Diazepam

Ciganović, Petar

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:142920

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Petar Ciganović

Diazepam

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmaceutska kemija 2 Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku kemiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Branke Zorc.

Želim se zahvaliti prof. dr. sc Branki Zorc na stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada, na strpljenju i vremenu koje mi je ukazala kao i pruženim odgovorima na moje brojne upite. Hvala i svim djelatnicima Zavoda za farmaceutsku kemiju.
Također veliko hvala mojim roditeljima i sestri Aneri na beskompromisnoj podršci i pomoći, kao i zaručnici Sari na ljubavi, razumijevanju i potpori.
Zbog vas moji su studentski dani provedeni bezbrižno i sretno te ću ih se uvijek sjećati s smiješkom.

SADRŽAJ

1. UVOD **2**

2. OBRAZLOŽENJE TEME **3**

3. MATERIJALI I METODE **4**

4. REZULTATI I RASPRAVA **5**

4.1. OPĆENITO O DIAZEPAMU **5**

4.1.1. Povijest i razvoj diazepama **6**

4.1.2. Sinteza diazepama **8**

4.1.3. Primjena i oblici **10**

4.1.4. Fizikalno-kemijska svojstva diazepama **12**

4.2. MEHANIZAM DJELOVANJA **13**

4.2.1. Farmakokinetika **13**

4.2.2. Farmakodinamika **14**

4.2.3. Tipovi i podtipovi GABA receptora **15**

4.3. METABOLIZAM DIAZEPAMA **17**

4.4. TOKSIČNOST DIAZEPAMA **18**

4.4.1. Farmakokinetičke interakcije **19**

4.4.2. Ostale interakcije **21**

4.4.3. Teratogenost **22**

5. ZAKLJUČAK

6. LITERATURA **24**

7. SAŽETAK/SUMMARY **26**

1. UVOD

Diazepam je trivijalni naziv za 7-klor-1-metil-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-on, ljekovitu tvar iz skupine benzodiazepina, koji ima anksiolitičko, sedativno-hipnotičko, antikonvulzivno i mišićno-relaksirajuće djelovanje.

U radu su dana osnovna farmakodinamička i farmakokinetička obilježja diazepama, fokusirajući se na nove spoznaje o lijeku. Također je opisan njegov mehanizam djelovanja kao i reakcije biotransformacije u organizmu čovjeka.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Diazepam je uvršten na listu Esencijalnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) te je jedan od najviše korištenih lijekova na svijetu. Upravo je to jedan od glavnih razloga zašto sam o tom lijeku želio doznati što više (Ashton, 1995).

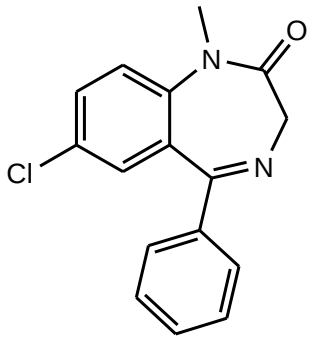
3. MATERIJALI I METODE

U radu su korištene bibliografske baze podataka PubMed i ScienceDirect, prema ključnim riječima diazepam, anksiolitik i biotransformacija.

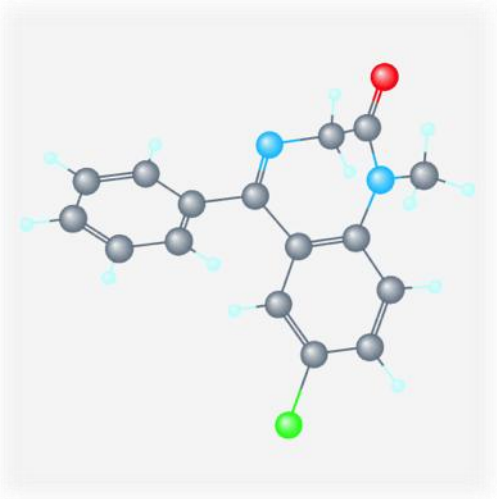
4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. OPĆENITO O DIAZEPAMU

Diazepam je lijek koji spada u skupinu benzodiazepina te ima anksiolitično, sedativno, hipnotičko, antikonvulzivno i mišićno-relaksirajuće djelovanje (Slika 1). U prirodi je, zajedno s drugim benzodiazepinima, prisutan u tragovima u nekim biljkama, npr. u krumpiru i pšenici (itech.dickingson.edu).



Slika 1. Prikaz strukture diazepama



Slika 2. 3D struktura diazepama

4.1.1. Povijest i razvoj diazepama

Diazepam je otkrio Leo Henryk Sternbach, poljsko-američki kemičar, porijeklom iz Hrvatske (Slika 3). Rodio se u Opatiji (tadašnjoj Austro-Ugarskoj). Otac mu je bio farmaceut i vlasnik ljekarne u kojoj je Sternbach pomagao još u osnovnoj školi. Studij farmacije završio je u Poljskoj. Radio je za švicarsku farmaceutsku tvrtku *Hoffmann-La Roche*. Većinu velikih otkrića realizirao je u američkoj podružnici *Roche*-a u New Jerseyu gdje je došao bježeći od nacista 1941. godine.



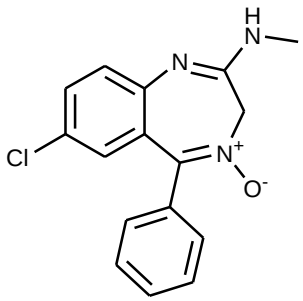
Slika 3. Leo Henryk Sternbach

Još je u Švicarskoj proučavao kako određene boje i njihovi derivati djeluju na živčani sustav. Došavši u SAD, L. H. Sternbachu naloženo je da napusti taj projekt i bazira se na sintezi "me-too" lijekova, no on je nastavio istraživati boje što je rezultiralo otkrićem klordiazepoksida (Slika 4), prvog anksiolitika iz skupine benzodiazepina. Slučajno je otkriveno da klordiazepoksid ima anksiolitička, hipnotička i mišićno-relaksirajuća svojstva. Registriran je 1960. godine pod imenom Librium®.

