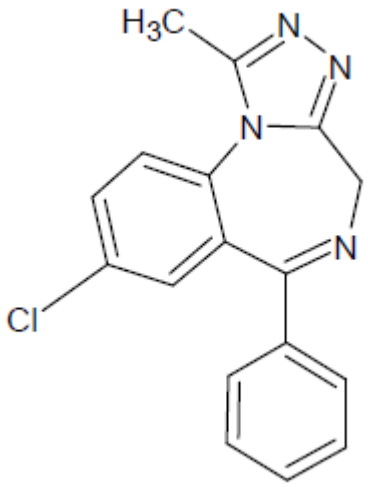
Tablica 4. Lorazepam – interakcije velike kliničke značajnosti.

Benzodiazepin	Lijek s kojim stupa u interakciju	Vrsta interakcije
Oksazepam	Buprenorfin	Farmakodinamska
	Droperidol	Farmakodinamska
	Klozapin	Farmakodinamska
	Levometadil acetat	Farmakodinamska
	Natrijev oksibat	Farmakodinamska
	Propoksifen	Farmakodinamska
	Paracetamol + propoksifen	Farmakodinamska
	Aspirin + kofein + propoksifen	Farmakodinamska
	Buprenorfin + nalokson	Farmakodinamska
	Droperidol + fentanil	Farmakodinamska

Tablica 5. Oksazepam – interakcije velike kliničke značajnosti.

5. RASPRAVA

5.1. Alprazolam



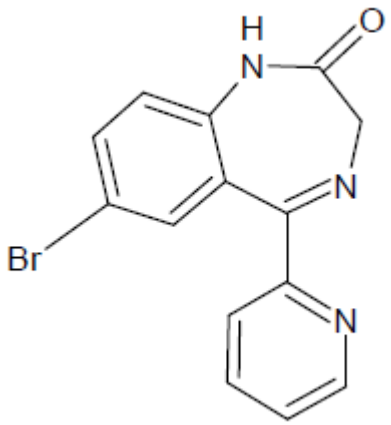
Slika 18. Struktura alprazolama.

U Republici Hrvatskoj dostupan je kao Helex (0,25 mg, 0,5 mg i 1 mg tablete), Helex SR (0,5 mg, 1 mg i 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem), Misar (0,25 mg, 0,5 mg i 1 mg tablete), Misar SR (0,5 mg i 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem), Xanax (0,25 mg i 0,5 mg tablete) i Xanax SR (0,5 mg, 1 mg i 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem) (41).

Bioraspoloživost alprazolama nakon oralne primjene iznosi 90 %, a vršne se koncentracije postižu 0,7 – 1,8 h nakon primjene. Istovremeno uzimanje hrane s alprazolamom ne smanjuje njegovu vršnu koncentraciju nego odgađa apsorpciju. Bolesti bubrega i jetre, spol, dob, pušenje i pretilost ne pokazuju značajan utjecaj na apsorpciju. Albumini su glavni vežući proteini alprazolama, a slobodna frakcija alprazolama u plazmi iznosi oko 20 %. Slobodna frakcija alprazolama se može metabolizirati, a proces se odvija u jetri pod utjecajem mikrosomalnih enzima pri čemu nastaje nekoliko razgradnih produkata različitih svojstava (15). Pretpostavlja se da enzimi CYP3A4 posreduju hidroksilaciju triazolnih benzodiazepina. Triazolni benzodiazepini kao što je alprazolam primarno se metaboliziraju α-hidroksilacijom ili 4-hidroksilacijom. α-hidroksilacija alprazolama neznatno smanjuje aktivnost dok se prilikom hidroksilacije u položaju 4 značajno smanjuje aktivnost alprazolama. 4-hidroksialprazolam ne pridonosi biološkom učinku alprazolama

na organizam. Klinički najznačajni je α-hidroksialprazolam koji pridonosi pojačanju učinka alprazolama, ali se dugotrajnom primjenom ne akumulira u organizmu. Koncentracija α-hidroksialprazolama u plazmi ne prelazi 10 % koncentracije nepromijenjenog alprazolama. Eliminacija metabolita iz organizma odvija se procesom glukuronidacije gdje se polarni metaboliti izlučuju iz organizma urinom. Najzastupljeniji metabolit je α-hidroksialprazolam sa 17 %, a ostali su zanemarivi uključujući i 4-hidroksialprazolam čija je zastupljenost svega 0,3 % (53). Srednja vrijednost poluživota eliminacije alprazolama varira od 9,5 h do 12 sati, a aktivni metabolit α-hidroksialprazolam ima kratko vrijeme polueliminacije 1 – 2 sata. Doziranje je individualno i ovisi o vrsti poremećaja s naglaskom da treba postupno povećavati dozu odnosno postupno smanjivati do potpunog prestanka kako ne bi došlo do pojave sindroma ustezanja, delirantnih stanja ili pak epileptičnih napadaja (15).