Tri godine kasnije, L. H. Sternbach otkrio je diazepam koji je bio 2,5 puta potentniji od klordiazepoksida te je odobren pod nazivom Valium®.

Otkrićem *Valiuma* započela je nova era u razvoju anksiolitika te su brojne farmaceutske kompanije istraživale benzodiazepine, što je dovelo do otkrića oksazepama, nitrazepama, alprazolama i drugih (www.articles.latimes.com)

Diazepam je bio najprodavaniji lijek u SAD-u od 1969. do 1982. godine ostvarujući vrh prodaje 1978. godine kada je prodano preko 2,3 milijardi tableta. Diazepam, uz oksazepam, nitrazepam i alprazolam pokriva preko 83 % tržišta benzodiazepina u Australiji (Riss i sur., 2008)

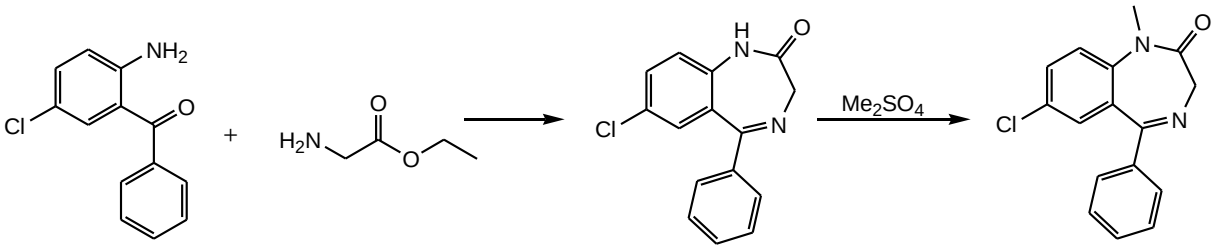


Slika 4. Klordiazepoksid

4.1.2. Sinteza diazepama

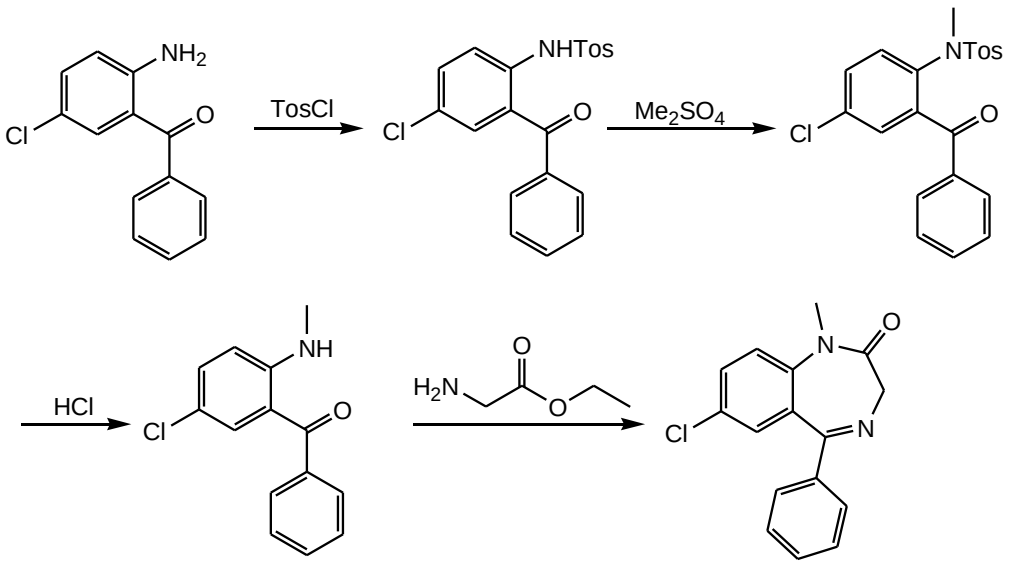
Kako je diazepam najjednostavniji predstavnik 1,4-benzodiazepin-2-ona, predložene su brojne sinteze. Jedna od njih je direktna ciklokonjugacija 2-amino-5-klorbenzofenona ili 2-metilamino-5-klorbenzofenona s etilnim esterom glicin hidroklorida.

Nakon ciklokonjugacije 2-amino-5-klorbenzofenona s etilnim esterom glicin hidroklorida amidni se dušik metilira pomoću dimetilsulfata dajući diazepam (Shema 1).



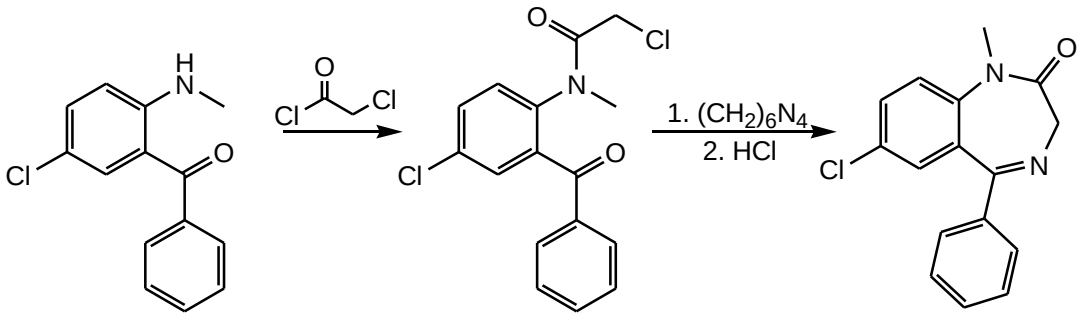
Shema 1.

Ciklokonjugacija 2-metilamino-5-klorbenzofenona razlikuje se od prve sinteze u tome što je metilacija dušikova atoma provedena prije same ciklizacije. Da bi se to postiglo, 2-metilamino-5-klorbenzofenon je prvo tosiliran pomoću *p*-toluensulfonilklorida. Nastali produkt je zatim alkiliran dimetilsulfatom. Dobiveni 2-*N*-tosil-*N*-metil-5-klorbenzofenon hidrolizira se u kiselom mediju dajući 2-metilamino-5-klorbenzofenon koji naposljetku ciklokondenzira s etilnim esterom glicin hidroklorida dajući diazepam (Shema 2).



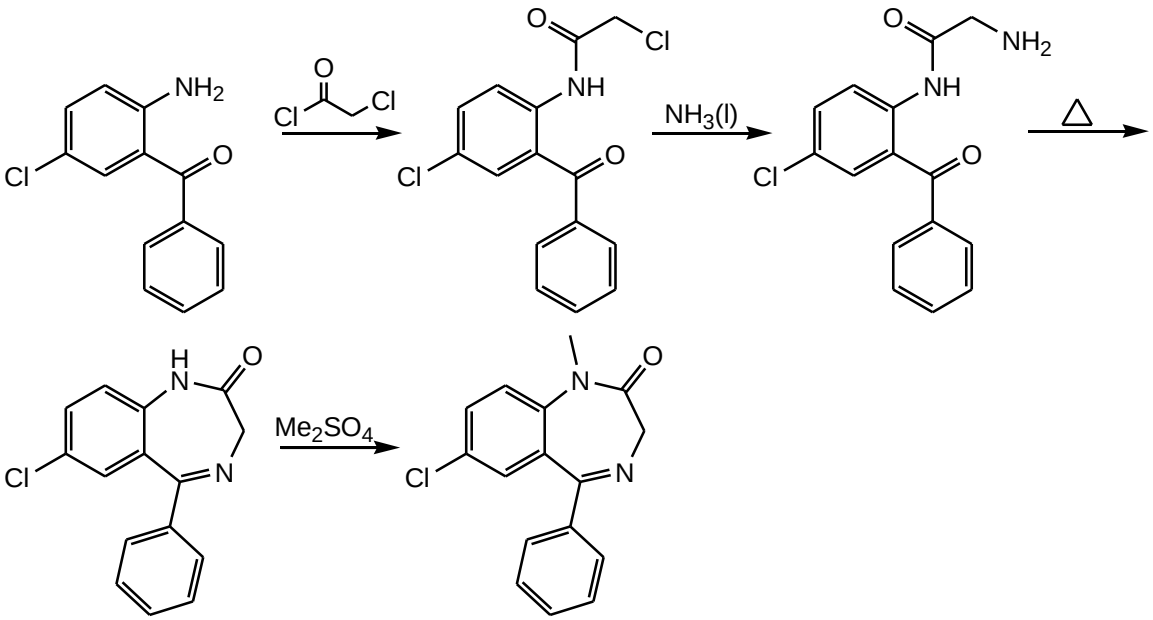
Shema 2.

Treći je način sinteze diazepama acetilacija 2-metilamino-5-benzofenona s kiselinskim kloridom kloroctene kiseline (kloracetilkloridom) dajući 2-kloracetilmetilamido-5-benzofenon (Shema 3). Reakcijom ovog produkta s heksametilentetraminom (HMTA) dolazi do ciklokondenzacije u željeni diazepam.



Shema 3.

Još jedna sinteza benzodiazepina prikazana je na Shemi 4. Početni 2-amino-5-klorbenzofenon reagira s kloridom kloroctene kiseline. Dobiveni produkt s tekućim amonijakom daje odgovarajući amino derivat koji zagrijavanjem ciklizira u nordazepam. Zadnji sintetski korak je metilacija pomoću dimetilsulfata (Hruby i Vardanyan, 2006).



Shema 4.

4.1.3. Primjena i oblici

Diazepam dolazi u četiri farmaceutska oblika: tablete, otopine za *i.v./i.m.* primjenu, otopina za oralnu primjenu (rijetko se koristi) i supozitoriji (najnoviji oblik) (Slika 5). Trenutno su u tijeku klinička ispitivanja za novi oblik, kapsule s produljenim oslobađanjem.

Važno je napomenuti da se otopina diazepama čuva isključivo u staklenoj ambalaži jer vrlo lako prijanja na stijenke plastične ambalaže te mu, posljedično, opada koncentracija u otopini (www.halmed.hr).

Odobrene terapijske indikacije diazepama (registriran u RH pod nazivom Apaurin®) u Republici Hrvatskoj su sljedeće (zadnji obnovljeni i odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka Apaurina - 23.10.2007. godine od strane hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode, HALMED):



Slika 5. Jedan od registriranih pripravaka diazepama

Odrasli:

- kratkotrajno (2- 4 tjedna) liječenje anksioznosti (tjeskobe), koja se pojavljuje sama ili udružena s nesanicom ili psihosomatskom, duševnom ili organskom bolešću
- kratkotrajno (2- 4 tjedna) liječenje stanja kod kojih anksioznost (tjeskoba) može biti otežavajući čimbenik, kao što su npr. napadi migrene ili tenzijska glavobolja
- simptomatsko liječenje alkoholnog apstinencijskog sindroma (alkoholni sindrom ustezanja)
- dodatno liječenje spazma (grča) mišića kod tetanusa i cerebralne spastičnosti
- dodatno liječenje nekih vrsta epilepsije (npr. mioklonus)
- anestezиološka premedikacija (uvod u anesteziju)

Djeca:

- liječenje ili ublažavanje noćnih strahova i mjesečarenja
- ublažavanje napetosti i razdražljivosti kod cerebralne spastičnosti
- dodatno liječenje spazma mišića kod tetanusa
- anestezиološka premedikacija (uvod u anesteziju)

* Sažetak opisa svojstava lijeka, HALMED, zadnji puta odobren 30.08.2013.

Neke od indikacija koje nisu službeno odobrene od strana svjetske, američke ili europske regulatorne agencije, ali se nalaze u kliničkoj primjeni su:

- u kombinaciji s lokalnim anesteticima i sistemskim neopijatnim analgeticima radi smanjenja potrebe za opijatnim analgeticima i radi poticanja anterogradne amnezije (nije preporučeno kao indikacija od strane proizvođača lijeka)
- sindrom ustezanja od opijata kod novorođenčadi (www.toxnet.nlm.nih.gov)

4.1.4. Fizikalno-kemijska svojstva diazepama

Osnovna fizikalno-kemijska svojstva diazepama dana su u Tablici 1.