5.2. Bromazepam



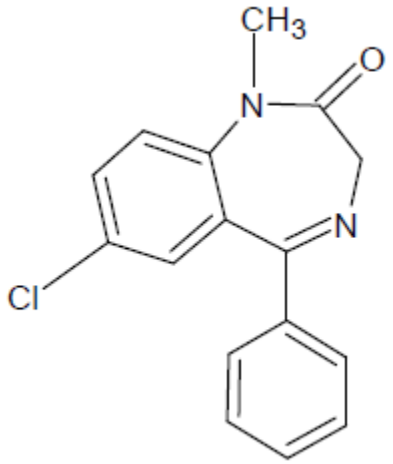
Slika 19. Struktura bromazepama.

U Republici Hrvatskoj dostupan je kao Lekotam (1,5 mg i 3 mg tablete), Lexaurin (1,5 mg, 3 mg i 6 mg tablete), Lexilium (1,5 mg, 3 mg i 6 mg tablete) (41).

Bromazepam se nakon oralne primjene brzo i u potpunosti apsorbira. Da bi se postigle vršne koncentracije u krvnoj plazmi potrebna su 1 do 2 sata. Hrana uvelike utječe na apsorpciju obzirom da ometa dezintegraciju tablete, disoluciju lijeka, gastrointestinalnu sekreciju i brzinu želučanog

pražnjenja. Sve su to faktori koji utječu na bioraspoloživost bromazepama (15). Bioraspoloživost nepromijenjene supstancije je 60 %, a vezanje za proteine plazme iznosi oko 70 % što je relativno visoka slobodna frakcija u plazmi u usporedbi s ostalim benzodiazepinima. Metabolizmu u jetri podliježe 58 – 77 % unesene doze (54). Djelovanjem enzima CYP3A4 na bromazepam, odvija se hidroksilacija heterocikličkog prstena u položaju 3 pri čemu nastaje 3-hidroksibromazepam. Najvažniji je metabolit bromazepama te je ujedno i farmakološki aktivan. Međutim, iako 3-hidroksibromazepam posjeduje farmakološku aktivnost smatra se da ona značajno ne pridonosi učinku bromazepama. Upravo zbog aktivnog metabolita svrstava se u skupinu srednje dugodjelujućih benzodiazepina zato što vrijeme polueliminacije bromazepama iznosi 15 – 20 h, a 3-hidoksibromazepama još isto toliko. Najvećim dijelom se izlučuje u obliku glukuronida bubrezima, a vrlo malim dijelom u nepromijenjenom obliku fecesom i bubrezima (15, 41).

5.3. Diazepam

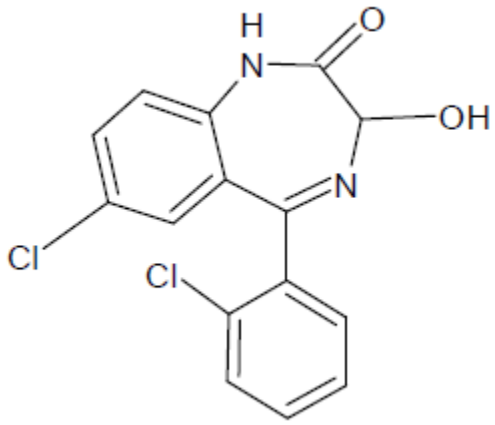


Slika 20. Struktura diazepama.

U Republici Hrvatskoj dostupan je kao Apaurin (2 mg i 5 mg obložene tablete, 10 mg tablete te 10 mg/2 mL otopina za injekciju), Diazepam Alkaloid (2 mg i 5 mg obložene tablete te 10 mg/2 mL otopina za injekciju), Diazepam Desitin (10 mg/2,5 mL i 5 mg/2,5 mL otopina za rektum), Diazepam JGL (2 mg, 5 mg i 10 mg) i Normabel (2 mg, 5 mg i 10 mg filmom obložene tablete) (41).