Tablica 1. Fizikalno-kemijska svojstva diazepama

Molekulska formula	**Relativna molekulska masa**	**Boja i oblik**	**Miris**	**Talište**
$C_{16}H_{13}ClN_2O$	284,74	bezbojan do lagano žuti kristaliničan prašak	bez mirisa	132 °C

Diazepam je jako slabo topljiv u vodi (50 mg/L), topljiv u alkoholu (62,5 mg/mL) i izvrsno topljiv u kloroformu (0,5 g/mL) (www.drugs.com).

4.2. MEHANIZAM DJELOVANJA

4.2.1. Farmakokinetika

Kada se primjeni oralno diazepam se vrlo brzo i gotovo u potpunosti apsorbira i distribuira (F = 99,99 %; $t_{1/2}$ distribucije = 12-13 min) te dostiže vršne koncentracije u plazmi unutar jednog sata. Hrana i antacidi usporavaju apsorpciju lijeka.

Veže se snažno na proteine plazme (96-98 %) te pacijenti koji imaju nižu koncentraciju albumina u krvnoj plazmi (starija dobna skupina pacijenata) imaju pojačan rizik od nuspojava budući da je količina slobodne frakcije lijeka velika.

Diazepam je izrazito lipofilan zbog čega brzo i potpuno prolazi krvno-moždanu barijeru i placentu. Izlučuje se također u majčinom mlijeku.

Diazepam se raspodjeljuje po loše prokrvljenim tkivima i s vremenom se nakuplja u adipocitima i mišićima, stoga možemo reći da ga, s obzirom na distribuciju, karakterizira matematički model s dva odjeljka.

Poluvrijeme eliminacije diazepama vrlo je veliko te iznosi od 24 sata do više od dva dana. Tijekom dugotrajne terapije, diazepam dostiže ravnotežnu koncentraciju u plazmi unutar 5 dana do 2 tjedna, ovisno o biološkoj raznolikosti pacijenata. Eliminacija je sporija u pacijenata starije životne dobi i oboljelih od ciroze jetre ili hepatitisa.

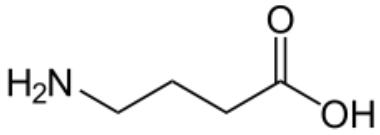
Diazepam se izlučuje putem bubrega u obliku metabolita te je količina nepromijenjenog lijeka vrlo mala (3-8 %).

Oralna primjena lijeka najčešća je zbog povoljne farmakokinetike, no kada ona nije moguća ili kada je neprikladna koriste se još rektalna i intravenska primjena čije su farmakokinetičke vrijednosti slične oralnoj. Ne preporučuje se intramuskularna primjena zbog njegove spore i nestabilne apsorpcije i distribucije (Tanaka, 1999)

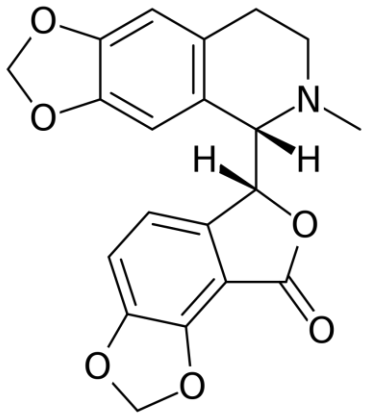
Diazepam prolazi kroz kožu, no dermalna primjena se ne preporučuje kao ni inhalacija budući da je kod potonje toksičnost puno jače izražena na plućima (dolazi do značajnog oštećenja alveola), (Ashton, 1995).

4.2.2. Farmakodinamika

Diazepam je pozitivni alosterički modulator GABA receptora tipa A ($GABA_A$). GABA receptori su transmembranski proteini koji se nalaze na sinaptičkim membranama neurona u središnjem živčanom sustavu i to uglavnom postsinaptički, no nađeni su i presinaptički. To su ionotropni receptori koji su ligand ovisni, selektivni za kloridne ione te se aktiviraju vezanjem γ-aminomaslačne kiseline (GABA) (Slika 6.), najvažnijeg inhibitornog neurotransmitora u mozgu. Na $GABA_A$ receptore još djeluju barbiturati, steroidi i etanol (kao modulatori) te bikukulin kao selektivni kompetitivni inhibitor. Bikukulin (Slika 7.) je alkaloid koji svojom inhibicijom $GABA_A$ receptora izaziva stanje slično epilepsiji pa se koristi u znanstvene svrhe kao induktor simptoma epilepsije u glodavaca.



Slika 6. GABA



Slika 7. Bikukulin

Budući da je diazepam pozitivni alosterički modulator gore navedenih receptora, njegovim vezanjem na iste povećava se afinitet za vezanje GABA-e što uzrokuje otvaranje kloridnih kanala i ulazak klorida u stanicu koja se posljedično hiperpolarizira. To smanjuje mogućnost nastanka akcijskog potencijala (dolazi do inhibitornog učinka što ispoljava terapijska, ali i toksična djelovanja).

Bitno je napomenuti kako diazepam ne može samostalno uzrokovati otvaranje kloridnih kanala. On je modulator koji $GABA_A$ receptoru omogućuje konformacijsku promjenu koja dovodi do većeg afiniteta za ligand (GABA-u).

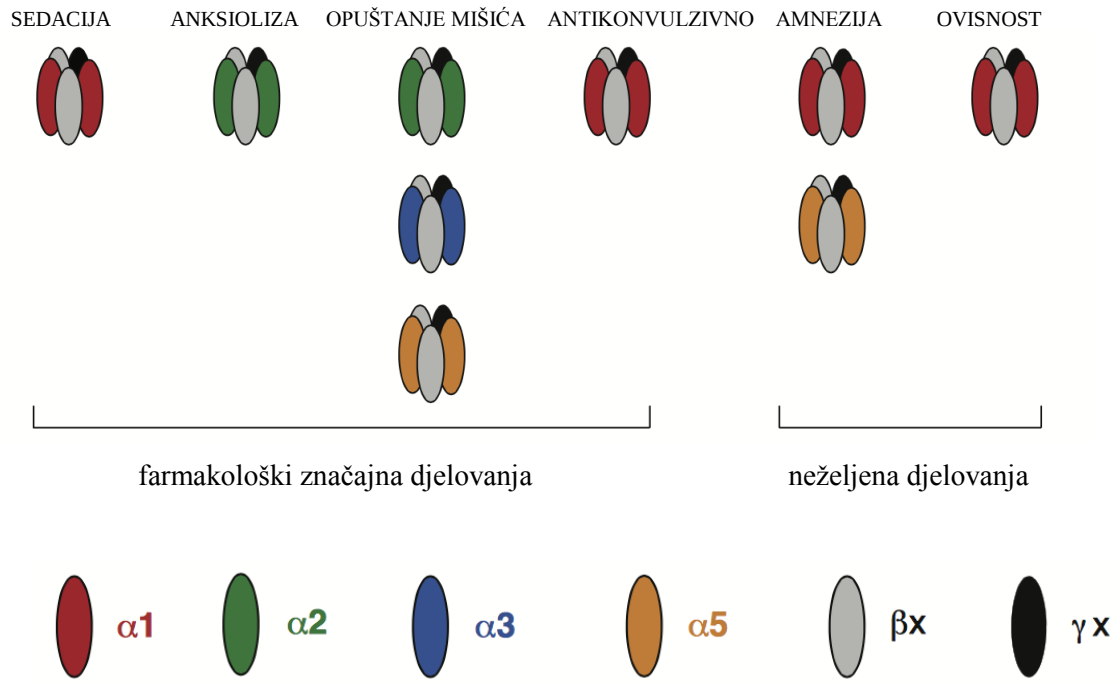
S druge strane, barbiturati svojim vezanjem na receptor mogu direktno uzrokovati otvaranje kloridnih kanala (nije potrebna GABA) (Tan K. i sur., 2008).

4.2.3. Tipovi i podtipovi GABA receptora

Postoje tri glavna tipa GABA receptora: $GABA_A$, $GABA_B$ i $GABA_C$. Sva tri se aktiviraju vezanjem γ-aminomaslačne kiseline.

Uz $GABA_A$ receptore koji su jedina meta benzodiazepina pa tako i diazepama, $GABA_B$ su metabotropni (spregnuti s G-proteinom) receptori uključeni u postupnu i odgođenu inhibiciju, dok su $GABA_C$ zapravo podvrsta $GABA_A$ receptora sastavljena u potpunosti od ρ-podjedinica te lokalizirana u mrežnici oka. Danas se $GABA_C$ receptor naziva još i $GABA_A$-rho receptor. Valja napomenuti kako na $GABA_C$ receptore benzodiazepini ne djeluju.

Svaki $GABA_A$ receptor je pentamer i sastoji se od 5 podjedinica (podjedinice nazvane α, β, γ, δ, ε, π i θ) od kojih svaka ima više izoformi (Slika 8). Istraživanja su ukazala kako su izoforme podjedinica od kojih je načinjen receptor ključne u farmakološkom odgovoru na lijek (Tan K. i sur., 2008).

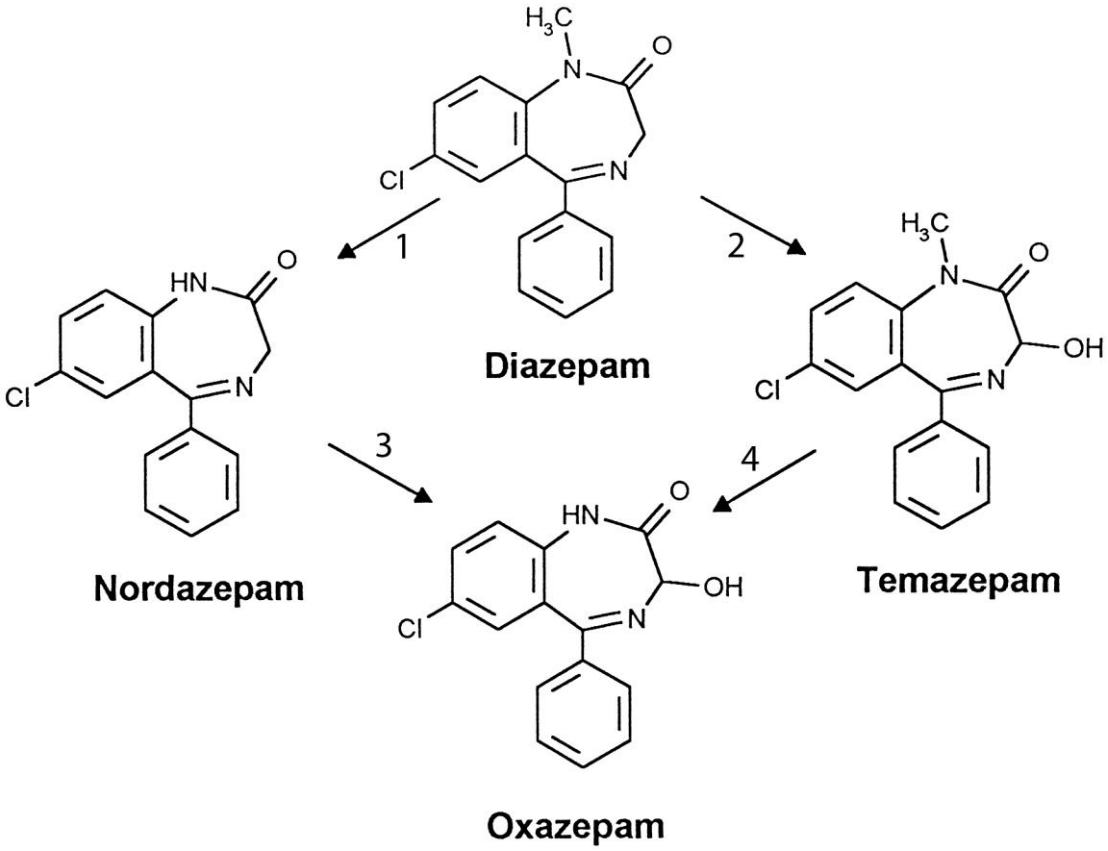


Slika 8. Farmakološki značajni tipovi podjedinica $GABA_A$ receptora

Vodeći se tom pretpostavkom znanstvenici pokušavaju stvoriti lijek koji bi se selektivno vezao samo na one $GABA_A$ receptore koji nemaju α-1 podjedinicu u svojoj strukturi. To bi posljedično povećalo sigurnosni profil lijeka, ali djelovalo i na smanjenje sedacije koja je jedan od značajnijih terapijskih učinaka.