Diazepam se potpuno i brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primjene. Da bi se postigle vršne koncentracije u krvnoj plazmi potrebno je 15 – 90 minuta u odraslih, a u djece svega 15 – 30 minuta. Apsorpcija nakon intramuskularne i rekatalne primjene je nepredvidiva i često su vršne koncentracije manje od koncentracija postignutih nakon peroralne primjene. Diazepam se smatra jednim od najlipofilnijih benzodiazepina i vrlo brzo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Upravo zbog velike lipofilnosti i redistribucije u masno tkivo može imati i mnogo kraći učinak nakon pojedinače doze nego što bi se reklo gledajući njegovo vrijeme poluživota. Gotovo u potpunosti, 97 % se veže za proteine plazme. U jetri podliježe opsežnom metabolizmu posredovanim enzimima CYP što ga čini dugodjelujućim benzodiazepinom (15). Oksidativni metabolizam diazepama odvija se dvama putevima pri čemu nastaju tri aktivna metabolita. Enzim CYP2C19 posreduje N-demetilaciju diazepama te nastaje nordiazepam (N-dezmetildiazepam). Nastali metabolit posjeduje poluvrijeme života kao i diazepam (30 – 200 sati) i slična farmakokinetska svojstva. Lako se akumulira u organizmu zbog vrlo spore eliminacije, a ujedno inhibira metabolizam diazepama. Upravo zbog nastalog aktivnog metabolita može se odrediti i drugi skok vršne koncentracije u krvnoj plazmi 6 do 12 sati nakon primjene diazepama. Nadalje, nordiazepam djelovanjem enzima CYP3A4 hidroksilacijom u položaju 3 prelazi u oksazepam, benzodiazepin srednje dugog poluživota. Oksazepam se nakon 5 do 15 sati izlučuje iz organizma u obliku glukuronid-konjugata. Drugi vrlo važan put hepatičkog metabolizma je direktna hidroksilacija diazepama posredovana enzimima CYP3A4 pri čemu nastaje temazepam. Također još jedan aktivan metabolit čije vrijeme poluživota iznosi od 10 do 20 sati. Temazepam se može konjugirati s glukuronskom kiselinom te kao takav izlučiti iz organizma ili se može konvertirati u oksazepam dehidroksilacijom u položaju 3 pri čemu se spajaju dva osnovna puta biotransformacije diazepama. Iako su aktivni metaboliti diazepama, smatra se da oksazepam i temazepam značajno ne pridonose farmakodinamskom učinku diazepama (37, 55).

5.4. Lorazepam

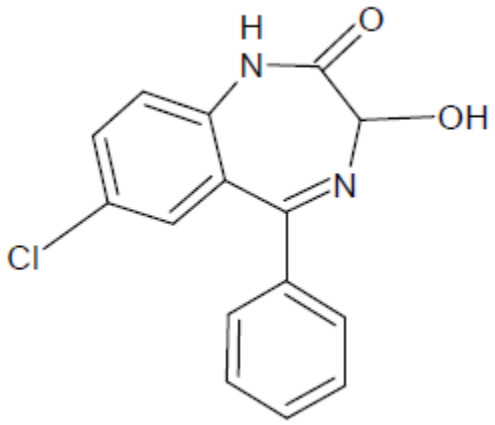


Slika 21. Struktura lorazepama.

U Republici Hrvatskoj dostupan je kao Lorsilan (1 mg i 2,5 mg tablete) (41).

Bioraspoloživost nakon oralne primjene lorazepama iznosi 90 %, a maksimalna se koncentracija u krvnoj plazmi postiže za 2 sata, a vrijeme polueliminacije iznosi oko 12 sati. Slaba penetracija lijeka kroz sluznicu želuca i gornjeg duodenuma dovodi do pojave nazvane "lag" period u kojem se ne mogu odrediti koncentracije lijeka u krvnoj plazmi. Za proteine plazme je vezan 65 do 75 % što je najmanje od svih istraživanih lijekova. Visoko je potentan benzodiazepin bez aktivnih metabolita, a za njegov je dugotrajni učinak zaslužan visoki afinitet vezanja za receptore u mozgu. Gotovo se u potpunosti metabolizira u jetri i izlučuje urinom u obliku glukuronida. Biotransformacija u jetri se odvija procesom konjugacije s glukuronskom kiselinom u položaju 3 posredstvom UGT-e pri čemu nastaje polarni hidrosolubilni metabolit koji se izlučuje urinom. Više od 75 % metabolita pronađeni u urinu su glukoronidi. Obzirom da enzimi CYP ne igraju značajnu ulogu u biotransformaciji, smanjen je broj lijekova s kojima lorazepam stupa u interakcije. Kako nema aktivnih metabolita, a inaktivira se glukuronidacijom pogodan je za primjenu i u osoba s oštećenjem jetre, ali i u bubrežnoj insuficijenciji. Bubrežna insuficijencija može usporiti izlučivanje glukuronida, ali kako nema aktivnih metabolita to nije klinički značajno (15, 56).

5.5. Oksazepam



Slika 22. Struktura oksazepama.

U Republici Hrvatskoj dostupan je kao Oksazepam Belupo (10 mg, 15 mg i 30 mg tablete) i Praxiten (15 mg tablete) (41).

Oksazepam je kratkodjelujući benzodiazepin kojem je potrebno 2 do 4 sata za postizanje maksimalne koncentracije u krvnoj plazmi. Za proteine plazme se veže od 87 do 96 %. Oksazepam podliježe direktnoj glukuronidaciji posredovanoj UGT-om obzirom da posjeduje hidroksilnu skupinu u položaju 3. Kao produkt nastaje polarni, hidrosolubilni, farmakološki neaktivni glukuronid-konjugat koji se izlučuje u urin glomerularnom filtracijom (15). Vrijeme polueliminacije je 7 do 8 sati. Zahvaljujući nezahtjevnom metabolizmu u jetri, može se koristiti i kod težih jetrenih oštećanja (57).

5.7. Klinički značajne interakcije benzodiazepina

5.7.1. Interakcije velike kliničke značajnosti

Prikazani benzodiazepini stupaju sa gotovo istim lijekovima u interakcije velike kliničke značajnosti. Iako najčešće, farmakokinetske interakcije nisu ujedno i klinički najznačajnije. To su farmakodinamske.

Najčešće farmakokinetske interakcije u koje benzodiazepini stupaju su posljedica inhibicije enzima CYP. Obzirom da se u jetri odvija biotransformacija alprazolama i diazepama posredovana

enzimima CYP veća je vjerojatnost da će upravo oni i njihovi metaboliti stupiti u interakcije posredovane enzimima CYP. Primjeri takvih tipova interakcija velike kliničke značajnosti su s azolnim antimikoticima (flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol), fluvoksaminom i antiretroviroticima (delavirdin i indinavir) (49–-52). Azolni su antimikotici snažni inhibitori enzima CYP3A4 (58). Istovremenom primjenom s benzodiazepinima, čija je biotransformacija poglavito posredovana enzimom CYP3A4 (npr. alprazolam), dovodi do značajnog porasta koncentracije benzodiazepina u krvnoj plazmi i produljenja njihovog učinka što za posljedicu može imati respiratorne poteškoće. Fluvoksamin je snažan inhibitor enzima CYP1A2 te u manjoj mjeri enzima CYP2C i CYP3A4 (59). Inhibicijom enzima CYP, fluvoksamin (60) će smanjiti biotransformaciju BZD-a poput diazepama, alprazolama i bromazepama što dovodi do povećanja plazmatskih koncentracija i depresivnih učinaka na SŽS (60). Još jedni snažni inhibitori enzima CYP3A4 su antiretrovirotici delavirdin i indinavir. Istovremenom primjenom s alprazolamom će povećati njegove vrijednosti plazmatske koncentracije što znači da će produljiti i pojačati učinke alprazolama. Kako bi se izbjegle interakcije lijekova tijekom biotransformacije, trebalo bi primjenjivati BZD koji se ne metaboliziraju putem enzima CYP kao što su lorazepam i oksazepam (62).