4.3. METABOLIZAM DIAZEPAMA

Metabolizam diazepama zbiva se uz pomoć različitih varijacija enzima citokrom P450. Najznačajnije reakcije biotransformacije diazepama prikazane su na Slici 9.



Slika 9. Biotransformacija diazepama

U reakciji **1** diazepam se prevodi u aktivni metabolit *N*-desmetildiazepam (nordiazepam ili nordazepam). Reakcija je *N*-demetilacija, a posredovana je enzimima CYP2B6, CYP2C19 i u manjoj mjeri CYP3A4.

Nordazepam se zatim hidroksilira na C3 mjestu benzodiazepinskog prstena dajući aktivni metabolit oksazepam. Reakciju u najvećoj mjeri katalizira enzim CYP3A4.

Alternativni put je da se diazepam prvo hidroksilira na C3 položaju benzodiazepinskog prstena dajući temazepam (također aktivan metabolit; reakcija **2**) koji se zatim opet prevodi u oksazepam putem *N*-demetilacije (reakcija 4). Reakcije **3** i **4** također kataliziraju emzimi CYP3A4 i CYP2C19.

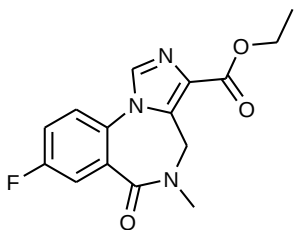
Hidroksilirani metaboliti dalje se glukuronidiraju u reakcijama 2. faze te se izlučuju iz organizma putem bubrega.

Diazepam se može oksidirati na poziciji N4 i dati vrlo nestabilan metabolit, N4-oksid diazepama. Tu reakciju katalizira enzim flavin-monoksidaza (FMO) (Fukasawa T. i sur., 2007).

4.4. TOKSIČNOST DIAZEPAMA

Kao i ostali benzodiazepini, diazepam se smatra relativno sigurnim lijekom kada se uzima sukladno pravilima propisanim od strane regulatornih tijela, prema propisanom režimu doziranja i za terapijske indikacije za koje je odobren. No, kao i svaki lijek diazepam ima određena neželjena djelovanja koja se manifestiraju prvenstveno kao posljedice pojačane aktivnosti GABA-e: smanjene motoričke i kognitivne sposobnosti, umor, vrtoglavica, zbunjenost, ataksija (poremećaj ravnoteže; nedostatak koordinacije skeletnih mišića), te anterogradna amnezija (koja je nekad i dobrodošla, poglavito nakon operacija) (Riss J. i sur., 2008.)

Iznimno su rijetke nuspojave koje uključuju disartiju (poremećaj artikulacije govora), distoniju (nevoljni i ponavljanji spazmi mišića) te agresivnost, iritabilnost i anksioznost (nazvane još i paradoksalnim nuspojavama). Ozbiljnije nuspojave (vezane za pretjeranu aktivnost GABA-e) kao što je predoziranje diazepamom, liječe se flumazenilom, jedinim antagonistom $GABA_A$ receptora trenutno dostupnim na tržištu (Slika 10) (www.toxnet.nlm.nih.gov).



Slika 10. Flumazenil - antagonist $GABA_A$ receptora

Benzodiazepini uzrokuju navikavanje i ovisnost te uslijed naglog prekida dulje terapije može doći do simptoma ustezanja koji se manifestiraju u obliku anksioznosti,

nesanice, agresije i sl. Sindrom ustezanja najlakše se izbjegava postupnim smanjenjem doze lijeka (tijekom 2 do 4 tjedna) prije potpunog prekida terapije.

Diazepam se ne preporuča kao lijek izbora za dulje liječenje epilepsije budući da se navika stvara relativno brzo (unutar 2 mjeseca), a tada lijek počinje gubiti na svojem antikonvulzivnom djelovanju.

Gore navedene nuspojave ukazuju da je akutna toksičnost diazepama vrlo mala te se uglavnom svodi na posljedice pretjerane aktivnosti GABA-e. Međutim, uporaba diazepama u kombinaciji s drugim lijekovima (što je danas teško izbjeći) odgovorna je za preko 30 % slučajeva težih nuspojava.

Interakcije lijeka dijele se na farmakokinetičke (interakcije na nivou apsorpcije, distribucije, metabolizma ili eliminacije lijeka) te na farmakodinamičke (interakcije koje se događaju na meti za pojedini lijek, npr. receptoru) (Tanaka, 2008).

4.4.1. Farmakokinetičke interakcije

Kako je diazepam supstrat CYP P450 enzima (točnije varijacijama CYP3A4 i CYP2C19 u najvećoj mjeri), njegov je metabolizam podložan aktivnostima induktora i inhibitora CYP P450 enzima. Kao supstrat CYP P450 enzima diazepam ne modulira metabolizam drugih lijekova.

Lijekovi koji induciraju CYP P450 enzime kao što su rifampin, fenitoin, karbamazepin te fenobarbiton pojačavaju metabolizam diazepama te posljedično ubrzavaju njegovo izlučivanje iz organizma i onemogućuju postizanje terapijske doze lijeka u plazmi unutar normalnog doziranja.

S druge strane, lijekovi koji inhibiraju aktivnost CYP P450 enzima (cimetidin, oralni kontraceptivi, izoniazid, eritromicin, disulfiram, propranolol, fluvoksamin, fluoksetin te ciprofloksacin) onemogućuju normalni metabolizam diazepama što rezultira puno duljim

vremenom eliminacije lijeka te dovodi do nakupljanja istog u organizmu čak i iznad terapijskih vrijednosti. Sok od grejpa također je jedan od inhibitora CYP P450 enzima te isto utječe na metabolizam diazepama, međutim ta se interakcija iskorištava u operativnoj premedikaciji kako bi diazepam bio u većim koncentracijama u plazmi te kako bi se inducirala anterogradna amnezija (Medić-Šarić i Rendić, 2013).

Klinički značajni induktori i inhibitori CYP P540 varijacija enzima u metabolizmu diazepama prikazani su u Tablicama 2 i 3.

Tablica 2. Lijekovi inhibitori CYP enzima

Tablica 3. Lijekovi induktori CYP enzima

Lijek inhibitor	cimetidin	oralni kontraceptivi	izoniazid	eritromicin	disulfiram
Enzim	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4	CYP3A4	CYP2E1 CYP1A6
Lijek inhibitor	propranolol	fluvoksamin	fluoksetin	ciprofloksacin	sok od grejpa
Enzim	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C19	CYP3A4	CYP3A4

Lijek induktor	rifampin	karbamazepin	fenitoin	fenobarbiton
Varijacija CYP enzima	CYP2C19 CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	CYP2B6

Za pacijente koji uzimaju lijekove induktore ili inhibitore CYP enzima preporučuje se hidroksilirani metabolit diazepama, oksazepam. Budući da on nije supstrat CYP enzima neće niti stupiti u interakciju s inhibitorima odnosno induktorima CYP enzima. Oksazepam se iz organizma izlučuje nakon glukuronidacije te ne stupa u reakcije hepatičke oksidacije (reakcije 1. faze).

Genetski polimorfizam CYP2C19 enzima također može utjecati na metabolizam diazepama. Pokazano je da su osobe sa slabom aktivnosti CYP2C19 (PM) enzima imaju puno manji klirens i poluvrijeme eliminacije diazepama od onih sa velikom aktivnosti CYP2C19 enzima (EM). Farmakodinamički odgovor na genetski polimorfizam kod metabolizma diazepama još nije utvrđen (Fukasawa T. i sur., 2007).

4.4.2. Ostale interakcije

Vrlo je bitno spomenuti tzv. dinamičke interakcije diazepama s ostalim lijekovima koji djeluju na CNS kao što su inhibitori ponovne pohrane serotonina, sedirajući antihistaminici i drugi sedativi/hipnotici (benzodiazepinske i nebenzodiazepinske strukture). Ti lijekovi mogu pojačati depresorni učinak diazepama na središnji živčani sustav (budući da u kombinaciji s diazepamom djeluju sinergistički) te u krajnjim slučajevima izazvati prestanak disanja ili zastoj srca.

Diazepam kao antikonvulziv djeluje antagonistički na pro-konvulzivne supstancije (npr. kokain).

Alkohol (etanol) također djeluje sinergistički na diazepam. Uz to što potiče stvaranje ovisnosti, alkohol može izazvati nuspojave poput ataksije ili hipotenzije, ali i promjene u raspoloženju poput agresije. Metabolizam diazepama u prisutnosti alkohola još nije u potpunosti razjašnjen (Tanaka, 1999).

4.4.3. Teratogenost

Budući da je jako lipofilan, diazepam brzo prolazi u placentu i ulazi u fetus. Tamo se puno dulje zadržava zbog sporijeg metabolizma što izaziva toksične učinke. U slučaju uzimanja diazepama u zadnjem tromjesečju trudnoće, dijete se može roditi s ozbiljnim sidromom ustezanja. Simptomi su smanjen tonus mišića, smanjena sposobnost sisanja mlijeka te velika razdražljivost (www.drugs.com; www.toxnet.nih.nlm.gov).

5. ZAKLJUČAK

Diazepam je jedan od najvažnijih predstavnika anksiolitika te jedan od najviše korištenih lijekova na svijetu. Indiciran je za liječenje anksioznosti, apstinencijskog sindroma, dodatno liječenje spazama i epilepsije te prije anestetičkog zahvata. Diazepam je pozitivni alosterički modulator GABA receptora tipa A. Poluvrijeme eliminacije diazepama je 24-48 sati. Izlučuje se putem bubrega u obliku metabolita. Najvažnije nuspojave diazepama su smanjenje motoričke i kognitivne sposobnosti, umor, vrtoglavica, zbunjenost, ataksija te anterogradna amnezija.

6. LITERATURA

Ashton C. Toxicity and adverse consequences of benzodiazepine use. *Psych Annals*, 1995, 25, 158-165.

Francetić I. i sur. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2010, str. 585-587.

Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Therap*, 32, 2007, 333-341.

History of diazepam, 2008., http://itech.dickinson.edu, pristupljeno 24. 6. 2015.

Hruby V, Vardanyan R. Synthesis of Essential drugs. Elsevier, 2008, str. 71.

Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. Zagreb, Medicinska naklada, 2013, str. 63, 317-318.

Riss J, Cloyd J, Gates J. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*, 2008, 118, 69-86.

Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*, 1999, 24, 347-355.

Tan K, Rudolph U, Luchner C. $GABA_A$ Receptors subtypes and addiction. *Trends in Neurosci*, 2008, 34, 188-194.

AHFS Monograph for Diazepam, 2013., http://www.drugs.com, pristupljeno 03.11.2014

"*Diazepam*", 2014., http://www. toxnet.nlm.nih.gov (U.S. National Institute of Medicine, Toxicology Data Network), pristupljeno 04.11.2014.

"*Leo Sternbach, 97*", 2015., http://articles.latimes.com, pristupljeno 03.11.2014.

PubChem compound summary for CID 3016 (diazepamum), 2014., http://www.pubchem.com, pristupljeno 03.11.2014.

Sažetak opisa svojstava lijeka (Apaurin), zadnji puta obnavljano 30.08.2013., HALMED.

7. SAŽETAK/SUMMARY

Diazepam je jedan od najčešće korištenih lijekova današnjice. Kako se anksioznost javlja sve češće zbog ubrzanog načina života i brojnih drugih čimbenika mnogim je pacijentima indiciran kao kratkotrajna terapija za smanjenje simptoma uznemirenosti ili nesanice. To mu nije jedina indikacija, ali je svakako najčešća.

No, kao i sa svakim drugim lijekom treba biti oprezan i s diazepamom. Iako nema teških akutnih nuspojava, diazepam može ući u interakciju s drugim lijekovima koji mogu modulirati njegov metabolizam ili pak djelovati sinergistički. Također treba paziti na posebne skupine pacijenata kao što su djeca, stariji ljudi ili pacijenti koji pokazuju genetski polimorfizam enzima potrebnih za biotransformaciju diazepama. U takvim slučajevima doziranje treba individualizirati.

Najvažnija nuspojava diazepama je mogući razvoj tolerancije, navike pa čak i ovisnosti, koji je dodatno potaknut ukoliko se uz terapiju konzumira alkohol. Ne preporučuje uzimanje diazepama za vrijeme trudnoće i dojenja.

Diazepam is without doubt one of the most prescribed drugs in the world. As the anxiety occurs more often due to the accelerated lifestyle and numerous other factors, many patients are indicated with diazepam for short-term therapy to relieve symptoms of anxiety or insomnia. It is not the only indication for diazepam, but it is certainly the most common one.

However, as with any other drug special care is needed with diazepam, too. While no severe acute side effects, diazepam can interact with other drugs which can modulate its metabolism or act synergistically. Specific groups of patients such as children, elderly or patients who show a genetic polymorphism of enzymes necessary for the biotransformation of diazepam should be careful when taking diazepam. In those cases the dosage may need to be individualized.

The most important side effects of diazepam are the possible development of tolerance and addiction, which is further boosted if alcohol is consumed during therapy. It is not recommended to take diazepam during pregnancy and/or breastfeeding.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za farmaceutsku kemiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

DIAZEPAM

Petar Ciganović

SAŽETAK

U ovom diplomskom radu dana su osnovna farmakološka i farmakodinamička obilježja diazepama, fokusirajući se na nove spoznaje o lijeku. Diazepam je generički naziv za lijek iz skupine benzodiazepina koji ispoljava anksiolitičko, sedativno-hipnotičko, antikonvulzivno te mišićno-relaksirajuće djelovanje. Otkrio ga je dr. Leo Henryk Sternbach 1963. godine ispitivajući djelovanja određenih boja na SŽS glodavaca. Diazepam je indiciran za liječenje anksioznosti, stanja koja su praćena s anksioznošću, kratkotrajnih nesanica, napadaja panike, sindroma alkoholnog ustezanja, nekih epileptičnih napada, spazama mišiće te kao anesteziološka premedikacija. Vrlo se dobro apsorbira kada se uzme *per os*, gotovo se u potpunosti veže na proteine plazme i zbog svoje velike lipofilnosti prolazi krvno moždanu barijeru. Poluvrijeme eliminacije diazepama vrlo je veliko te iznosi 24 sata do dva dana. Diazepam je pozitivni alosterički modulator GABA receptora tipa A ($GABA_A$), ionotropnog receptora koji se aktivira vezanjem γ-aminomaslačne kiseline (GABA), najvažnije inhibitornog neurotransmitora. Biotransformacija diazepama zbiva se uz pomoć različitih varijacija enzima citokrom P450. Diazepam se općenito dobro podnosi, nuspojave su uglavnom rijetke i uključuju smanjene motoričke i kognitivne sposobnosti, umor, vrtoglavicu, zbunjenost i ataksiju. Treba biti oprezan kod uzimanja diazepama s induktorima ili ihibitorima CYP P450 enzima budući da može doći do ozbiljnih interakcija. Benzodiazepini uzrokuju navikavanje i ovisnost te uslijed naglog prekida dulje terapije može doći do simptoma ustezanja. Ne preporučuje se uzimati diazepam tijekom trudnoće i/ili laktacije.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 27 stranice, 10 grafičkih prikaza, 3 tablice i 13 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: diazepam, benzodiazepin, anksiolitik, GABA

Mentor: **Dr. sc. Branka Zorc**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Branka Zorc**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Ivana Perković, *viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2015.

Basic documentation card

University of Zagrebu
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Medicinal Chemistry
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

DIAZEPAM

Petar Ciganović

SUMMARY

This diploma thesis outlines the basic pharmacological and pharmacodynamic characteristics of diazepam, focusing on new findings about the drug. Diazepam is generic name for the drug in the group of benzodiazepines, which exhibit anxiolytic, sedative-hypnotic, anticonvulsant, and muscle-relaxing activity. It was discovered by Dr. Leo Henryk Sternbach in 1963. by examining the effects of certain dyes on the central nervous system in rodents. Diazepam is indicated for the treatment of anxiety, conditions that are accompanied by anxiety, short-term insomnia, panic attacks, alcohol withdrawal, specific epileptic seizures, muscle spasms and as anesthetic premedication. It is well absorbed when taken orally and is almost completely bound to plasma proteins. Diazepam crosses the blood brain barrier due to its high liposolubility. The half-life of diazepam is from 24 hours to two days. Diazepam is a positive allosteric modulator of the GABA receptor type A ($GABA_A$), ionotropic receptor thet binds γ-aminobutyric acid (GABA). Biotransformation of diazepam takes place with the help of different variations of the enzyme cytochrome P450. Diazepam is well tolerated, side effects are generally rare and include reduced motor and cognitive abilities, fatigue, dizziness, confusion, and ataxia. One should be careful while taking diazepam with inducers or inhibitors of CYP P450 enzymes. Benzodiazepines cause addiction and the sudden termination of therapy may lead to withdrawal symptoms. Diazepam therapy is not recommended during pregnancy and/or breastfeeding.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 27 pages, 10 figures, 3 tables and 13 references. Original is in Croatian language.

Keywords: diazepam, benzodiazepine, tranquilizer, GABA

Mentor: **Branka Zorc**, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Branka Zorc**, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Ivana Perković, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Lidija Bach-Rojecky, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2015.