Klinički najznačajnije farmakodinamske interakcije benzodiazepina su s opijatima (buprenorfin, levometadil acetat i propoksifen), tipičnim i atipičnim antipsihoticima (droperidol, klozapin i olanzapin) te s natrijevim oksibatom. Točan mehanizam nastanka interakcije benzodiazepina i opijata nije poznat, ali obzirom da su oboje depresori SŽS-a istovremenom primjenom pojačavaju se depresivni učinci na SŽS. Prvenstveno može doći do respiratorne depresije i kome, a u najgorem slučaju i do smrti (49–52). Prikazani benzodiazepini i atipični antipsihotici – klozapin, olanzapin imaju aditivne učinke na kardiovaskularni i respiratorni sustav (63). Točan mehanizam nastanka ove interakcije nije u potpunosti poznat. Istovremenom primjenom BZD-a i klozapina ili olanzapina može se javiti ataksija, prekomjerna salivacija, hipotenzija, respiratorna depresija, respiratorni zastoj, gubitak svijesti, srčani zastoj i iznenadna smrt (64). Iz tih je razloga potrebno pratiti vitalne znakove i terapiju ili ukoliko je moguće promijeniti terapiju. Trebala bi se razmotriti primjena atipičnih antipsihotika novije generacije poput kvetiapina i loksapina obzirom da oni s BZD-a ulaze u interakcije srednje ili male kliničke

značajnosti (65). I s tipičnim antipsihotikom, droperidolom, BZD izazivaju snažne simptome depresije SŽS-a. Međutim, veća zabrinutost proizlazi iz činjenice da može doći do produljenja QT interavala, *torsades de pointes* ili životno ugrožavajućih aritmija koje mogu dovesti do nagle smrti. Natrijev oksibat može uzrokovati respiratornu depresiju, a primjenom s benzodiazepinima rizik je i veći stoga bi tu kombinaciju trebalo izbjegavati (66).

Na tržištu postoje kombinacije lijekova (paracetamol + propoksifen, aspirin + kofein + propoksifen, buprenorfin + nalokson, droperidol + fentanil, fluoksetin + olanzapin) koje sadrže neke od djelatnih tvari koje stupaju u interakcije s benzodiazepinima. Da bi se izbjegla mogućnost potencijanih interakcija, takve kombinacije prilikom propisivanja ili izdavanja lijekova treba izbjegavati (49–52).

Najčešći simptomi po kojima se mogu prepoznati potencijalne interakcije su vrtoglavica, suhoća usta, poteškoće pri koncentraciji, otežano rasuđivanje, otežano disanje, halucinacije, amnezija i smanjenje kognitivnih sposobnosti (62).

6. ZAKLJUČAK

1. Diazepam ima vrlo složeni metabolizam s velikim brojem aktivnih metabolita što znači da će imati duže vrijeme polueliminacija, a samim time potencijalna će se ovisnost sporije razvijati.
2. S druge strane, oksazepam je anksiolitik s kratkim vremenom polueliminacije jer nema aktivnih metabolita i podliježe samo glukuronidaciji pa postoji potencijalni rizik od brzog razvoja ovisnosti.
3. Kao i oksazepam, lorazepam je zbog kratkog vremena polueliminacije, nepostojanja aktivnih metabolita i jednostavnog metabolizma glukuronidacije lijek dobre podnošljivosti i kod osoba s oštećenjem jetre.
4. Aktivni metabolit alprazolama, α-hidroksialprazolam, pridonosi pojačanju učinka alprazolama.
5. Aktivni metabolit bromazepama je 3-hidroksibromazepam koji je farmakološki aktivan, ali značajno ne pridonosi učinku bromazepama.
6. Intoksikacija benzodiazepinima je gotovo i nemoguća zahvaljujući velikoj terapijskoj širini.
7. Svaki benzodiazepin u svojoj strukturi sadrži benzenski prsten koji ulazi u reakciju aromatske hidroksilacije pri čemu kao krajnji produkti mogu nastati toksični kinoni i semikinoni. Međutim kod benzodiazepina ne nastaju kinoni ni semikinoni i zato izostaje toksičnost prilikom biotransformacije.
8. Prikazani benzodiazepini stupaju u interakcije velike kliničke značajnosti s opijatima, tipičnim i atipičnim antipsihoticima, natrijevim oksibatom te s azolnim antimikoticima, antiretroviroticima i fluvoksaminom.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Trevor JA, Way LW. Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U: Katzung GB i sur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 371-385.
2. Taiwo AE, Leite FB, Lucena GM, Barros M, Silveira D, Silva MV, i sur. Anxiolytic and antidepressant-like effects of Melissa officinalis (lemon balm) extract in rats: Influence of administration and gender. Indian J Pharmacol. 2012 Mar-Apr;44(2):189-192.
3. Garrett KM, Basmadjian G, Khan IA, Schaneberg BT, Seale TW. Extracts of kava (Piper methysticum) induce acute anxiolytic-like behavioral changes in mice. Psychopharmacol. (Berl). 2003 Oct;170(1):33-41.
4. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized Passiflora incarnata extract is mediated via the GABAergic system. Planta Medica. 2008 Dec;74(15):1769-1773.
5. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettingera RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. Phytomedicine. 2010 Jul;17(8-9):674-8.
6. Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB. Anxiolytic effects of a combination of Melissa officinalis and Valeriana officinalis during laboratory induced stress. Phytother Res. 2006 Feb;20(2):96-102.
7. Berger FM. Mode of Action of Myanesin. Br J Pharmacol Chemother. 1947 Dec;2(4):241-250.
8. Ludwig BJ, Piech E. Some anticonvulsant agents derived from 1, 3-propanediol. J Am Chem Soc. 1951;73(12):5779–5781.
9. Tone A. The Age of Anxiety: A History of America's Turbulent Affair with Tranquilizers. New York: Basic Books; 2009.
10. Sternbach LH. The benzodiazepine story. J Med Chem. 1979 Jan;22(1):1-7. doi:10.1021/jm00187a001.
11. Miller NS, Gold MS (1990). Benzodiazepines: reconsidered. Adv Alcohol Subst Abuse. 1990; 8:(3-4):67-84.
12. Shorter E. Benzodiazepines. U: A Historical Dictionary of Psychiatry. New York: Oxford University Press; 2005. str. 41-2.
13. Lader M. Effectiveness of benzodiazepines: do they work or not?. Expert Rev Neurother. 2008 Aug;8(8):1189-91.

14. The PubChem Compound Database. Chlordiazepoxide. Dostupno na: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chlordiazepoxide.
15. Jakovljević M, Lacković Z, i sur. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
16. Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. Ochsner J. 2013;13(2):214-223.
17. McCormick DA. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. J Neurophysiol. 1989 Nov;62(5):1018-27.
18. Obata K. Synaptic inhibition and γ-aminobutyric acid in the mammalian central nervous system. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2013 Apr;89(4):139-156.
19. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. J Neurochem. 2006 Aug; 98(3):641-653.
20. Fritschy JM, Panzanelli P, Tyagarajan SK. Molecular and functional heterogeneity of GABAergic synapses. Cell Mol Life Sci. 2012 Aug;69(15):2485-99.
21. Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J, Olkkola KT. Enhancement of GABAergic Activity: Neuropharmacological Effects of Benzodiazepines and Therapeutic Use in Anesthesiology. Pharmacol Rev. 2011 Mar;63:243-267.
22. Sieghart W, Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes. Curr Top Med Chem. 2002 Aug; 2(8):795-816.
23. Kuffler SW, Edwards C. Mechanism of gamma aminobutyric acid (GABA) action and its relation to synaptic inhibition. J Neurophysiol. 1958 Nov;21(6):589-610.
24. Krnjević K, Schwartz S. The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurones. Exp Brain Res. 1967;3(4):320-36.
25. Sigel E, Buhr A. The benzodiazepine binding site of GABAA receptors. Trends Pharmacol Sci. 1997 Nov;18(11):425-9.
26. Quizlet. Psychiatry-Pharmacology. Dostupno na: https://quizlet.com/12565059/psychiatry-pharmacology-usmle-flash-cards/.

27. Mizielinska S, Greenwood S, Connolly CN. The role of $GABA_A$ receptor biogenesis, structure and function in epilepsy. Biochem Soc Transactions. 2006 Oct; 34(5):863-867. Dostupno na: http://www.biochemsoctrans.org/content/34/5/863.
28. Pomerantz JM. Risk versus benefit of benzodiazepines. Psychiatric Times. Dostupno na: http://www.psychiatrictimes.com/articles/risk-versus-benefit-benzodiazepines/page/0/1.
29. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. Handb Exp Pharmacol. 2008; 182:335–60.
30. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines-Side Effects, Abuse Risk and Alternatives. Am Fam Physician. 2000 Apr;61(7):2121-2128.
31. Posternak MA, Mueller TI. Assesung the risks and benefites of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history od substance abuse or dependence. Am J Addict. 2001;10(1):48-68.
32. Begić D. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
33. Pinel JP. Biološka psihologija. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2001.
34. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. J Clin Diagn Res. 2015 Sep;9(9):VE01-VE07.
35. Peppers MP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. Pharmacotherapy. 1996 Jan-Feb;16(1):49-57.
36. Devlin JW, Roberts RJ. Pharmacology of commonly used analgesics and sedatives in the ICU: benzodiazepines, propofol, and opioids. Anesthesiol Clin. 2011 Dec; 29(4):567-85.
37. Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
38. Medić-Šarić M. Seminar trajne edukacije, Interakcije lijekova. Zagreb: Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1999.
39. Correira MA. Biotransformacija lijeka. U: Katzung GB i sur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 53-67.
40. Bencarić L. Registar lijekova 2016. Zagreb: Kikagraf; 2016.
41. Francetić I i sur. Framakoterapijski priručnik. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
42. Drug Interactions Checker. Drugs.com. Dostupno na: https://www.drugs.com/drug_interactions.php .

43. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, i sur. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2012;92(4):414-417.
44. Pai HV, Upadhya SC, Chunta SJ, Hedge SN, Ravindranath V. Differential metabolism of alprazolam by liver and brain cytochrome (P4503A) to pharmacologically active metabolite. Pharmacogenomics J. 2002;2(4):243-58.
45. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Metabolism od benzodiazepine and non-benzodiazepine anxiolytic-hypnotic drugs: an analytical point of view. Curr Drug Metab. 2010 Nov;11(9):815-29.
46. Greenblatt DJ. Clinical Pharmacokinetics of Oxsazepam and Lorazepam. Clinical Pharmacokinetics. 1981 Apr;6(2):89-105.
47. Drug Interaction Report. Drugs.com. Dostupno na: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=133-0,862-0,1488-0,1764-0.
48. Drug Interaction Report. Drugs.com. Dostupno na: https://www.drugs.com/international/bromaz%C3%A9pam.html.
49. Drug Interaction Report. Drugs.com. Dostupno na: https://www.drugs.com/drug-interactions/alprazolam-index.html?filter=3&generic_only=1.
50. Drug Interaction Report. Drugs.com. Dostupno na: https://www.drugs.com/drug-interactions/diazepam-index.html?filter=3&generic_only=1.
51. Drug Interaction Report. Drugs.com. Dostupno na: https://www.drugs.com/drug-interactions/lorazepam-index.html?filter=3&generic_only=1 .
52. Drug Interaction Report. Drugs.com. Dostupno na: https://www.drugs.com/drug-interactions/oxazepam-index.html?filter=3&generic_only=1.
53. Joern WA, Joern AB. Detection of alprazolam (Xanax) and its metabolites in urine using dual capillary column, dual nitrogen detector gas chromatography. J Anal Toxicol. 1987 Nov-Dec;11(6):247-51.
54. Lekotam 1,5 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lekotam-15-mg-tablete/11415/.

55. Matthes K, Urman R, Ehrenfeld J. Anesthesiology: A Comprehensive Board Review for Primary and Maintenance of Certification. New York: Oxford University Press. 2013. str. 531.
56. Sažetak opisa svojstava lijeka Lorsilan 1 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lorsilan-1-mg-tablete/6434/.
57. Sažetak opisa svojstava lijeka Oksazepam Belupo 10 mg tablete. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Oksazepam-Belupo-10-mg-tablete/7014/.
58. Saari TI, Laine K, Bertilsson L i sur. Voriconazole and fluconazole increase the exposure to oral diazepam. Eur J Clin Pharmacol. 2007 Oct;63(10):941-949.
59. Graedon J, Graedon T. Deadly Drug Interactions. New York: St. Martin's Griffin; 1995.
60. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. U.S. Food and Drug Administration. Dostupno na: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit.
61. Perucca E, Gatti G, Cipolla G, Spina E, Barel S, Soback S i sur. Inhibition od diazepam metabolism by fluvoxamine: A pharmacokinetic study in normal volunteers. J Clin Parmacol Therap. 1994 Nov;56(5)471-476.
62. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 433-440.
63. Bitter R, Demler TL, Opler L. Saftey evaluation of concomitant use of clozapine and benzodiazepines: a retrospective cross-sectional chart review. J Psychiatr Pract. 2008 Sep;14(5):265-70.
64. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. J Clin Psychiatry. 2007 Oct;68(10):1540-5.
65. Rupprecht R , Soyka M , Grohmann R , Rüther E , Möller HJ. Considerations in the combination of clozapine and benzodiazepines. Der Nervenartz. 2004;75(9):857-860.
66. Drug Interactions Report. Drugs.com. Dostupno na: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=133-0,862-0,944-0,1488-0,1764-0.

8. SAŽETAK

Cilj: Cilj ovog diplomskog rada bio je prikazati utjecaj strukturnih promjena na molekuli benzodiazepina na njihov biološki učinak te prikazati interakcije velike kliničke značajnosti koje se mogu javiti istovremenom primjenom s drugim lijekovima.

Materijali i metode: Svi benzodiazepini imaju osnovnu strukturu čijom se promjenom mijenjaju i farmakološka svojstva. Prikazana je promjena benzodiazepina, prema ATC klasifikaciji skupina N05B – alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam i oksazepam, kroz reakcije I. i II. faze biotransformacije te su pomoću besplatnog javnodostupnog pretraživača interakcija prikazane interakcije velikog kliničkog značaja.

Rezultati: Alprazolam, bromazepam i diazepam, kao pripadnici skupine srednje dugodjelujućih i dugodjelujućih benzodiazepina, reakcijama biotransformacije prelaze u aktivne oblike. Tako, α-hidroksialprazolam i nordiazepam (oksazepam) odnosno temazepam pojačavaju i produljavaju učinke alprazolama i diazepama. Međutim, bromazepam pripada skupini srednje dugodjelujućih benzodiazepina i reakcijom hidroksilacije prelazi u α-hidroksibromazepam, nastali aktivni metabolit značajno ne pridonosi produljenju učinka bromazepama. Nadalje, lorazepam i oksazepam podliježu samo glukuronidaciji, reakciji II. faze kojom nastaju glukuronid lorazepama i glukuronid oksazepama koji nemaju farmakološki učinak.

Zaključak: Na benzodiazepinima nikada ne nastaju toksični semikinoni niti kinoni. Alprazolam, bromazepam i diazepam daju aktivne metabolite koje potencijalno mogu stupiti u farmakokinetske interakcije posredovane enzimima CYP dok lorazepam i oksazepam stupaju u farmakodinamske jer se ne metaboliziraju putem enzima CYP.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Anxiolytics – biological effect based on the structure and interactions with other drugs.

Objectives: The objective of this study was to show how the change in the structure of benzodiazepines affects the biological effect of benzodiazepines and clinically significant drug interactions which can appear while simultaniously consuming benzodiazepines and other drugs.

Material and Methods: All benzodiazepines have a basic structure and by the change of that structure are also changed the pharmacological properties. Benzodiazepine with ATC code N05B – alprazolam, bromazepam, diazepam, lorazepam and oxazepam were observed through the reactions of phase I and phase II of biotransformation and there are shown most signifficant drug interactions with the help od free public interaction checker.

Results: Alprazolam, bromazepam and diazepam are a part of medium-long acting and long-acting group of benzodiazepines and through the reactions of biotransformation they transform into active form. α-hydroxyalprazolam, nordiazepam (oxazepam) and temazepam amplify and extend the effects of alprazolam and diazepam. However, bromazepam is a part of medium-long acting group and through biotransformation converts into α-hydroxybromazepam which has no significant effect on the length of pharmacological activity of bromazepam. Furthermore, lorazepam and oxazepam have no active form since they only undergo glucuronidation.

Conclusions: Benzodiazepines do not make toxic semiquinones neither quinones. Alprazolam, bromazepam and diazepam transform into active metabolites which can enter pharmacokinetic interactions mediated with enzyme CYP while lorazepam and oxazepam do not undergo biotransformation with enzyme CYP and therfore enter farmacodinamic interactions.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Kristina Prelčec

Datum i mjesto rođenja: 15. veljače 1993. godine, Osijek, Republika Hrvatska

Adresa: Osječka 119 A, 31 221 Josipovac

Telefon: +385 99 445 3366

Elektronička pošta: kristina.prelcec1@gmail.com

Državljanstvo: Republike Hrvatske

OBRAZOVANJE

2011. – 2016. Kemijsko-tehnološki fakultet Sveučilišta u Splitu i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

2007. – 2011. I. gimnazija Osijek, Osijek

1999. – 2007. Osnovna škola Josipovac, Josipovac

RADNO ISKUSTVO

3. 2016. – 9. 2016. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarni Blatine

2014. – 2016. Studentski poslovi u Studentskom centru Split

POSEBNE VJEŠTINE

Rad na računalu: Aktivno i svakodnevno korištenje MS Office paketa, Eskulap 2000

Strani jezik: Engleski jezik – aktivno u govoru i pismu

Vozačka dozvola: B kategorija

ČLANSTVO

CPSA Split (Udruga studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske)