

GABA sustav u zdravlju i bolesti

Bilić, Rafaela

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:642734>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Rafaela Bilić

GABA sustav u zdravlju i bolesti

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom
fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, a izrađen je na Zavodu za farmakologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta pod vodstvom i nadzorom izv.prof.dr.sc. Lidije Bach-Rojecky.

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv.prof.dr.sc Lidiji Bach-Rojecky koja je svojim znanjem, savjetima i stručnošću uvelike pridonijela nastanku ovog diplomskog rada.

Velika hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i vjeri u meni tijekom svih godina studija.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Sinteza, pohrana, otpuštanje i metabolizam GABA-e.....	1
1.2. Mehanizam djelovanja GABA-e.....	4
1.3. Ekscitacijska uloga GABA-e.....	7
1.4. GABA receptori.....	7
1.4.1. GABAA-receptori.....	8
1.4.2. GABAB-receptor.....	11
1.4.3. GABAC-receptor.....	12
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	13
3. MATERIJALI I METODE.....	14
4. REZULTATI RASPRAVA.....	15
4.1. LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA GABAA-RECEPTOR.....	16
4.1.1. Benzodiazepini.....	18
4.1.1.1. Mehanizam djelovanja benzodiazepina.....	18
4.1.1.2. Farmakokinetička svojstva benzodiazepina.....	19
4.1.1.3. Indikacije za primjenu benzodiazepina.....	22
4.1.1.4. Predoziranje benzodiazepinima.....	26
4.1.2. Z-lijekovi.....	27
4.1.2.1. Farmakodinamičke značajke Z-lijekova.....	28
4.1.2.2. Farmakokinetičke značajke Z-lijekova.....	28
4.1.2.3. Prednosti Z-lijekova.....	29
4.1.2.4. Nuspojave Z-lijekova.....	30

4.1.3. Barbiturati	31
4.1.3.1. Mehanizam djelovanja barbiturata.....	31
4.1.3.2. Farmakokinetičke značajke barbiturata	32
4.1.3.3. Sigurnost primjene.....	34
4.1.4. Opći anestetici.....	36
4.1.4.1. Mehanizam djelovanja.....	36
4.1.4.2. Inhalacijski anestetici.....	37
4.1.4.3. Intravenski anestetici	41
4.1.5. Breksanolon	42
4.1.5.1. Mehanizam djelovanja.....	43
4.1.5.2. Primjena.....	43
4.1.6. Alkohol	44
4.1.6.1. Mehanizam djelovanja alkohola	44
4.1.6.2. Farmakokinetički parametri alkohola	45
4.1.7. Nove perspektive	46
4.2. LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA METABOLIZAM I TRANSPORT GABA-e.....	47
4.2.1. Antiepileptici.....	47
4.2.1.1. Vigabatrin	49
4.2.1.2. Tiagabin	50
5. ZAKLJUČAK.....	51
6. LITERATURA	53
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	63
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

GABA (gama-aminomaslačna kiselina) je neurotransmitor aminokiselinske strukture. S obzirom da oko 30 % svih neurona u mozgu izlučuje GABA-u, jedan je od najvažnijih i najrasprostranjenijih neurotransmitora u SŽS-u (Lackovic, 2003). S osnovnom zadaćom smanjivanja neuronske podražljivosti, suprotstavlja se djelovanju ekscitatornih neurotransmitora kao što je glutamat igrajući tako važnu ulogu u regulaciji neuronalne aktivnosti. Usprkos uvriježenom mišljenju o središnjem djelovanju GABA-e, pronalazak GABA-receptora u neuronima enteričkog i parasimpatičkog živčanog sustava ukazuje da GABA ispoljava svoj učinak i na periferiji gdje, osim kao neurotransmitor, djeluje i kao hormon (Tanaka i Taniyama, 1992).

1.1. Sinteza, pohrana, otpuštanje i metabolizam GABA-e

Sinteza GABA-e se odvija iz L-glutamata djelovanjem enzima glutamat dekarboksilaze. Međutim, neuroni su metabolički zakinuti u smislu nemogućnosti *de novo* sinteze L-glutamata iz glukoze. Stoga se oslanjaju na pomoć astrocita koji na sebe preuzimaju zadaću snabdijevanja neurona prekursorom za sintezu ovog aminokiselinskog neurotransmitora.

Za razliku od neurona, astrociti imaju visoku aktivnost enzima piruvat karboksilaze pa piruvat, nastao razgradnjom glukoze kroz 10 reakcijskih koraka glikolize, se može karboksilirati u oksaloacetat. Kondenzacijom oksaloacetata s acetil-CoA nastaje citrat, a upravo ova reakcija predstavlja prvi korak Krebsovog ciklusa. Daljnim reakcijama ovog ciklusa nastaje α -ketoglutarat čijom transaminacijom nastaje L-glutamat. Dakle, neuroni zbog nedostatka piruvat karboksilaze nemaju mogućnost sinteze L-glutamata putem ciklusa limunske kiseline.

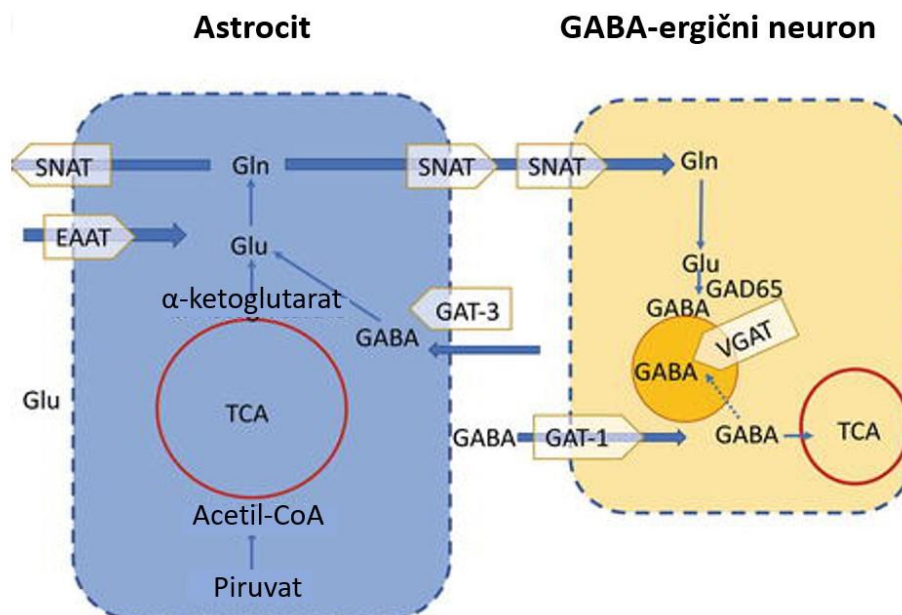
Međutim, glutamat se kao takav ne može direktno isporučiti u neurone već se djelovanjem glutamin-sintetaze, enzima dominantno zastupljenog u astrocitima, pretvara u glutamin koji potom prelazi iz astrocita u neurone pomoću SNAT transportera. Dolaskom u neuron, glutamin se konvertira natrag u L-glutamat pomoću glutaminaze, enzima koji pokazuje visok stupanj ekspresije u neuronima. Reakciju dekarboksilacije nastalog L-glutamata u GABA-u katalizira glutamat-dekarboksilaza (GAD) koristeći aktivni oblik vitamina B6, piridoksal-fosfat, kao kofaktor (Hampe i sur., 2017).

Zbog toga se deficit vitamina B6 može nalaziti u pozadini nastanka epileptičnih napadaja jer je zbog nemogućnosti sinteze GABA-e onemogućena i regulacija neuronske ekscitacije.

Nakon sinteze, GABA se pohranjuje u sinaptičke mjehuriće živčanih završetaka GABA-ergičkih neurona pomoću vezikularnog prijenosnika GABA-e (VGAT). Aktivacija neurona nekim podražajem će uzrokovati povećanje propusnosti membrane za kalcijeve ione. Utok kalcijevih iona u unutrašnjost neurona će rezultirati vezanjem kalcija za sinaptobrevin, komponentu membrane sinaptičkog mjehurića, što će posljedično dovesti do fuzije membrane vezikule sa staničnom membranom i egzocitoze GABA-e u sinaptičku pukotinu.

Ovaj opisani mehanizam predstavlja *de novo* sintezu L-glutamata, prekursora u proizvodnji GABA-e. Međutim, ovaj je način odgovoran za nastanak samo oko 15 % L-glutamata u astrocitima. Mnogo dominantniji način njegove proizvodnje uključuje "recikliranje" GABA-e. Naime, glavnu ulogu u zaustavljanju sinaptičke aktivnosti GABA-e ima GABA transporter ili GAT. GAT-1 transporter je eksprimiran na presinaptičkim završetcima neurona i na membrani astrocita, dok je GAT-3 isključivo lokaliziran na astrocitima.

Vezanje GABA-e izaziva konformacijsku promjenu transportera što omogućuje ubacivanje GABA-e u unutrašnjost stanice. GABA vraćena u okolne astrocite djelovanjem i GAT-1 i GAT-3 postaje supstratom GABA-aminotransferaze čijim se djelovanjem transaminira u sukcinat-semialdehid. Nastali semialdehid se katalitičkom aktivnošću sukcinat-semialdehid-dehidrogenaze oksidira u sukcinat, intermedijer ciklusa limunske kiseline, iz kojeg daljnim metaboličkim reakcijama nastaje α -ketoglutarat, prekursor L-glutamata. Dakle, razgradnjom GABA-e, nastale oksidativnom dekarboksilacijom L-glutamata, nastaje sukcinat koji će se potom iskoristiti za ponovnu sintezu L-glutamata. Ovo neprekidno cirkuliranje glutamata i GABA-e između neurona i astrocita (Slika 1) se naziva glutamat/GABA-glutamin ciklus i on je odgovoran za proizvodnju oko 85 % L-glutamata u astrocitima (Hampe i sur., 2017; Hertz, 2013; Schousboe i sur., 2013).



Slika 1. Zbog nemogućnosti sinteze L-glutamata, prekursora u sintezi GABA-e, neuroni se oslanjaju na pomoć astrocita koji ga mogu proizvesti ili *de novo* sintezom ili putem glutamat/GABA-glutamin ciklusa. L-glutamat *de novo* nastaje iz acetil-CoA nakon čega se pretvara u glutamin koji potom prelazi u neurone. Tamo se ponovno konvertira u L-glutamat koji se dekarboksilira u GABA-u. Glutamat/GABA-glutamin ciklus podrazumijeva preuzimanje GABA-e iz neurona u astroците gdje se ona oksidativno metabolizira do L-glutamata (preuzeto i prilagođeno prema Hampe i sur., 2017)

Glutamat-dekarboksilaza (GAD), enzim koji katalizira dekarboksilaciju L-glutamata u GABA-u, postoji u dvije izoforme, GAD-65 i GAD-67, koji se razlikuju u staničnoj lokalizaciji, funkcionalnim značajkama i afinitetu prema kofaktoru. Tako GAD-65, koji ima manju molekulsku masu od GAD-67, ima veći afinitet prema piridoksal-fosfatu od GAD-67 (Maher, 2013). GAD-65, uglavnom lokalizirana u živčanim završecima, sintetizira GABA-u čija je primarna uloga sudjelovanje u neurotransmisiji, dok po neuronu ravnomjerno raspoređena GAD-67 sintetizira GABA-u koja sudjeluje u sinaptogenezi i zaštiti živčanog tkiva nakon ozljede, dakle čija uloga nije povezana s neurotransmisijom (Kaufman i sur., 1991).

1.2. Mehanizam djelovanja GABA-e

Za što bolji uvid i jasnije razumijevanje tematike ovog rada, potrebno je elementarno znanje o neurotransmisiji.

Osnove provođenja živčanog impulsa

Citoplazma neurona je ispunjena visokim koncentracijama kalija i organskih aniona, dok je relativno siromašna ionima natrija. U izvanstaničnom prostoru prevladavaju natrijevi i kloridni ioni uz relativno nisku zastupljenost kalijevih iona.

S obzirom da citoplazma obiluje kalijevim ionima, oni će difundirati u izvanstanični prostor s tendencijom izjednačavanja koncentracija s obje strane membrane. Međutim, zbog izlaska pozitivno nabijenih kalijevih iona iz stanice dolazi do nakupljanja negativnog naboja s unutrašnje strane membrane. Dodatno, negativnom naboju unutrašnjosti stanice doprinose i anionski proteini i fosfati koji ne mogu difundirati u izvanstanični prostor.

Natrijev ion je najzastupljeniji ion u izvanstaničnom prostoru pa će difundirati niz koncentracijski gradijent u citoplazmu čineći istovremeno unutrašnjost elektropozitivnijom. Zbog gubitka natrijevih iona u izvanstaničnom prostoru, istovremeno će se na vanjskoj membrani neurona akumulirati negativni naboji.

Dakle, ova nejednolika raspodjela iona u citoplazmi i izvanstaničnom prostoru je uzrok transmembranskog protoka iona koji teže izjednačavanju koncentracija. To kretanje niz koncentracijske gradijente će posljedično rezultirati odvajanjem pozitivnog i negativnog naboja, a upravo se razlika u nabijenosti obje strane membrane naziva membranski električni potencijal. Pritom će puno veći utjecaj na raspodjelu naboja imati kalij. Naime, njegova lakša difuzija zbog manje hidrofilne ovojnice kao i stalna otvorenost kalijevih kanala čine membranu 100 puta propusnijom za ione kalija nego za natrij. Pritom je membranski potencijal u mirovanju oko -70 mV. Odnosno, u stanju mirovanja, tj. kada ne prima i ne odašilje impulse, neuron ima pozitivan električni naboj s vanjske strane membrane, a negativan s unutrašnje strane membrane pri čemu je vrijednost naboja s unutrašnje strane membrane za 70 mV negativnija od naboja akumuliranog

na vanjskoj strani membrane. Ta vrijednost je primarno rezultat nakupljanja negativnog naboja s unutrašnje strane membrane kao posljedica izlaska pozitivno nabijenog kalija iz citoplazme,

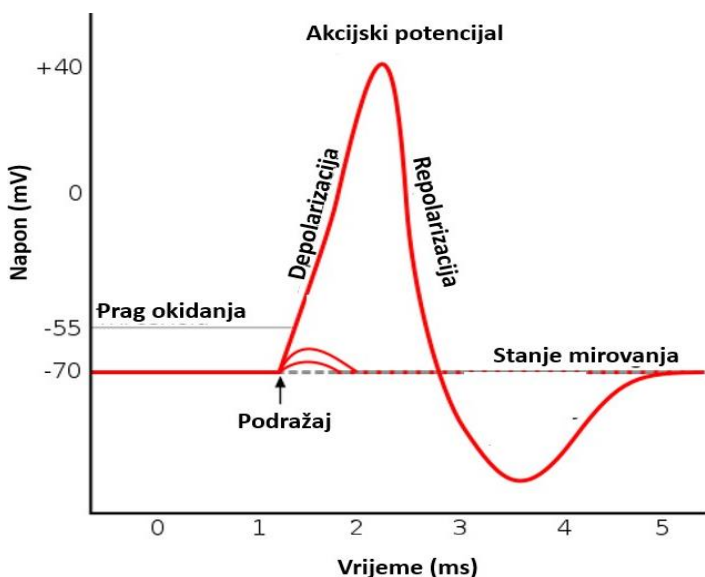
Neuroni mogu biti aktivirani različitim podražajima; električnim, mehaničkim, kemijskim ili toplinskim koji čine membranu propusnijom za natrijeve ione. Ulaskom u stanicu, natrijevi ioni uzrokuju smanjenje negativnosti unutarstanične membrane uz istovremeno smanjenje pozitivnosti vanjske membrane. Ovo smanjenje razlike u naboju s obje strane membrane će uzrokovati pomak membranskog potencijala (-70 mV) prema pozitivnijim vrijednostima. Ukoliko dosegnuta vrijednost membranskog potencijala bude između -70mV i -55 mV, neće nastati akcijski potencijal. Međutim, ukoliko ulazak natrijevih iona u neuron uzrokuje postizanje vrijednosti membranskog potencijala od -55 mV, bit će omogućeno nastajanje akcijskog potencijala tj. živčanog impulsa (Slika 2). Vrijednost od -55 mV se naziva pragom okidanja. Dosezanje te vrijednosti će rezultirati koformacijskom promjenom natrijskih kanala reguliranih naponom što će omogućiti nagli utok još većeg broja natrijevih iona koji će onda pomaknuti membranski potencijal prema pozitivnim vrijednostima. Ova faza nastanka akcijskog potencijala se naziva fazom depolarizacije.

U trenutku u kojem membranski potencijal dosegne vrijednost od +35 mV, natrijski kanali se počnu zatvarati, uz istovremeno otvaranje o naponu ovisnih kalijevih kanala. Povećana difuzija kalija u izvanstanični prostor će uzrokovati smanjenje pozitivnog naboja u unutrašnjosti pa će se ponovno stvoriti normalni negativni membranski potencijal. Ova se faza zbog toga naziva fazom repolarizacije.

Međutim, kalij nastavlja izlaziti iz stanice čak i nakon uspostave potencijala od -70 mV, tj. membranskog potencijala u mirovanju jer svi kalijevi kanali nisu zatvoreni. Ta daljna difuzija kalija će uzrokovati još veću negativnost unutrašnjosti neurona nego u nepobuđenom stanju. Eksperimentalno je određeno da je ta vrijednost -75 mV. Ova se faza naziva fazom hiperpolarizacije (Slika 2).

Nakon potpunog zatvaranja kalijevih kanala, rad Na^+/K^+ -pumpe normalizira vrijednost membranskog potencijala vraćajući ga s negativnije vrijednosti od -75 mV na vrijednost membranskog potencijala neurona u mirovanju od -70 mV (www.khanacademy.org).

Upravo je promjena propusnosti membrane za ione natrija i kalija kao posljedica otvaranja i zatvaranja ionskih kanala u pozadini nastanka akcijskog potencijala. Komunikacija između neurona se odvija preko sinapse koju čine presinaptički završetak neurona i postsinaptički dio membrane te sinaptička pukotina. Presinaptički završetak je mjesto konverzije električnog signala u kemijski. Akcijski potencijal aktivira oslobađanje neurotransmitora smještenog u presinaptičkim vezikulama. Oslobodeni neurotransmitor difundira preko sinaptičke pukotine i veže se za receptore lokalizirane na postsinaptičkoj membrani ostvarujući tako svoj učinak (Caire i Varacallo, 2018).



Slika 2. Nastajanje akcijskog potencijala (preuzeto i prilagođeno prema www.teachmephysiology.com)

Razumjevši podlogu nastanka i prijenosa živčanog impulsa, lakše je i razumijevanje uloge GABA-e u središnjem živčanom sustavu. Kao što je navedeno u uvodnom dijelu, glavni anion izvanstaničnog prostora je ion klora. Njegova dominantna zastupljenost u izvanstaničnom prostoru je posljedica rada KCC2-transportera (K^+-Cl^- -ko-transportera). Koristeći se energijom kalija koji se kreće niz svoj koncentracijski gradijent, KCC2 transportira kloride u izvanstanični prostor. Zbog puno veće koncentracije u izvanstaničnom prostoru, vezanje GABA-e za GABA receptor će uzrokovati otvaranje kloridnog kanala omogućujući tako neometan transmembranski

protok klorida. Krećući se niz koncentracijski gradijent, kloridni ioni ulaze u citoplazmu čineći je negativnijom od izvanstaničnog prostora. Akumulacijom negativnog naboja u unutrašnjosti, membranski potencijal postaje negativniji od membranskog potencijala u mirovanju (-70 mV), odnosno membrana postaje hiperpolarizirana. Kao rezultat utoka klorida u neuron, vrijednost membranskog potencijala se sve više udaljava od praga okidanja akcijskog potencijala, odnosno smanjuje se vjerojatnost prijenosa živčanih impulsa (Ben-Ari, 2002). Sumarno se može reći da vezanjem GABA-e za receptor neuroni postaju manje podražljivi.

1.3. Ekscitacijska uloga GABA-e

Iako je GABA dominantni inhibicijski neuroprijenosnik u odraslom mozgu, njegova je uloga primarno ekscitacijska kod novorođenčadi.

Naime, glavni transporter odgovoran za promet klorida u odraslom mozgu je već spomenuti KCC2-transporter koji osigurava prevladavanje kloridnih aniona u izvanstaničnom prostoru. Međutim, on se pojačano počinje eksprimirati tek kasnije tijekom razvoja živčanog sustava. Glavni kloridni transporter u nezrelim neuronima je NKCC1 ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ - ko-transporter). Koristeći gradijente natrija i kalija, akumulira kloride u unutarstaničnom prostoru. Otvaranje kloridnog kanala potaknuto vezanjem GABA-e će uzrokovati izlazak klorida u izvanstanični prostor čime će se smanjiti negativnost s citoplazmatske strane neurona. Dakle, membrana se depolarizira. Rana ekspresija NKCC1 i tek kasnija pojava KCC2- transportera tijekom razvojnog procesa su odgovorne za promjenu u koncentraciji klorida pa stoga i promjenu uloge GABA-e (Ben-Ari, 2002).

1.4. GABA receptori

Postoje tri glavna tipa GABA receptora koji posreduju inhibicijski učinak GABA-e nakon njezinog vezanja: ionotropni GABAA i GABAC koji u svom sastavu imaju ionski kanal i metabotropni GABAB receptor koji je spregnut G-proteinom.

1.4.1. GABA_A-receptori

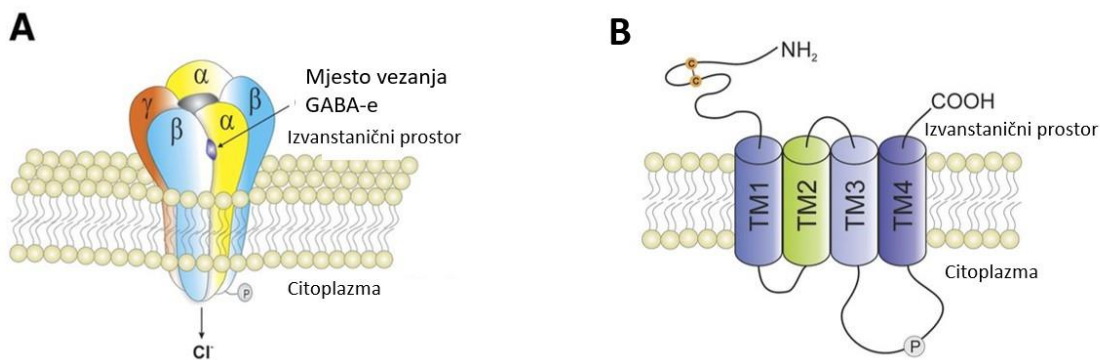
GABA_A-receptor pripada obitelji ligand-ovisnih ionskih kanala u koju su primjerice uključeni i glicinski, nikotinski kolinergički-(nAch), glutamatni NMDA i AMPA receptori te jedan serotoninski 5-HT₃ receptor (Maher, 2013).

Struktura

GABA_A-receptor nastaje povezivanjem pet proteinskih podjedinica (podjedinice označene α , β , γ , δ , ϵ , π i θ) koje omeđuju poru selektivno propusnu za ione klora. Svaka od tih podjedinica je kodirana odvojenim genom, odnosno postoji u više izoformi (α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , δ , ϵ , θ , π , ρ_{1-3}) tako da je danas poznato 19 gena koji kodiraju za podjedinice GABA_A-receptora (Olsen i sur., 2014).

Teoretski, 19 različitih podjedinica se mogu povezivati na različite načine osiguravajući tako postojanje stotinu molekularno različitih oblika receptora, no sve kombinacije nisu podjednako djelotvorne. Naime, da bi receptor bio funkcionalan potrebna je prisutnost i α i β podjedinice jer se između njih nalazi vezno mjesto za sam neurotransmitor. Dakle, mogućnost vezanja liganda je determinirajući faktor koji određuje njihovu funkcionalnot. Tako je danas sa sigurnošću pronađeno oko 10 podtipova receptora u SŽS-u čovjeka (Olsen i Sieghart, 2009).

Većina receptora se sastoji od dvije α , dvije β i jedne γ podjedinice, kao što je prikazano na slici 3A (Baur i sur., 2006). Glavne kombinacije receptora su $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ (60%), $\alpha_2\beta_3\gamma_2$ (15%) i $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ (10%) (Benke i sur., 1994; Michels and Moss, 2007). Farmakološki odgovor na lijekove (egzogene ligande) ovisi o sastavu receptora, tj. o izoformi podjedinica koje sačinjavaju receptor (Tan i sur., 2008).



Slika 3. Shematski prikaz tipične građe GABAA-receptora (preuzeto iz Chuang i Reddy, 2018)

Svaka od podjedinica se sastoji od velike izvanstanične N-terminalne domene koja stupa u interakciju s brojnim lijekovima kao što su benzodiazepini, barbiturati i neurosteroidi, 4 transmembranske domene (TM1-TM4), male unutarstanične petlje između TM1 i TM2, velike unutarstanične petlje između TM3 i TM4 i unutarstanične C-terminalne domene (Slika 3B). TM2 svake podjedinice formira poru selektivno propusnu za ione klorida (Chuang i Reddy, 2018).

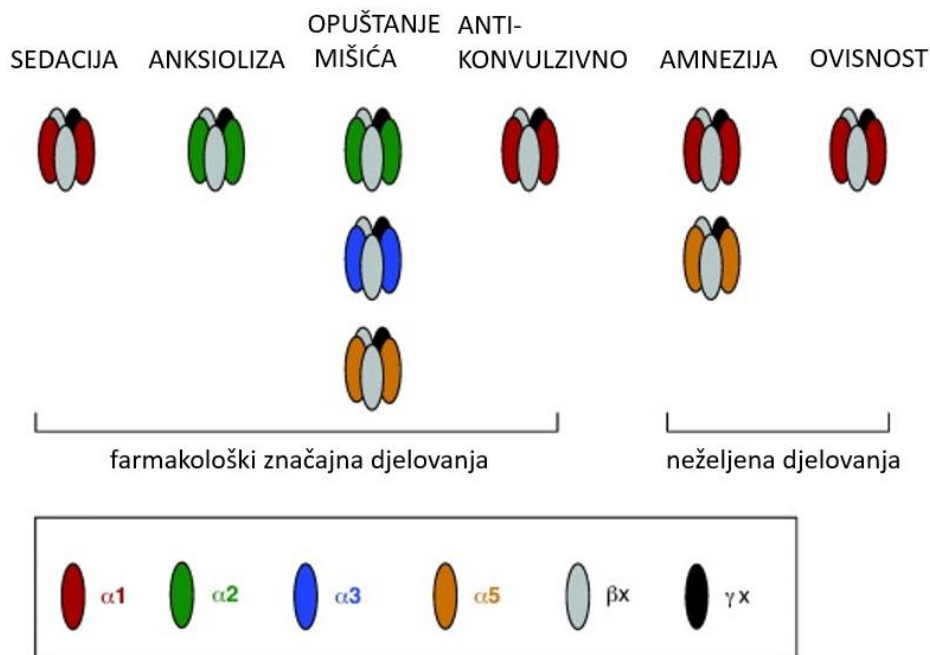
Točnije, aminokiseline TM2 svake podjedinice svojim položajem određuju hoće li kanal biti otvoren ili zatvoren. Iako točan mehanizam još uvijek nije poznat, pretpostavlja se da vezanje GABA-e na njezino vezno mjesto između α i β podjedinice inducira konformacijsku promjenu tih aminokiselina koje inače čine poru nepropusnom. Promjena konformacije uzrokuje odmicanje tih aminokiselina osiguravajući tako prolaz kloridnih iona kroz kanal.

Farmakološki odgovor različitih izoformi receptora

Da bi se istražila funkcija pojedinih izoformi receptora, provedeni su pokusi na knock-out miševima kod kojih su inaktivirani geni koji kodiraju za određenu podjedinicu. Primjerice, utišavanjem gena koji kodira za $\alpha 1$ podjedinicu, dolazi do suprimiranja sinteze svih onih GABAA-receptora koji sadrže $\alpha 1$ podjedinicu. Promatranjem promjena u ponašanju kod knock-out miševa se onda može posredno izvesti zaključak o funkciji $\alpha 1$ podjedinice. Međutim, ovaj se pristup pokazao prejednostavnim i ne odražava fiziološke uvjete jer stotine se gena različitim načinima prilagođavaju nedostatku pojedine podjedinice i preuzimaju njenu funkciju. Puno

sofisticiraniji pristup istraživanju uloge pojedinih izoformi uključuje uvođenje točkastih mutacija na vezno mjesto između $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ili $\alpha 5$ i γ podjedinice za koje se inače vežu benzodiazepini.

Tako se došlo do uvida da $\alpha 1$ podjedinica posreduje sedaciju, dok $\alpha 2$ i $\alpha 3$ podjedinice imaju ulogu u postizanju anksiolitičkog učinka. Receptori koji sadrže $\alpha 5$ podjedinicu sudjeluju u stvaranju temporalne i prostorne memorije, dok $\alpha 2$, $\alpha 3$ i $\alpha 5$ odgovorne za relaksaciju mišića. Međutim, postoji nekoliko lijekova koji opovrgavaju izvedene zaključke o ulogama pojedinih podjedinica. Tako primjerice pirazolopirimidin, koji se specifično veže za receptore koji sadrže $\alpha 1$ podjedinicu i koji bi stoga trebao ispoljavati sedativni učinak, je u biheviornalnim studijama pokazao nesedativno anksiolitičko djelovanje. Iz navedenog se može zaključiti da, iako laboratorijske metode svakim danom postaju sve naprednije i preciznije, nije uvijek moguće zaključke dobivene eksperimentima primijeniti i dovesti u korelaciju s fiziološkim procesima (Sigel i Steinmann, 2012).



Slika 4. Fiziološka uloga pojedinih podjedinica GABA_A-receptora u kontekstu farmakoloških utjecaja lijekova (preuzeto i prilagođeno prema www.cell.com)

1.4.2. GABAB-receptor

Za razliku od ionotropnih GABA_A-receptora koji u svom sastavu imaju ionski kanal, metabotropni GABAB-receptor posredovanjem drugog glasnika djeluje na ionski kanal udaljen od samog receptora (Purves i sur., 2001).

Struktura

GABAB-receptor je heterodimer sastavljen od dviju podjedinica, GABAB₁ i GABAB₂, od kojih obje sadrže sedam transmembranskih domena. Izvanstanični dio GABAB₁ domene sadrži vezno mjesto za GABA-u, dok je unutarstanični dio GABAB₂ domene zadužen za vezanje s G-proteinom.

Događaji nakon aktivacije GABAB-receptora

Vezanje GABA-e za GABAB₁ domenu aktivira G-protein vezan za GABAB₂ domenu. Aktivacija trimernog G-proteina potiče njegovu disocijaciju na α -podjedinicu i na $\beta\gamma$ -dimer. α -podjedinica inhibira aktivnost adenilat-ciklaze, snizujući tako razinu cAMP-a, dok $\beta\gamma$ -dimer aktivira K⁺ kanale i inhibira Ca²⁺ kanale. Značenje snižene razine cAMP-a još nije u potpunosti razjašnjen, ali je pokazano da pridonosi smanjenom otpuštanju neurotransmitora.

Najvažniji učinci GABAB-receptora su posredovani $\beta\gamma$ -dimerom. Inhibicija Ca²⁺ kanala se prevenstveno očituje na presinaptičkim neuronima. Dolazak vala depolarizacije do živčanih okončina potiče otvaranja kalcijevih kanala i njegov utok u presinaptički zavšetak. Povećanje koncentracije kalcija potiče fuziju sinaptičkih mjehurića s membranom neurona posljedično dovodeći do oslobađanja neurotransmitora u sinaptičku membranu. Stoga će blokiranje Ca²⁺ kanala $\beta\gamma$ -dimerom za posljedicu imati smanjeno otpuštanje neurotransmitora.

Aktivacija K⁺ kanala se primarno događa na postsinaptičkoj membrani. Otvaranje kanala potiče difuziju kalija u izvanstanični prostor. Izlaskom pozitivno nabijenog kalija, citoplazma postaje negativnija pa membrana postaje hiperpolarizirana, a neuron zbog toga manje podražljiv (Benke i sur., 2012).

Baklofen

Baklofen, strukturni analog GABA-e, djeluje kao agonist GABAB-receptora. Indiciran je za liječenje mišičnih spazama (Maher, 2013). Pokazao je i potencijal u smanjenju teških simptoma sindroma alkoholnog ustezanja u osoba s alkoholizmom (www.cochrane.org).

1.4.3. GABAC-receptor

U usporedbi s GABAA-receptorima, aktivacija GABAC-receptora GABA-om rezultira njezinim potentnijim, ali i odgođenijim učinkom (Maher, 2013). Drugim riječima, GABAC-receptori pokazuju veću osjetljivost prema endogenom ligandu pa će ih i manje koncentracije GABA-e moći aktivirati. Vezanje GABA-e će rezultirati sporijim otvaranjem kloridnog kanala u usporedbi s GABAA-receptorima, ali i njihovom dužom otvorenošću. GABAC-receptori također pokazuju i drukčiji farmakološki profil. Neosjetljivi su na djelovanje modulatora GABAA-receptora kao što su benzodiazepini i barbiturati, njihova aktivnost neće biti suprimirana vezanjem GABAA antagonista bikukulina, a vezanje agonista GABAB-receptora baklofena neće uzrokovati njihovu aktivaciju (Enz, 2001).

Struktura

GABAC-receptor je pentamerne građe sastavljen od ρ -podjedinica koje pokazuju dominantnu zastupljenost u bipolarnim stanicama retine. Do danas su klonirane tri vrste ovih podjedinica nazvane ρ_1 , ρ_2 i ρ_3 . Smatra se da su one jedinstvene samo za GABAC-receptore (Maher, 2013).

Istraživanja su pokazala da heterologna ekspresija ρ -podjedinica rezultira formiranjem GABA receptora čija su svojstva gotovo identična onima nativnih GABAC-receptora. Metodama *in situ* hibridizacije pokazano je da su ρ podjedinice eksprimirane u istim onim stanicama koje sadrže GABAC-receptore, odnosno u bipolarnim stanicama retine (Enz, 2001).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kao dominantni inhibicijski neurotransmitor u središnjem živčanom sustavu, GABA kontrolira aktivnost glavnih ekscitacijskih neurotransmitorskih sustava s kojima stupa u sinaptičke kontakte osiguravajući tako neurokemijsku ravnotežu između ekscitacije i inhibicije.

Promjene u GABA-ergičkoj transmisiji su u pozadini nastanka brojnih psihijatrijskih i neuroloških oboljenja kao što su anksioznost, poremećaji raspoloženja, nesanica, epilepsija i degenerativne bolesti mozga. Stoga niti ne čudi postojanje široke palete lijekova koji, djelujući na metabolizam GABA-e, transport u sinapsama ili djelovanje preko receptora, moduliraju aktivnost ovog sustava uspostavljajući tako ponovnu ravnotežu između ekscitacije i inhibicije u SŽS-u.

Cilj ovog rada je opisati najvažnije sastavnice GABA-ergične sinapse te prikazati farmakološke značajke najvažnijih lijekova s djelovanjem na GABA sustav.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura koja uključuje udžbenike iz farmakologije, fiziologije, farmakognozije i ostale relevantne priručnike i knjige iz područja farmacije i medicine. Pretraživane su i bibliografske baze poput Pubmeda prema ključnim riječima i njihovim kombinacijama: *GABA, GABA receptors, pharmacology, depolarization, anxiolytics, benzodiazepines, barbiturates, Z-drugs, toxicity, safety, anesthetics, anticonvulsants, ethanol, brexanolone.*

Pregledavane su i mrežne stranice različitih organizacija i regulatornih agencija za lijekove, poput stranica Američke agencije za hranu i lijekove, Europske agencije za lijekove i Agencije za lijekove i medicinske proizvode RH.

4. REZULTATI RASPRAVA

Lijekovi koji djeluju na središnji GABA sustav našli su svoje mjesto u terapiji različitih anksioznih stanja, za sedaciju, terapiju konvulzija i mišićnih spazama, a najveći broj molekula usmjeren je na sam GABAA-receptor, glavni receptor preko kojeg GABA ostvaruje inhibicijsko djelovanje u mozgu čovjeka.

Iako se koncentracija GABA-e može mijenjati korištenjem lijekova s mehanizmima djelovanja usmjerenim ka njenoj sintezi, otpuštanju, transportu i metabolizmu, mali broj lijekova na tržištu djeluje na neki od spomenutih načina (što će biti prikazano u tekstu koji slijedi) (Tablica 1).

Glavni dio ovoga rada će se stoga prvenstveno fokusirati na lijekove koji moduliraju GABAA-receptorski kompleks kao što su benzodiazepini, barbiturati, intravenski i inhalacijski anestetici i etanol.

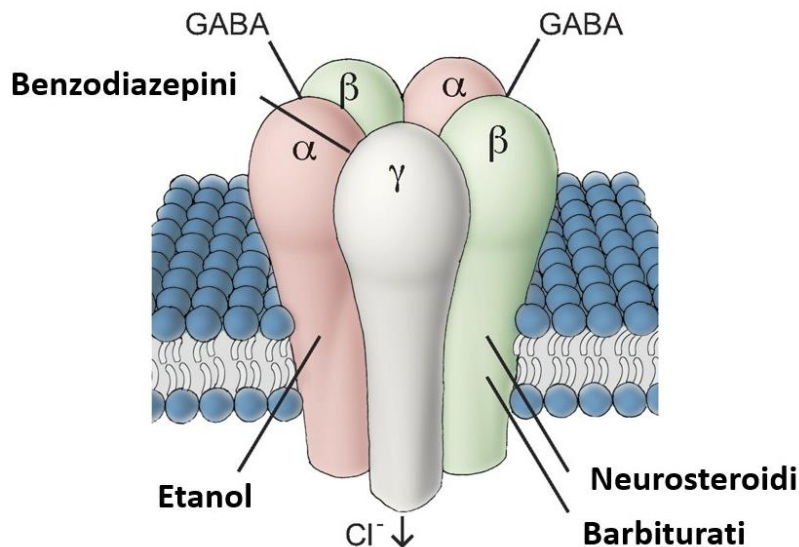
Tablica 1. Prikaz najvažnijih lijekova s djelovanjem na GABA sustav, njihovog mehanizma djelovanja i učinka (basicmedicalkey.com)

LIJEKOVI	MEHANIZAM DJELOVANJA	UČINAK
Sinteza GABA-e		
Izoniazid	Inhibicija piridoksal-kinaze (↓ aktivnog oblika vitamina B6)	Konvulziv u visokim dozama
Otpuštanje GABA-e		
Tetanus toksin	Inhibicija otpuštanja GABA-e i glicina	Konvulziv
Metabolizam GABA-e		
Vigabatrin	Inhibicija GABA-transaminaze	Antikonvulziv
Transport GABA-e		
Tiagabin	Inhibicija GAT-1	Antikonvulziv
Agonizam GABAA-receptora		
Muscimol	Agonizam GABAA-receptora	Halucinogen
Gaboksodol	Pacijalni agonizam GABAA-receptora	Antikonvulziv
Progabid	Agonizam GABAA-receptora	Antikonvulziv
Antagonizam GABAA-receptora		
Bikukulin	Kompetitivni antagonizam GABAA-receptora	Konvulziv

Gabazin	Kompetitivni antagonizam GABA _A -receptora	Konvulziv
Pikrotoksin	Nekompetitivni antagonizam GABA _A -receptora	Konvulziv
Modulacija GABA_A-receptora		
Benzodiazepini	Pozitivna alosterička modulacija GABA _A -receptora	Anksiolitici, sedativi, hipnotici, miorelaksansi, antikonvulzivi
Barbiturati	Pozitivna alosterička modulacija GABA _A -receptora, agonisti pri višim dozama	Antikonvulzivi, opći anestetici
Neurosteroidi	Pozitivna alosterička modulacija GABA _A -receptora	Sedativi, antiepileptici, liječenje postporođajne depresije
Agonizam GABA_B-receptora		
Baklofen	Agonizam GABA _B -receptora	Miorelaksans

4.1. LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA GABA_A-RECEPTOR

Kao što je bilo navedeno u uvodnom dijelu, GABA_A-receptor je oligomer sastavljen od pet podjedinica, koje pripadaju jednoj od sedam podskupina: α , β , γ , δ , ϵ , π i θ . Svaka od tih podjedinica postoji u više izoformi. Iznimno heterogeni karakter GABA_A-receptora proizlazi iz činjenice da se različite izoforme podjedinica mogu povezivati na različite načine u pentamere tvoreći molekularno različite oblike receptore. Iako svaka kombinacija tih podjedinica je potencijalna meta lijekova, u terapijskom smislu najvažniji je GABA_A-receptor sastavljen od α_1 , β_2 i γ_2 podjedinica, u omjeru $2\alpha-2\beta-1\gamma$, zbog njegove najveće zastupljenosti u odraslom mozgu. U toj izoformi postoje dva vezna mjesta za GABA-u na dodirnoj plohi između α i β podjedinice (Slika 5), dok se vezno mjesto lijekova iz skupine benzodiazepina nalazi između α i γ podjedinice (Olsen i Sieghart, 2009). Točno vezno mjesto barbiturata, općih anestetika i alkohola još nije u potpunosti definirano.



Slika 5. Mjesto vezanja različitih liganada na GABA_A-receptoru (preuzeto i prilagođeno prema <http://flipper.diff.org>)

Prije opisa farmakokinetičkih i farmakodinamičkih učinaka pojedinih lijekova koji djeluju na GABA_A-receptore, potrebno je definirati pojmove agonizma, antagonizma i alosteričke modulacije.

Agonisti su lijekovi koji se vežu za receptor i proizvode funkcionalni odgovor oponašajući signalizacijske mehanizme endogenih liganada. Primarni agonisti se vežu za isto mjesto na receptoru kao i endogena molekula, dok alosterički ligandi proizvode biološki učinak vežući se na mjesto u strukturi različito od primarnog. Primarni agonisti mogu biti pravi, parcijalni i inverzni. Pravi agonist vezanjem za primarno vezno mjesto postiže maksimalan učinak, dok parcijalni agonist vezanjem za primarno mjesto nikad ne može u potpunosti aktivirati receptore, već samo djelomično. Inverzni agonisti poništavaju konstitutivnu aktivnost receptora. Konstitutivna aktivnost podrazumijeva protok kloridnih iona kroz kanal i bez prisutnosti endogenog liganda GABA-e. Na taj način inverzni agonisti ostvaruju učinak suprotan učinku agonista.

Antagonisti vezanjem za receptor onemogućavaju vezanje agonista, sprječavajući tako biološki odgovor. Kompetitivni antagonist se natječe s agonistom za vezanje na primarno vezno mjesto

pa se njegov učinak može poništiti visokom dozom agonista. Stoga je njihov učinak na receptore reverzibilan. Nekompetitivni antagonisti ireverzibilno blokiraju receptor jer se na receptoru vežu za mjesto različito od mjesta vezanja agonista pa povećanje doze agonista ne može nadvladati njihov učinak (Mujagić Z i Mujagić H, 2012; Bach-Rojecky i sur., 2013).

4.1.1. Benzodiazepini

Benzodiazepini svoj status jednih od najpropisivanijih lijekova mogu zahvaliti primjenjivosti u širokom spektru indikacija: od anksioznosti, nesanice, mišićnih spazama pa sve do epilepsije i sindroma alkoholnog ustezanja. Koriste se i kao intravenski anestetici.

Usprkos njihovoj širokoj kliničkoj uporabi, najčešća indikacija za propisivanje benzodiazepina su i dalje anksiozni poremećaji (Mimica i sur., 2002). Zbog hipnotskog učinka, također je raširena i njihova primjena u liječenju poremećaja spavanja.

Pritom je bitno naglasiti da se često između pojmova anksiolitika, sedativa i hipnotika neopravdano stavlja znak jednakosti. Anksiolitici su lijekovi primarno namijenjeni liječenju anksioznosti, odnosno ublažavanju najčešćih simptoma anksioznog poremećaja. Hipnotici su lijekovi koji se primjenjuju za liječenje nesanice. U nižim dozama smanjuju aktivnost SŽS-a djelujući sedativno, dok u višim dozama uvode u san. Nerijetko se događa da se mehanizmi djelovanja ovih triju skupina lijekova preklapaju. Tako benzodiazepin diazepam, primarno indiciran za ublažavanje simptoma anksioznosti, ispoljava hipnotski učinak pri višim dozama pa je stoga opravdana njegova primjena u liječenju akutne nesanice. S druge strane, benzodiazepini midazolam, nitrazepam i flurazepam se koriste isključivo kao hipnotici zbog male razlike u anksiolitičkoj i sedativnoj dozi.

4.1.1.1. Mehanizam djelovanja benzodiazepina

Benzodiazepini potenciraju inhibitorni učinak GABA-e djelujući kao pozitivni alosterički modulatori, a da pritom ne aktiviraju samostalno GABAA-receptore (Trevor i Way, 2011). Pozitivni alosterički modulatori ispoljavaju svoj učinak samo u prisutnosti endogenog liganda vežući se za alosteričko mjesto, odnosno djeluju samo kad je GABA istovremeno vezana za

svoje primarno mjesto na receptorskom kompleksu (Hall, 2000). U tom slučaju, benzodiazepini vezivanjem za “benzodiazepinski” džep između α (α_1 , α_2 , α_3 ili α_5) i γ podjedinice izazivaju konformacijsku promjenu receptora. Ta promjena konformacije uzrokuje povećanje afiniteta GABA-veznog mjesta za GABA-u pa se ona počinje češće vezati za receptor što rezultira učestalijim otvaranjem kloridnog kanala i utokom klorida u stanicu, što rezultira većom hiperpolarizacijom stanice i njezinom težom podražljivošću (Crnković, 2017; Oruč i sur., 2007).

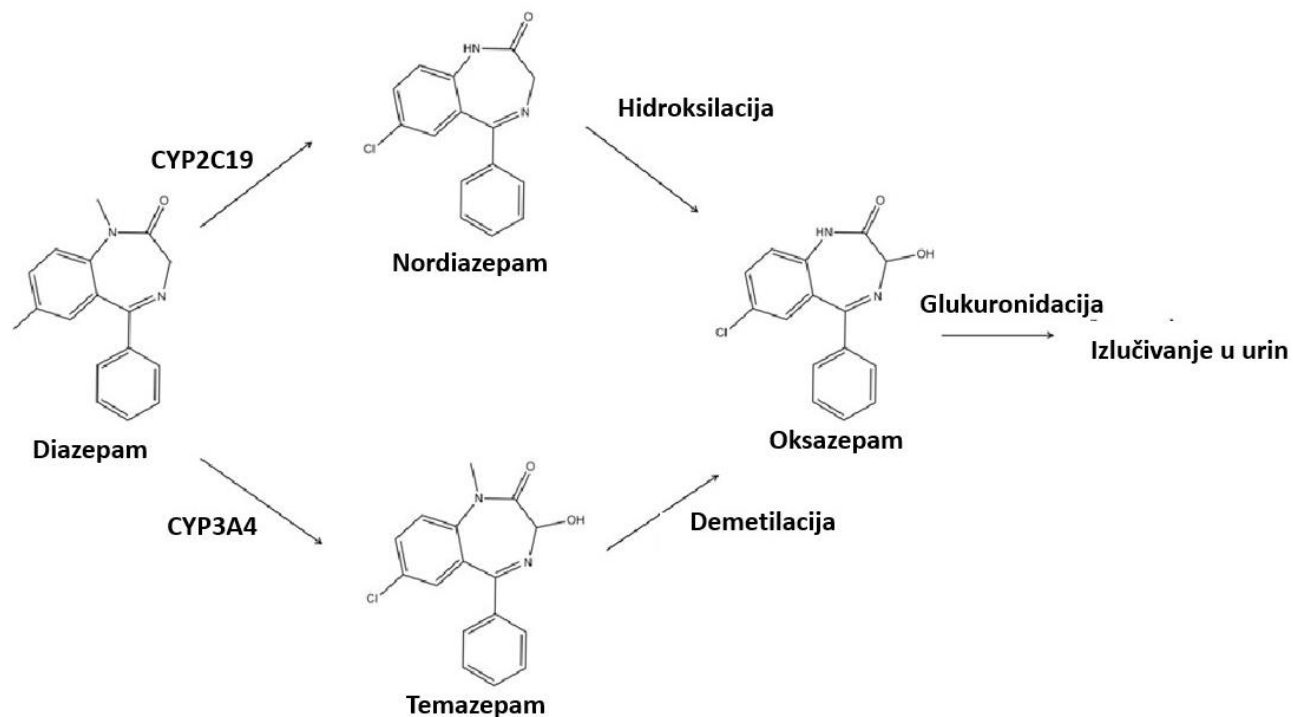
4.1.1.2. Farmakokinetička svojstva benzodiazepina

Benzodiazepini, kao vrlo lipofilni lijekovi, se dobro apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primjene. S druge strane, intramuskularna primjena je za većinu benzodiazepina nepredvidiva. Izuzetak su lorazepam i midazolam koji se brzo i u potpunosti apsorbiraju nakon intramuskularne aplikacije. Lipofilnost uvelike utječe na stupanj apsorpcije. Tako najlipofilniji od njih, diazepam, ima najbrži nastup djelovanja zbog brzog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, ali i brzo slabljenje djelovanja zbog redistribucije u masno tkivo, zbog čega imaju velike volumene distribucije. Lorazepamu, manje lipofilnom benzodiazepinu, treba dulje vremena da bi počeo djelovati, ali zato pokazuje stabilnije i dugotrajnije plazmatske koncentracije (Griffin i sur., 2013).

S obzirom na poluvrijeme eliminacije iz plazme, benzodiazepini se dijele na one s kratkim, srednje dugim i dugim $t_{1/2}$. Lijekovi s dugim poluvremenom eliminacije se duže zadržavaju u organizmu, a ukoliko se metaboliziraju u aktivne metabolite, njihov se farmakološki učinak produljuje kao primjerice u slučaju diazepam.

Iako je za pretpostaviti da velika vezanost za proteine plazme (70-99%) ujedno predstavlja i velik potencijal za interakciju s drugim lijekovima zbog moguće kompeticije i istiskivanja s veznih mjesta na albuminima, to nema klinički značajnog utjecaja. Benzodiazepini su lijekovi velike terapijske širine što znači da je velika razlika između doze koja ima terapijski učinak i doze kod koje se pojavljuju znakovi toksičnosti.

Duljina trajanja učinka benzodiazepina ovisi uvelike i o njihovom metabolizmu, a on pak ovisi o strukturi. Najveći utjecaj na različit metabolizam pojedinih benzodiazepina imaju supstituenti na N-1 i C-3 položaju. To se najbolje može vidjeti na primjeru diazepam i oksazepam (Slika 6).



Slika 6 . Metabolizam diazepama i njegovih metabolita (preuzeto i prilagođeno prema Luk i Atayee, 2014.)

Diazepam je supstituiran na N-1 položaju, a na C-3 nema supstituenta. Za razliku od diazepama, oksazepam ima OH-skupinu vezanu za C-3, a N-1 položaj je nesupstituiran. OH-skupina oksazepama odmah podliježe konjugaciji s aktivnom glukuronskom kiselinom što uzrokuje inaktivaciju lijeka i izlučivanje iz tijela u obliku konjugata. Zbog toga jer odmah podliježe glukuronidaciji, oksazepam ima kraće $t_{1/2}$. Sličnom metabolizmu podliježe i lorazepam.

Diazepam, s druge strane, nema OH-skupinu na C-3 položaju pa se može hidroksilirati u 3-OH-diazepam, aktivni metabolit diazepama koji se naziva i temazepam. Zbog supstitucije na N-1 položaju, diazepam se može i dealkilirati pri čemu nastaje N-desmetildiazepam, aktivni metabolit poznat i pod nazivom nordiazepam. Nastali aktivni metaboliti se dalje metaboliziraju u oksazepam i konjugiraju s glukuronskom kiselinom. Dakle, upravo ti supstituenti određuju hoće li se lijek odmah konjugirati i izlučiti iz organizma (lijekovi kraćeg $t_{1/2}$) ili će podlijeći sporijem

oksidativnom metabolizmu uz stvaranje aktivnih metabolita (lijeikovi dužeg $t_{1/2}$). Bitno je naglasiti da na duljinu trajanja učinka pojedinih benzodiazepina puno veći utjecaj ima $t_{1/2}$ aktivnih metabolita od $t_{1/2}$ ishodišne molekule. Time se može objasniti činjenica da samo oni benzodiazepini s aktivnim metabolitima (diazepam, flurazepam) spadaju u dugodjelujuće benzodiazepine. Osim utjecaja na duljinu trajanja, postojanje aktivnih metabolita ima i veliki utjecaj i na rizik od nuspojava. Tako se aktivni metaboliti mogu nakupiti u organizmu kod primjene ponovljenih doza i uzrokovati npr. prekomjernu pospanost (Trevor i Way, 2011). Zbog toga neki pacijenti, nenaviknuti na njihovu primjenu, mogu osjećati posljedice uzimanja dugodjelujućih benzodiazepina čak i nakon 3-4 dana. Ovo je posebice problem kod osoba s oštećenom funkcijom jetre i starije populacije pa se stoga primjena benzodiazepina s aktivnim metabolitima treba pažljivo razmotriti upravo kod ovih skupina pacijenata (www.drugs.com; Griffin i sur., 2013). Upravo je oksazepam anksiolitik izbora kod starijih osoba. S jedne strane, starija populacija uzima najviše lijekova pa je vjerojatnost interakcija lijekova koji dijele iste metaboličke putove velika, a s druge strane, starenjem se smanjuje aktivnost mikrosomalnih enzima (CYPP450 porodica) i općenito funkcionalnost jetre. Stoga se logički nameće primjena oksazepama kao lijeka izbora jer on u svojoj biotransformaciji zaobilazi reakcije prve faze pa na toj razini nema potencijala za interakciju s drugim lijekovima. Također, njegova biotransformacija neće biti kompromitirana ni kod jetrenih oboljenja.

Tablica 2. Farmakokinetičke značajke najčešće propisivanih benzodiazepina (preuzeto i prilagođeno prema Mimica i sur., 2002)

Lijek	Aktivni metaboliti	Prosječno vrijeme poluživota ($t_{1/2}$ lijek+ $t_{1/2}$ metabolit)	Dužina djelovanja	Brzina djelovanja
Alprazolam	da	12	srednje	srednje
Bromazepam	da	17	srednje	brzo
Diazepam	da	100	dugo	brzo
Lorazepam	ne	15	srednje	srednje
Oksazepam	ne	10-20	srednje	polako
Medazepam	da	8	kratko	brzo
Midazolam	da	2,5	kratko	brzo
Nitrazepam	ne	15	srednje	brzo
Flurazepam	da	100	dugo	brzo

4.1.1.3. Indikacije za primjenu benzodiazepina

Anksiozni poremećaji

Strah je normalna emocija koju doživljavamo u potencijalno ugrožavajućim situacijama. Kao takav, ima evolucijsku ulogu jer poticanjem lučenja hormona stresa, kortizola, adrenalina i noradrenalina, priprema tijelo za “fight or flight” situaciju, odnosno povećava budnost našeg tijela i spremnost za obranu i reakciju. Uklanjanjem vanjskog uzroka opasnosti, nestaje i osjećaj straha. Za razliku od straha koji se javlja kao posljedica stvarne, realne prijetnje, anksioznost nije vezana za stvarnu prijetnju (objekt, osobu i sl.) već se javlja kao posljedica predviđanja moguće opasnosti i prijetnje te je karakterizirana iracionalnim strahom i tjeskobom koje značajno onemogućavaju normalno funkcioniranje osobe (Vulić-Prtorić, 2002). Ukoliko osoba osjeća pretjeranu i stalno prisutnu brigu i strah nevezane uz neki vanjski uzrok dulje od 6 mjeseci, moguće je da pati od generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP-a). U spektar anksioznih poremećaja spadaju i fobije i panični poremećaj. Za razliku od GAP-a kod kojeg osoba osjeća neodređen strah koji nema jasno definiran uzrok, fobije su vezane uz specifičan objekt ili situaciju koje oboljela osoba svim silama nastoji izbjeći (Wenar, 2003).

Lijekovi izbora u liječenju anksioznih poremećaja kroničnog trajanja su antidepresivi, dok su benzodiazepini uglavnom adjuvantna terapija koja se koristi na početku liječenja. Razlog tomu je činjenica da se terapija treba primjenjivati godinama, a benzodiazepini zbog potencijala razvoja tolerancije i ovisnosti nisu prikladni za dugotrajno liječenje. Stoga se preporučuje primjena što niže doze benzodiazepina kroz 2-6 tjedana i to samo kao pomoćna terapija antidepresivima u akutnoj fazi liječenja. Nakon nastupa učinka antidepresiva, dozu benzodiazepina je potrebno postupno smanjivati kako bi se izbjegao razvoj sindroma ustezanja (www.drugs.com). Najčešće korišteni benzodiazepini u liječenju anksioznih poremećaja su alprazolam (Helex[®], Xanax[®], Misar[®]), bromazepam (Lexaurin[®], Lekotam[®]), lorazepam (Lorsilan[®]), oksazepam (Praxiten[®], Oksazepam[®]), diazepam (Normabel[®], Apaurin[®], Diazepam[®]) i medazepam (Ansilan[®]).

Glavna prednost benzodiazepinskih anksiolitika je njihovo brzo djelovanje koje se može zamijetiti već i nakon prvog uzimanja. Nadalje, obično se jako dobro podnose zbog povoljnog

profila nuspojava i relativne netoksičnosti. Uzeti čak i u prekomjernoj dozi, rijetko će dovesti do letalnog ishoda, osim ako se ne primijene s drugim jakim depresorima SŽS-a, npr. alkoholom (Mimica i sur., 2007).

Najčešće primijećene nuspojave benzodiazepinske terapije su zamućenje vida, vrtoglavica, pospanost, poremećaj koordinacije i usporenje psihomotornih reakcija. Kao nuspojave su prijavljene i otežano disanje i hipotenzija nakon intravenske primjene (Archer i sur., 2016). Njihova primjena može uzrokovati smetnje pamćenja pa čak i dovesti do razvoja anterogradne amnezije koja je karakterizirana nemogućnošću pamćenja novih informacija. Pritom nemaju utjecaja na informacije pohranjene prije primjene benzodiazepina. Njihov depresorni učinak na SŽS je povezan s povećanim rizikom od pada kod starije populacije (Uzun i sur., 2010) zbog čega spadaju u skupinu potencijalno neprikladnih lijekova kod pacijenata starije životne dobi.

Usljed ponavljane primjene dovode do razvoja tolerancije. Tolerancija podrazumijeva slabljenje terapijskog djelovanja uslijed kontinuiranog korištenja što onda kao potrebu nameće nužnost povećanja doze kako bi se postigao isti terapijski učinak. Zbog toga je bitno da se nakon 2-6 tjedana kontinuirane primjene benzodiazepini počnu postupno ukidati iz terapije i to tako da se svaki tjedan doza smanji za 10-25%. Postupno smanjenje doze je nužno jer bi se u protivnom, naglim sniženjem doze ili potpunim prestankom uzimanja lijeka, javili simptomi ustezanja. Međutim, čak ni postupno smanjenje doze nije garancija izbjegavanja pojave neugodnih simptoma pa je tako zabilježena i česta pojava povratnog (“rebound”) učinka. Kod rebounda se javljaju simptomi čak i u intenzivnijem obliku nego kod izvorne bolesti, npr. povrat anksioznosti, nesanice ili nemira. Simptomi ustezanja nisu isti kao i simptomi originalne bolesti i nastaju kao posljedica naglog smanjenja doze ili potpunog prestanka uzimanja lijeka. Oni mogu biti fizičke (bolovi u mišićima, mučnina, glavobolja) i psihičke prirode (depersonalizacija, derealizacija, disforija) (Mimica i sur., 2007). Velik utjecaj na težinu i trajanja rebound simptoma i simptoma ustezanja ima poluvrijeme eliminacije benzodiazepina, pri čemu kratkodjelujući benzodiazepini imaju veći rizik da dovedu do i uzrokuju intenzivnije simptome ustezanja od dugodjelujućih (Baldwin i sur., 2013). Stoga je preporuka da se kod “skidanja” osoba ovisnih o kratkodjelujućim benzodiazepinima oni zamijene dugodjelujućim kako bi se spriječila, ili barem

smanjila, pojava simptoma ustezanja. Iz istog razloga je bitno iz terapije ne ukidati dugodjelujuće benzodiazepine i umjesto njih uvoditi kratkodjelujuće.

Poremećaji spavanja

Izbor benzodiazepina za liječenje nesаницe ovisi o tipu nesаницe, a kod samog odabira od presudne je važnosti poluvrijeme eliminacije lijeka. Nesаницa se može podijeliti na nekoliko vrsta-inicijalnu, tranzitornu i terminalnu.

Incijalna nesаницa je karakterizirana poteškoćama usnivanja. Osoba koja pati od tranzitorne nesаницe se učestalo budi tijekom noći, odnosno ima problema s održavanjem sna, dok osobe koje se prerano bude imaju dijagnozu terminalne nesаницe. Tako će hipnotik izbora kod osoba koje imaju teškoće usnivanja biti benzodiazepin brzog nastupa učinka i kratkog djelovanja, npr. midazolam. Prestankom njegovog djelovanja je moguće javljanje povratne nesаницe u drugoj polovici noći pa se on neće koristiti kod osoba koje se često bude. U tom će se slučaju primijeniti benzodiazepin srednje dugog djelovanja, npr. nitrazepam, dok će primjena dugodjelujućeg benzodiazepina, npr. flurazepam, biti opravdana kod terminalne nesаницe (Mimica i sur., 2002). Navedeni midazolam, nitrazepam i flurazepam su jedini benzodiazepini koji se ne koriste kao anksiolitici već isključivo kao hipnotici. Razlog tomu je činjenica da su male razlike u dozi koja uzrokuje anksiolizu i doze koja sedira. Liječenje nesаницe benzodiazepinima treba biti kratkotrajno, 2-3 tjedna, zbog razvoja “rebound” ili povratne nesаницe. Upravo je ova indikacija benzodiazepina, akutno liječenje nesаницe, jedan od čestih razloga razvoja ovisnosti uslijed njihove neracionalne primjene, često bez kontrole i nadzora zdravstvenih djelatnika.

Svjesna sedacija i anestezija

Svjesna sedacija je vrlo učinkovita i sigurna metoda anksiolize i sedacije pacijenata tijekom invazivnih zahvata. Benzodiazepini korišteni za ovu svrhu su intravenski primijenjeni diazepam ili midazolam. Iako se ovim postupkom uzrokuju depresiju SŽS-a, pacijent ne gubi svijest kao kod opće anestezije. Može samostalno disati i ima očuvane reflekse, ali ima smanjene fiziološke

odgovore na stres. To znači da ne osjeća nelagodu, strah ili tjeskobu, no gubi pojam o vremenu. Drugim riječima, anterogradna amnezija, inače neželjeni učinak primjene benzodiazepina, je ovdje iskorištena za povećanje suradljivosti pacijenata. Tako se neki pacijenti, nakon prestanka djelovanja sedacije, ne sjećaju kliničkog postupka, što je posebice od koristi kod neugodnih procedura kao što je kolonoskopija. Svjesna sedacija se primjenjuje kod većih i težih zahvata dužih od 20 minuta, naročito u oralnoj kirurgiji i kod izvođenja biopsija (www.drugs.com). No, sposobnost benzodiazepina da izazovu amneziju se često i zloupotrebljava. Tako je u praksi često viđena upotreba flunitrazepama kao droge za silovanje zbog dezinhibijskog učinka i izazivanja još jače anterogradne amnezije.

Benzodiazepini se također koriste i kao preanestetička medikacija kako bi se kod osoba smanjio stres prije operacijskog zahvata (Butković i sur., 2006).

Epileptični napadaji

Intravenska ili rektalna primjena benzodiazepina je terapija izbora kod status epilepticusa karakteriziranog električnim izbijanjima duljim od 30 minuta. Intravensko primijenjeni lorazepam je najčešće prva linija liječenja. Ukoliko je onemogućena intravenska administracija, moguća je i rektalna primjena diazepam, a u praksi je česta i primjena midazolama oralnim ili intramuskularnim putem (www.drugs.com).

Za dugotrajnu kontrolu i prevenciju napadaja se najčešće koristi klonazepam. Međutim, zbog razvoja tolerancije kod velikog broja pacijenata, veliki broj kliničara upozorava da benzodiazepini dugoročno ne bi smjeli biti prva linija prevencije epileptičnih napadaja, već bi se prednost trebala dati “tradicionalnijim” antiepilepticima kao što su fenitoin, valproična kiselina, topiram, karbamazepin i drugi.

Relaksacija mišića

Benzodiazepini se mogu kratkoročno koristiti za smanjenje tonusa skeletnih mišića. Obično se koriste za opuštanje bolnih spazama skeletnih mišića, kao što su bolovi u donjem dijelu leđa, a

učinak postižu djelovanjem na razini motoneurona u ventralom rogu kralježnične moždine (www.drugs.com).

4.1.1.4. Predoziranje benzodiazepinima

Zbog povoljnijeg sigurnosnog profila, pojava benzodiazepina šezdesetih godina prošloga stoljeća je potisnula uporabu barbiturata u liječenju anksioznosti i nesanice i osigurala im mjesto na tronu najpropisivanijih lijekova.

Tako će zbog velike terapijske širine predoziranje benzodiazepinima uglavnom rezultirati blagim do umjerenim simptomima kao što su pospanost, zbunjenost, vrtoglavica ili zamućenje vida (drugabuse.com). Međutim, iako rijetko, mogu se javiti i ozbiljniji simptomi kao što su depresija kardiovaskularnog i središnjeg živčanog sustava, što može biti uzrokom smrti. Naravno, ovaj rizik je puno veći ukoliko se benzodiazepini istovremeno kombiniraju s drugim depresorima SŽS-a.

Kod slučajeva predoziranja, terapija je primarno suportivna, a podrazumijeva primjenu endotrahealne intubacije kako bi se osigurala funkcionalnost dišnih putova. Potrebno je i ukloniti želučani sadržaj kako bi se spriječila daljna apsorpcija lijeka. U tom je slučaju indicirana lavaža želuca kao i korištenje aktivnog ugljena. Primjena hemodijalize i hemoperfuzije s ciljem ubrzanja eliminacije lijeka nije opravdana jer su benzodiazepini jako vezani za proteine plazme pa diuretske tehnike neće značajno ubrzati njihovo izlučivanje iz organizma (Gaudreault i sur., 1991).

Iako se u većini slučajeva predoziranja primjenjuju suportivne mjere, moguća je i primjena specifičnog antidota flumazenila. Flumazenil se koristi za potpuno ili djelomično poništavanje središnjih sedacijskih učinaka benzodiazepina kao intravenska infuzija (www.halmed.hr). Djeluje kao kompetitivni antagonist benzodiazepinskog veznog mjesta na GABA_A-receptoru u SŽS-u (Karavokiros i Tsipis, 1990). Ne blokira djelovanje drugih lijekova koji također moduliraju GABA- ergičnu transmisiju pa tako neće imati učinka u slučaju predoziranja barbituratima, alkoholom ili općim anestheticima (www.fda.gov).

Međutim, primjena flumazenila sa sobom nosi i mnoge rizike. Iako može biti koristan u poništavanju sedacije, antagonizam respiracijske depresije je nepredvidljiv. Zbog kratkog

poluvremena eliminacije, moguće je da ne suzbije trajno simptome predoziranja pa se tako sedacija i depresija disanja mogu ponovno javiti prestankom njegovog djelovanja. Zbog toga osoba treba biti pod stalnim nadzorom bar 2 sata nakon primjene flumazenila kako bi se osigurala funkcionalnost dišnog puta u slučaju ponovne depresije respiracije (www.drugs.com). Prijavljeni su i slučajevi nepravilnosti srčanog rada i epileptičnih napadaja odmah po primjeni flumazenila. Može uzrokovati i po život opasne simptome ustezanja ukoliko se primijeni kod pacijenata ovisnih o primjeni benzodiazepina. U tom slučaju, primjena flumazenila može sniziti “konvulzivni prag” i pritom uzrokovati po život opasne napadaje. Primjena benzodiazepina, koji se inače koriste u farmakoterapiji epileptičnih napadaja, bi u tom slučaju bila beskorisna zbog blokade benzodiazepinskog veznog mjesta flumazenilom. Njegova primjena kao antidota je stoga opravdana samo kod pacijenata koji nisu ovisni o benzodiazepinima. Zbog toga se najčešće upotrebljava kod slučajeva nenamjernih otrovanja u pedijatrijskoj populaciji ili kod pojave simptoma toksičnosti nastalih primjenom benzodiazepina tijekom proceduralne anestezije (Kang i Ghassemzadeh, 2019).

4.1.2. Z-lijekovi

Desetljećima su benzodiazepini prednjačili u liječenju nesanice. Međutim, njihov veliki adiktivni potencijal je nagnao znanstvenike na pronalaženje sigurnijih alternativa. To je rezultiralo razvojem Z-lijekova- zolpidema, zaleplona, zopiklona i eszopiklona. Iako strukturno različiti od benzodiazepina, vežu se za “benzodiazepinsko” vezno mjesto pojačavajući tako GABA posredovanu neuronsku inhibiciju. NICE smjernice navode da je njihova primjena opravdana u kratkotrajnom liječenju nesanice koja ne odgovara na nefarmakološke mjere i koja značajno ometa kvalitetu života pacijenta (www.nice.org.uk).

Rana istraživanja su naglašavala superiornost Z-lijekova nad benzodiazepinima u smislu nerazvijanja tolerancije čak i nakon dugotrajne primjene kao i izostanka simptoma ustezanja nakon prekida njihovog uzimanja (Perrault i sur., 1992; www.nice.org.uk). Ali, zbog povećanog broja izvješća o nuspojavama Z-lijekova u proteklih 15-ak godina, regulatorne agencije za lijekove su izdale upozorenja i uvela ograničenja u njihovom propisivanju i potrošnji (Gunja, 2013).

4.1.2.1. Farmakodinamičke značajke Z-lijekova

Benzodiazepini svoj učinak ostvaruju vezanjem na dva tipa GABA_A-receptora, ω_1 (sadrži α_1 podjedinicu) i ω_2 (sadrži α_2 , α_3 ili α_5 podjedinicu). Sedacija i amnezija su posredovane putem α_1 podjedinice, dok se učinci α_2 , α_3 i α_5 podjedinice očituju u anksiolizi i mišićnoj relaksaciji.

Z-lijekovi su dizajnirani tako da se, poput benzodiazepina, vežu za benzodiazepinsko vezno mjesto na receptoru. Međutim, za razliku od benzodiazepina koji djeluju i na ω_1 i na ω_2 receptore, Z-lijekovi neće pokazivati jednak afinitet prema dvama tipovima receptora. Tako je prilikom ispitivanja na rekombinantnim receptorima zolpidem pokazao veliki afinitet prema α_1 podjedinici, 20 puta manji afinitet prema α_2 i α_3 podjedinicama dok uopće nije stupio u interakciju s receptorima koji su sadržavali α_5 podjedinicu (Crestani i sur., 2000). Dakle, ovi lijekovi pokazuju selektivnost vezanja prema ω_1 receptorima. Zbog preferiranog vezanja za α_1 podjedinicu, Z-lijekovi će dominantno imati sedativno-hipnotički učinak, a zbog puno manjeg afiniteta prema α_2 , α_3 i α_5 podjedinicama će imati i znatno slabije anksiolitičko, miorelaksantno i antikvulzivno djelovanje (Haji Seyed Javadi i sur., 2014).

4.1.2.2. Farmakokinetičke značajke Z-lijekova

Zolpidem, zaleplon i zopiklon dijele neke sličnosti u farmakokinetičkim parametrima. Brzo se apsorbiraju nakon oralne primjene i imaju kratko poluvrijeme života. Ove značajke ih čine jako dobrim hipnoticima jer brza apsorpcija osigurava brz nastup djelovanja dok se zbog kratkog $t_{1/2}$ brzo izlučuje iz organizma čime se smanjuje rizik od nuspojava. Međutim, kratko poluvrijeme eliminacije može predstavljati i problem u pacijenata koji, osim otežanog usnivanja, imaju i problem s učestalim buđenjem tijekom noći.

Zolpidem je jako vezan za proteine plazme (90 %), a inaktivira se metabolizmom u jetri i to uglavnom djelovanjem CYP3A4 enzima. Stoga je potrebno smanjiti dozu kod starijih osoba i kod jetrenih bolesnika kao i uzeti u obzir potencijalne interakcije s lijekovima koji su supstrati ili induktori CYP3A4. Godine 2013., FDA je izdala sigurnosno upozorenje u kojem je preporučila smanjenje standardne doze zolpidema zbog nuspojava koje se javljaju tijekom idućeg dana (next-day residual effects), a one uključuju smanjenu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa

strojevima i smanjenje psihomotoričkih funkcija. Jedini je Z-lijek registriran u Hrvatskoj (Sanval[®], Lunata[®], Zolsana[®]) (www.halmed.hr).

Zaleplon ima kratki t_{max} i $t_{1/2}$ zbog čega će najbrže, ali i najkraće djelovati od svih Z-lijekova. Ima najmanju bioraspoloživost zbog ekstenzivnog metabolizma u jetri pa mu doza treba biti smanjena ukoliko se primjenjuje kod osoba s jetrenim oboljenjima. Metaboliziranjem ne nastaju aktivni metaboliti. Zbog toga, ali i zbog kratkog $t_{1/2}$, zaleplon će najmanje od svih Z-lijekova uzrokovati smanjenje psihomotoričkih funkcija idućeg dana.

Zopiklon ima najduže $t_{1/2}$ i stoga i najveći potencijal izazivanja nuspojava. Jedini je Z-lijek kod kojeg je potrebna redukcija doze kod bubrežnih bolesnika (Gunja, 2013; Agravat A, 2018).

4.1.2.3. Prednosti Z-lijekova

Zbog brojnih nedostataka farmakoterapije nesаницe benzodiazepinima, javila se potreba za razvojem lijekova s bržim nastupom djelovanja i kraćim trajanjem hipnotičkog učinka kako bi se smanjila sedacija tijekom idućeg dana.

Ti su lijekovi trebali pokazati i smanjen potencijal zlouporabe i razvoja tolerancije. S tom su namjerom razvijeni Z-lijekovi osamdesetih godina prošloga stoljeća. Iako djeluju na istu metu, benzodiazepini i Z-lijekovi pokazuju razliku u hipnotičkom učinku. Tako su rezultati meta-analize (McCall, 2005; Ramakrishnan i Scheid, 2007. Citirano prema: Agravat A, 2018) koja je uspoređivala učinke zolpidema i benzodiazepina u osoba mlađih od 65 godina pokazali da je primjena zolpidema rezultirala značajno rjeđim buđenjima tijekom noći, kraćim vremenom uspavlivanja kao i boljom kvalitetom sna od temazepamama. Zopiklon je pokazao isti pa čak i superiorniji hipnotički učinak od benzodiazepina.

Osim toga, meta-analiza randomiziranih kontroliranih studija pokazala je i da su nuspojave Z-lijekova rjeđe i manje ozbiljne od nuspojava nastalih primjenom benzodiazepina. Primjerice, terapijske doze Z-lijekova ne uzrokuju toliko kognitivnih smetnji (zbunjenost i gubitak pamćenja) kao benzodiazepini.

Iako i Z-lijekovi i benzodiazepini mogu uzrokovati depresiju disanja, taj rizik je puno manji za Z-lijekove, osim ako se ne primijene istovremeno s alkoholom. Zabilježeni su i slučajevi

povećanja suicidalnosti kod primjene benzodiazepina s alkoholom, što nije primijećeno i kod Z-lijekova (Agravat A, 2018).

4.1.2.4. Nuspojave Z-lijekova

Općenito govoreći, Z-lijekovi se jako dobro podnose. Najčešće zabilježene nuspojave su glavobolja, vrtoglavica i želučane smetnje. Čini se da su nuspojave izraženije u starijoj populaciji pa je preporuka smanjiti dozu lijekova ovoj skupini pacijenata. Godine 2007., FDA je objavila popis 13 lijekova, među kojima su i Z-lijekovi, povezanih s povećanim rizikom od parasomnija, odnosno neobičnih ponašanja koja se javljaju tijekom spavanja. Tako su u pacijenata na terapiji zolpidemom zabilježeni hodanje i vožnja u snu, telefoniranje, pripremanje i jedenje hrane, čega pacijenti nisu bili svjesni nakon buđenja. Zabilježene su i nuspojave vezane uz smanjenje psihomotoričke funkcije dan nakon uzimanja lijeka kao i pojava anterogradne amnezije ili pak “paradoksalnih” reakcija poput unutarnjeg nemira, pogoršanje nesanice, agitacije, agresije i halucinacija (Gunja, 2013).

Iako prvotno razvijani s ciljem prevladavanja nekih od negativnih strana primjene benzodiazepina kao što su razvoj tolerancije, ovisnosti i simptoma ustezanja prilikom prestanka uzimanja, sve ove nuspojave su zabilježene i kod Z-lijekova, iako u manjem postotku i manjeg intenziteta. Simptomi ustezanja podsjećaju na one nastale prekidom uzimanja benzodiazepina: jaka anksioznost i napetost, nesanica, zbunjenost i nemir, a u težim slučajevima i konvulzije i halucinacije. Javljanje prolazne nesanice je povezano s višim dozama zolpidema, dok, čini se, terapijske doze zalepolona i zopiklona ne izazivaju isti fenomen. Zolpidem je pokazao i veći potencijal zlouporabe. Zbog povećane pojavnosti zabilježenih slučajeva razvoja tolerancije i ovisnosti kao i smanjenja mentalne pribranosti tijekom idućeg dana, od 2004. godine su pojačana upozorenja pacijentima o navedenim nuspojavama u informacijama o lijeku (Gunja, 2013). Tako je i Europska agencija za lijekove (EMA) 2014. godine izdala upozorenje s ciljem smanjenja posljedica oštećenja sposobnosti upravljanja vozilima i mentalne pribranosti jutro nakon uzimanja zolpidema u kojem navodi da osoba treba uzeti najnižu djelotvornu dozu zolpidema jednokratno neposredno pred odlazak na spavanje te ne smije uzeti drugu dozu tijekom iste noći. Nadalje, osoba ne smije voziti ili provoditi aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu pripravnost najmanje osam sati od primjene zolpidema, a kako se rizik od narušavanja

sposobnosti upravljanja vozilima povećava istovremenom primjenom s drugim lijekovima koji djeluju na SZS, te tvari se ne smiju uzimati istovremeno sa zolpidemom (www.ema.europa.eu).

4.1.3. Barbiturati

Pojava prvih lijekova benzodiazepinske strukture 60-ih godina 20. stoljeća je potisnula barbiturate u drugi plan. Sve do tada, oni su uživali veliku popularnost prvenstveno zbog primjene u velikom broju različitih indikacija, počevši od liječenja anksioznosti, nesanice i epilepsije pa sve do olakšavanja mišićnih spazama i izazivanja anestezije. Međutim, širi terapijski indeks, manji rizik od ulazaka u interakcije s drugim lijekovima, sporiji razvoj tolerancije i manji potencijal zlouporabe benzodiazepina su njihove prednosti pred barbituratima. Usprkos tomu, barbiturati i danas predstavljaju važnu skupinu lijekova jer i dalje imaju primjenu u kliničkoj praksi kao anestetici i antiepileptici te zbog važne uloge u istraživanjima karakterizacije GABA_A-receptora (Harrison i sur., 1998).

4.1.3.1. Mehanizam djelovanja barbiturata

Barbiturati pri niskim koncentracijama djeluju kao pozitivni alosterički modulatori GABA_A-receptora. Njihovim vezanjem kloridni kanal duže vremena ostaje otvoren što osigurava veliki utok kloridnih iona koji izazivaju hiperpolarizaciju neurona. Pri većim koncentracijama se počinju ponašati poput pravih agonista jer uzrokuju direktno otvaranje kloridnih kanala, neovisno o GABA-i (Tan i sur., 2011).

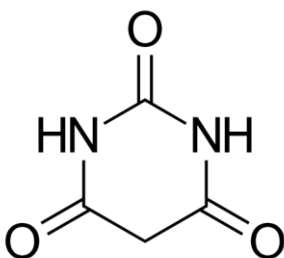
Za razliku od benzodiazepina koji povećavaju učestalost otvaranja kanala bez utjecaja na duljinu njegove otvorenosti, barbiturati produljuju vrijeme tijekom kojeg je kanala otvoren bez utjecaja na frekvenciju njegova otvaranja (Herrington i Arey, 2014).

Kristalografskom analizom GABA_A-receptora, utvrđeno je postojanje “benzodiazepinskog” džepa između α_1 , α_2 , α_3 ili α_5 i γ podjedinice. Benzodiazepini se stoga neće vezati za GABA_A-receptore koji u svom sastavu imaju α_4 ili α_6 podjedinicu. Vezno mjesto barbiturata ne ovisi o α podjedinici. Oni aktiviraju sve GABA_A-receptore. To, ali i činjenica da izazivaju veću

hiperpolarizaciju zbog dulje otvorenosti kanala, objašnjava puno jači depresorni učinak barbiturata na SŽS od benzodiazepina (Oldham i Ciraulo, 2013).

4.1.3.2. Farmakokinetičke značajke barbiturata

Barbiturati su derivati barbiturne kiseline (Slika 7) koja ima jako kiseli karakter pa se, zbog nemogućnosti prolaska kroz krvno-moždanu barijeru, ne može koristiti kao lijek. Uvođenjem supstituenata na položaj C-5 se smanjuje kiselost pa tako supstituirani oblici barbiturne kiseline (barbiturati) imaju mogućnost djelovanja u SŽS-u.



Slika 7. Molekula barbiturne kiseline (preuzeto s www.en.wikipedia.org)

Apsorpcija

Barbiturati se zbog lipofilnog karaktera brzo apsorbiraju s mjesta primjene. Često se pripremaju u obliku natrijeve soli jer ona pokazuje veću brzinu apsorpcije od supstituirane barbituratne kiseline. Nakon oralne primjene učinak nastupa nakon 10-60 minuta.

Distribucija i metabolizam

Hidrofobni karakter C-5 supstituenata određuje lipofilnost barbiturata, a lipofilnost pak određuje stupanj vezanja za proteine plazme (lipofilniji barbiturati su više vezani za proteine plazme) i sposobnost prodiranja u SŽS (lipofilniji barbiturati brže dolaze do SŽS-a).

Tako barbiturate, ovisno o lipofilnosti pa stoga i o stupnju vezanja za proteine plazme, možemo podijeliti u nekoliko grupa:

-barbiturati male lipofilnosti i niskog stupnja vezanja za proteine plazme: fenobarbital

-barbiturati srednje lipofilnosti i umjerenog stupnja vezanja za proteine plazme: amobarbital

butobarbital

-barbiturati velike lipofilnosti i visokog stupnja vezanja za proteine plazme: pentobarbital

sekobarbital

-barbiturati jako velike lipofilnosti i jako visokog stupnja vezanja za protein plazme: tiopental

Barbiturati velike lipofilnosti će brže proći kroz krvno-moždanu barijeru pa će stoga imati i brži nastup djelovanja. Oni će se također i brže redistribuirati u masno tkivo pa će zbog toga imati kraći učinak na SŽS, odnosno kraće djelovanje. Primjerice, tiopental je jako lipofilan pa će, zbog brzog dolaska u SŽS, imati jako brz nastup djelovanja. Međutim, jako velika lipofilnost će biti i razlogom njegove redistribucije u druge dijelove tijela, točnije masno i mišićno tkivo. Ove karakteristike ga čine idealnim anestetikom jer će osoba odmah po primjeni tiopentala početi gubiti svijest zbog brzog dolaska u SŽS i brzog ispoljavanja učinka, a brzo smanjenje njegove koncentracije u SŽS-u zbog redistribucije u druga tkiva će biti razlogom povratkom svijesti osobe već 5-15 minuta nakon jednokratnog injiciranja ovog anestetika. S druge pak strane, mala lipofilnost fenobarbitala će biti uzrokom njegovog sporog nastupa djelovanja (30-60 minuta) i duljim djelovanjem zbog sporije redistribucije u ostala tkiva (10-16 h) pa je i razumljiva njegova primjena u prevenciji epileptičnih napadaja. Može se vidjeti da ovisno o lipofilnosti pojedinog barbiturata ovisi i njegova indikacija (DeRuiter, 2004).

Lipofilniji lijekovi su i više vezani za proteine plazme, a kako se proteini ne mogu glomerularno filtrirati, takvi lijekovi će se sporije eliminirati. Također će se sporije metabolizirati u jetri. S druge pak strane, zbog male lipofilnosti, dio doze fenobarbitala će zaostati u glomerularnom filtratu pa se time može objasniti činjenica zašto se 25% primijenjene doze fenobarbitala nađe nepromijenjena u urinu.

Svi barbiturati, osim fenobarbitala, podliježu hepatičkom metabolizmu koji uključuje oksidaciju C-5 supstituenta, N-dealkilaciju, desulfuraciju na C-2 položaju i razgradnju cikličkog barbiturnog prstena. Oksidacijom, koja predstavlja najvažniji metabolički put, nastaju polarni alkoholi, fenoli, ketoni i karboksilne kiseline koji se mogu ili izlučiti urinom ili se nakon konjugacije s glukuronskom kiselinom izlučuju putem žuči.

Barbiturati mogu stimulirati aktivnost sintetaze δ -aminolevulinske kiseline, enzima odgovornog za proizvodnju porfirina, zbog čega se njihova primjena ne preporučuje kod pacijenata s akutnom porfirijom (Vuyk i sur., 2014).

Eliminacija

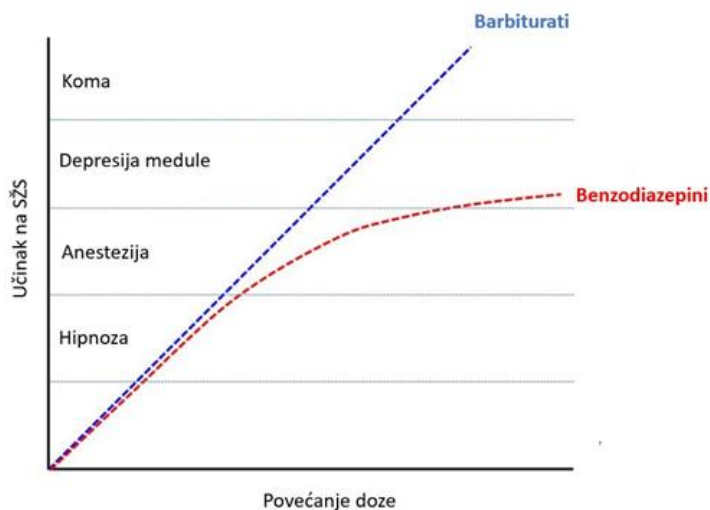
Barbiturati se uglavnom izlučuju glomerularnom filtracijom. Kako su barbiturati slabe kiseline, njihovo se izlučivanje može podesiti promjenom pH urina. Snižanjem pH, raste udio neionizirane frakcije barbiturata pa se oni mogu ponovno reapsorbirati kroz tubularnu membranu natrag u krv. Time se smanjuje njihovo izlučivanje mokraćom. Povećanjem pH se povećava udio ioniziranog oblika lijeka koji onda zbog nabijenosti teže prolazi kroz tubularnu membranu pa se onda i slabije reapsorbira. Zbog toga se povećava njegovo renalno izlučivanje. Time se može objasniti primjena forsirane alkalne diureze kod predoziranja fenobarbitalom. Kao što je već bilo navedeno, dio doze fenobarbitala se nalazi nepromijenjen u urinu pa se zbog toga može primijeniti ova metoda. Alkaliziranjem urina se povećava njegovo izlučivanje (DeRuiter, 2004; Karch, ur., 2007; ukidney.com).

4.1.3.3. Sigurnost primjene

Benzodiazepini su sigurniji lijekovi jer ne postoji linearan odnos primijenjene doze i učinka na SŽS (slika 7).

Zbog toga predoziranje benzodiazepinima rijetko završava smrću. Povećanje doze barbiturata uzrokuje anesteziju, a daljnje povećanje doze izaziva depresiju disanja zbog čega nastupa smrt. Zbog svojeg sedativnog djelovanja, barbiturati su bili razmatrani kao terapija u osoba s traumatskom ozljedom glave. Oticanje mozga, kao posljedica te traume, dovodi do

povećanja intrakranijalnog tlaka. Zbog sedativnog učinka barbiturata, smanjuje se aktivnost mozga i proizvodnja tekućine u mozgu pa dolazi i do opadanja tlaka. Međutim, nisu pronađeni nikakvi dokazuju koji bi išli u prilog tvrdnji da barbiturati smanjuju ukupnu stopu smrtnosti kao posljedica traumatske ozljede mozga (www.cochrane.org).



Slika 8. Razlika u sigurnosti benzodiazepina i barbiturata (preuzeto i prilagođeno prema Katzung i sur., 2011).

4.1.3.4. Primjena barbiturata

Iako je pojava benzodiazepina na tržištu uporabu barbiturata kao sedativa/hipnotika, u kliničkoj praksi se zadržala njihova primjena kao anestetika i antiepileptika kao i sredstva za izvršavanje smrtne kazne (Charney DS i sur., 2001). Tako se kratkodjelujući barbiturati kao tiopental koriste u anesteziji, dugodjelujući barbiturati kao primjerice fenobarbital se koriste u liječenju epileptičnih napadaja. Fenobarbital je i lijek izbora kod fetalnog alkoholnog sindroma. Barbiturati su i sastavni dio “smrtne injekcije”; natrijev tiopental izaziva anesteziju, pankuronij bromid paralizira sve mišiće tijela, a kalijev klorid zaustavlja rad srca (www.emcdda.europa.eu).

4.1.4. Opći anestetici

Opća anestezija je stanje karakterizirano gubitkom svijesti, analgezijom, amnezijom, relaksacijom skeletnih mišića i gubitkom refleksa (White i Trevor, 2009). Lijekovi koji se koriste za izazivanje opće anestezije se nazivaju općim anestheticima. Zbog učinaka koje ostvaruju djelujući kao jaki depresori SŽS-a, smatraju se najopasnijim lijekovima u kliničkoj praksi, s vrlo uskom terapijskom širinom (malom razlikom između anestezičke i letalne doze). Pojednostavljeno se može reći da oni ostvaruju svoj učinak potencirajući inhibicijske te reducirajući ekscitacijske putove. Pritom je bitno napomenuti da svaki anestetik mijenja neuronalnu aktivnost djelujući različitim intenzitetom na više različitih meta. Trenutno se u praksi koristi 10-ak anestetika za izazivanje opće anestezije: dušikov oksidul, sevofluran, desfluran i izofluran kao predstavnici inhalacijskih anestetika i etomidat, propofol, ketamin i tiopental kao intravenski anestetici. Od nabrojanih anestetika, ketamin i dušikov oksidul prvenstveno djeluju blokirajući glutamatne NMDA-receptore. Pokazuju i učinak na GABA sustav, ali je on manje bitan. Ostali anestetici ostvaruju svoj učinak dominantno preko GABA sustava potencirajući njezin inhibicijski učinak. Pritom djeluju i na glicinske, nikotinske, 5-HT₃ i glutamatne receptore kao i na kalijске kanale (Garcia i sur., 2010).

4.1.4.1. Mehanizam djelovanja

Anestetici alosterički moduliraju GABA_A-receptore, a pri većim koncentracijama mogu direktno otvoriti receptore bez prisustva GABA-e (Son, 2010). Međutim, postavlja se pitanje jesu li svi receptori podjednako osjetljivi na njihov učinak i, ako nisu, koje su to kombinacije podjedinica odgovorne za vezanje lijekova iz ove velike skupine. Tako su istraživanja pokazala da intravenski anestetik etomidat ima veći afinitet za receptore koji sadrže β_2 ili β_3 podjedinicu zbog aminokiseline serina u transmembranskoj domeni u odnosu na receptore s β_1 podjedinicom koji na istoj poziciji umjesto serina imaju asparagin. Zamjena samo jedne aminokiseline u β podjedinici za posljedicu ima velike promjene u osjetljivosti receptora pa se stoga može zaključiti da intravenski anestetici svoj učinak ostvaruju vežući se vrlo specifično na β podjedinicu GABA_A-receptora (Weir, 2006).

I učinci inhalacijskih anestetika na GABA_A-receptore ovise o samo jednoj aminokiselini također smještene unutar TM2 regije, ali ne u β podjedinici, već u α . Daljnja istraživanja su dovela u

vezu volumen tih aminokiselina s učinkom inhalacijskih anestetika na GABA_A-receptore. Tako su aminokiseline malog volumena unutar pojedinih receptora pojačale aktivnost izoflurana i halotana, dok su one većeg volumena smanjile njihovu anestetičku aktivnost. Daljna istraživanja su dovela do saznanja da su 4 aminokiseline iz ekstracelularnog dijela TM1, TM2, TM3 i TM4 regije odgovorne za oblikovanje veznog mjesta za inhalacijske anestetike (Weir, 2006).

4.1.4.2. Inhalacijski anestetici

Karakteristike idealnog inhalacijskog anestetika su slaba topljivost u krvi i tkivima, ne izazivanje iritacije dišnih putova, slab učinak na atmosferu i prihvatljiva cijena (Eger, 2004). Posebna prednost i popularnost inhalacijske anestezije jest potpuni nadzor nad unosom i eliminacijom anestetika, budući da se anestetik i unosi i eliminira preko pluća.

Inhalacijska anestezija se postiže primjenom inhalacijskih anestetika, a oni pak mogu biti plinoviti (dušični oksidul) i hlapljivi (izofluran, sevofluran, desfluran). Hlapljivi se anestetici unose u dišni sustav putem isparivača, uređaja koji je priključen na anestezijski aparat i koji pretvara tekući inhalacijski anestetik u paru kako bi se mogao dostaviti pacijentu inhalacijskim putem (Jukić i sur., 2016). Koja količina anestetika će dospjeti u pluća ovisi o koncentraciji anestetika u udahnutom zraku kao i o magnitudi alveolarne ventilacije (količina svježeg zraka koja uđe u alveole u minuti) (Steffey i sur., 2015). Neprestano gibanje molekula anestetika u plućima će rezultirati sudarima s površinom dišnih putova. U tim sudarima molekule djeluju određenom silom, a sila po jedinici površine se naziva tlak. Općenito, plinovi će se uvijek gibati iz područja višeg parcijalnog tlaka u niži, tj. kretanje molekula plina u područje nižeg parcijalnog tlaka će biti mnogo dominantnije od kretanja molekula plina u suprotnom smjeru. Zbog toga će i molekule anestetika, s puno većim parcijalnim tlakom u plućima, imati tendenciju gibanja iz alveola u plućne kapilare. U trenutku kada neto protok molekula bude nula, tj. kada za svaku molekulu koja je iz alveola prešla u krv jedna molekula prijeđe iz krvi u alveole, sustav je u ravnoteži. Pri tim uvjetima ravnoteže, postojat će određena količina molekula anestetika u alveolarnom zraku i plućnim kapilarama. Upravo se ta razlika u koncentraciji anestetika u plinskoj (alveole) i vodenoj fazi (krv) nakon uspostave ravnoteže naziva krv/plin particijski koeficijent. Dakle, taj koeficijent opisuje kako će se razdijeliti anestetik između dvije faze kada je sustav u ravnoteži. Krv/plin particijski koeficijent se uzima kao mjera

topljivosti inhalacijskog anestetika u krvi, a o topljivosti ovisi brzina nastupa anestezije i brzina njegove eliminacije (Nagelhout i Plaus, 2010).

Nakon unosa u pluća, lijek prelazi u sistemsku cirkulaciju odakle se distribuira u SŽS i ostala tkiva. Primjerice, desfluran ima vrijednost krv/plin particijskog koeficijenta od 0,42 što znači da će 0,42 molekule ostati u krvi za svaku jednu molekulu koja će se distribuirati u mozak. Dakle, dvostruko brže će ulaziti u mozak nego što će ostajati u krvi pa će i brže izazivati anesteziju. Izofluran ima vrijednost krv/plin particijskog koeficijenta od 1,4 što znači da će 1,4 puta veća količina lijeka ostajati u krvi nego što će se ponovno vratiti u pluća. Zbog sporijeg rasta alveolarne koncentracije anestetika, duže će trajati i njegova eliminacija iz tijela jer se inhalacijski anestetici unose i izlučuju iz tijela preko pluća. Što je duža eliminacija, to će biti potrebno više vremena za buđenje pacijenta. Zaključno, anestetici s nižim krv/plin particijskim koeficijentom imaju nižu topljivost u krvi i zbog toga brzo induciraju anesteziju i brže se eliminiraju iz tijela, dok anestetici s višim koeficijentom i stoga većom topljivošću sporije uvode u anesteziju, a pacijent sporije dolazi svijesti (Nagelhout i Plaus, 2010). Osim brzog uvođenja u anesteziju i brzog oporavka, inhalacijski anestetici omogućuju i kontrolu dubine anestezije. Primjerice, kada anestezija počne slabiti, povećanje koncentracije anestetika u udahnutom zraku će rezultirati povećanjem koncentracije anestetika u sistemske cirkulaciji koji će se onda, zbog male topljivosti, brzo distribuirati u mozak i produbiti anesteziju (Steffey i sur., 2015).

Kao što je krv/plin particijski koeficijent (Tablica 2) pokazatelj brzine indukcije i eliminacije anestetika, tako postoji i mast/plin koeficijent koji određuje potentnost anestetika. Da bi anestetik ostvario svoj učinak, on treba proći kroz krvno-moždanu barijeru i lipidne membrane stanice. Dakle, što je ovaj koeficijent veći, to će anestetik biti lipofilniji i u većoj će mjeri prelaziti u mozak. Izofluran ima mast/plin particijski koeficijent 99 i kao takav predstavlja najpotentniji anestetik, dok dušični oksidul ima koeficijent od 1,4 i predstavlja najmanje potentan anestetik (Nagelhout i Plaus, 2010).

Osim toga, potentnost se može izraziti i minimalnom alveolarnom koncentracijom (MAK). MAK (Tablica 2) je ona koncentracija anestetika u alveolama koja u 50 % bolesnika sprječava refleksne pokrete pri bolnom podražaju (npr. rez skalpela). Što je vrijednost MAK-a niža, to je anestetik potentniji (Vnuk, 2008).

Anestetik	MAK (%)	Krv/plin partijski koeficijent
Dušikov oksidul	104	0,47
Desfluran	6	0,45
Sevofluran	2	0,65
Enfluran	1,7	1,8
Izofluran	1,4	1,4
Halotan	0,75	2,3

Tablica 3. Prikaz vrijednosti MAK-a i partijskih koeficijenata inhalacijskih anestetika (preuzeto i prilagođeno prema <http://www.openanesthesia.org>)

Halotan

Iako nekad najkorišteniji inhalacijski anestetik, primjena halotana kao lijeka izbora je danas napuštena zbog njegovih nuspojava. Prvenstveno se ističu utjecaji na kardiovaskularni sustav i mogućnost izazivanja maligne hipertermije i halotanskog hepatitisa. Zbog vagolitičkog učinka, izaziva bradikardiju. Osim depresije miokarda, primjena halotana može rezultirati i pojavom širokog spektra srčanih aritmija. Osobe koje imaju mutacije gena za rajanodinski receptor na sarkoplazmatskom retikulumu (mutacije receptora dovode do naglog utoka kalcijevih iona s posljedičnom naglom kontrakcijom skeletnih mišića) mogu razviti malignu hipertermiju nakon uzimanja halotana, ali se taj rizik odnosi i na ostale halogenirane inhalacijske anestetike (Blanck i sur., 1992). Osim rigidnosti mišića, kao simptomi maligne hipertermije se javljaju i hiperpireksija, acidoza, tahikardija i hipertenzija. Kao antidot se koristi dantrolen, antagonist rajanodinskih receptora. Kao posljedica reduktivnog metabolizma halotana, pogotovo u uvjetima hipoksije, može nastati halotanski hepatitis karakteriziran nastankom encefalopatije I povišenim vrijednostima transaminaza i bilirubina. Zabilježena je učestala incidencija halotanskog hepatitisa kod pretilih osoba (Jukić i sur., 2016).

Izofluran

Izofluran se smatra “zlatnim standardom”. Najpotentniji je od svih hlapljivih anestetika (najmanja vrijednost MAK-a) koji su danas u uporabi. Za razliku od halotana koji se oksidativno

metabolizira, izofluran u malom postotku podliježe metaboličkim reakcijama pa stoga nije toksičan ni za jetru ni za bubrege. Zbog neugodnog mirisa i izazivanja salivacije, kašlja i laringospazma, nije pogodan za uvod u anesteziju, već se samo koristi za njezino održavanje (Jukić i sur., 2010).

Sevofluran

U usporedbi s izofluranom, sevofluran ima manji MAK (manje je potentan) i manji krv/plin particijski koeficijent. Zbog manje topljivosti, brže uzrokuje anesteziju, a i pacijenti se brže oporavljaju. Zbog toga, kao i zbog činjenice da je ugodnog mirisa pa ne iritira dišne putove, idealan je za uvod u anesteziju, i to ne samo kod pedijatrijske populacije. Od nepoželjnih učinaka, zabilježena je pojava ekscitacije prilikom buđenja, stanje poznato kao poslijeanestezijska agitacija (delirij). Stoga se preporučuje uporaba malih doza opioida, propofola ili ketamina da bi se spriječio nastanak delirija. Zbog snažnog bronhodilatatornog učinka se može koristiti i kod astmatičara (Anzulović i sur., 2010).

Desfluran

Desfluran ima najmanji krv/plin particijski koeficijent te ga stoga karakterizira vrlo brz uvod i brzo buđenje. Zbog toga je njegova primjena jako raširena kod kratkotrajnih kliničkih postupaka. Zbog slabe hlapljivosti, njegova primjena zahtijeva korištenje sofisticiranijeg isparivača. Kao i izofluran, ne koristi se za indukciju anestezije zbog iritabilnog djelovanja na dišne putove. Zbog visoke cijene se rijetko koristi i za održavanje anestezije (Jukić i sur., 2016).

Dušikov oksidul

Dušikov oksidul je nezapaljivi plin slatkasta mirisa dobrih analgetskih, ali slabih anestetičkih svojstava. Često se koristi u koncentracijama od 30-50 % u kombinaciji s kisikom za analgeziju, prvenstveno pri zubarskim zahvatima. Sam ne može izazvati anesteziju, ali se često kombinira s potentnijim anestetima. Ima blag utjecaj na kardiovaskularni sustav, povećanje intrakranijalnog

protoka krvi i najmanje je hepatotoksičan tako da je jedan od sigurnijih inhalacijskih anestetika ukoliko se, naravno, primijeni istovremeno s dovoljnom količinom kisika (Jukić i sur., 2016).

4.1.4.3. Intravenski anestetici

Karakteristike idealnog intravenskog anestetika su brz nastup djelovanja, brzo uklanjanje iz cirkulacije i SŽS-a, zaštita vitalnih organa, izostanak utjecaja na cirkulaciju kao i prihvatljiva cijena. Obično se koriste za uvod u anesteziju, ali ne i za njezino održavanje. Nekoliko je razloga za to. Primjena uzastopnih doza ili kontinuirana intravenska infuzija može produljiti vrijeme oporavka zbog nakupljanja u tijelu. Međutim, glavni razlog je zasigurno nemogućnost kontrole dubine anestezije (Eger, 2004).

Intravenske anestetike karakterizira brzi nastup i prestanak djelovanja. Nakon intravenske primjene, brzo prelaze krvno-moždanu barijeru gdje ostvaruju svoj glavni farmakološki učinak, a to je depresija SŽS-a ovisna o dozi. Koncentracija u mozgu ubrzo počinje padati zbog redistribucije po tijelu. Međutim, zbog sporijeg metabolizma u jetri, oni i dalje ostaje u organizmu pa je teško predvidjeti učinak anestetika nakon ponovne primjene. Samo etomidat i propfol mogu biti primjenjivani tijekom dužeg razdoblja. Svi intravenski anestetici, osim ketamina, smanjuju moždani metabolizam, moždani protok i intrakranijalni tlak. Također svi, osim ketamina i u manjoj mjeri etomidata, uzrokuju depresiju disanja ovisnu o dozi (Jukić i sur., 2016; Lüllmann i sur., 2005).

Tiopental

Tiopental je najčešće upotrebljavani barbiturat u anesteziji. Ima dobro anestetičko, ali slabo analgetsko djelovanje. Zbog toga se primjenjuju istovremeno s analgeticima. Nakon intravenske primjene, za manje od jedne minute dolazi do SŽS-a gdje ostvaruje svoj učinak. Međutim, zbog brze redistribucije u ostala tkiva, brzo difundira iz mozga. U tijelu ostaju relativno dugo jer se samo oko 15 % doze metabolizira u jetri svaki sat. Dakle, njegov metabolizam je mnogo sporiji od njegove redistribucije. Uzrokuje depresiju disanja ovisnu od dozi pa je apneja česta nakon induksijske doze. Ostali simptomi depresornog utjecaja na disanje uključuju kašalj, larinospazam i bronhospazam. Što se tiče kardiovaskularnog sustava, nakon uvoda

tiopentalom često je sniženje arterijskog krvnog tlaka. Smanjuje moždani metabolizam i intrakranijalni tlak pa je njegova primjena indicirana u teškim slučajevima moždane traume (Jukić i sur., 2016).

Etomidat

Etomidat je anestetik bez analgetskih učinaka. Najmanje remeti cirkulaciju, ne snižava arterijski tlak i ne uzrokuje depresiju kardiovaskularnog sustava što ga čini anestetikom izbora kod hemodinamski nestabilnih pacijenata. Također, ima najmanji utjecaj na disanje od svih anestetika. Ne izaziva porast lučenja histamina pa se može koristiti i kod osoba sklonih bronhospazmu. Ne preporučuje se davati kontinuiranom infuzijom jer smanjuje plazmatske koncentracije kortizola i aldosterona što može biti opasno (Anzulović i sur., 2010; Jukić i sur., 2016).

Propofol

Propofol je pogodan za kratke operacijske i dijagnostičke zahvate zbog dobrog farmakokinetičkog profila. Vrlo brzo uvodi u anesteziju, a buđenje iz nje je vrlo brzo i ugodno. Zbog slabe topljivosti u vodi, primijenjuje se kao emulzija u kombinaciji sa sojinim uljem, lecitinom iz jajeta i glicerolom čime se objašnjava njegov mliječno-bijeli izgled i viskozna konzistencija. Često se koristi za sedaciju pacijenata i za potpunu intravensku anesteziju. Zbog antiemetskog učinka, incidencija postoperativne mučine i povraćanja je jako niska. Izaziva depresiju respiracije ovisnu o dozi. Od učinaka na kardiovaskularni sustav, ističu se smanjenje arterijskog tlaka, minutnog volumena i srčane frekvencije. Također smanjuje i intrakranijalni tlak. (Jukić i sur., 2016; Anzulović i sur., 2010).

4.1.5. Breksanolon

U ožujku 2019. FDA je odobrila registraciju breksanolona, prvog lijeka specifično namijenjenog liječenju postporođajne depresije (Azhar i Din, 2019). Poslijeporođajna depresija karakterizirana

je emocionalnim promjenama i promjenama u ponašanju majke koje se javljaju nakon poroda. Iako točan mehanizam razvoja postporođajne depresije nije još uvijek u potpunosti poznat, pretpostavlja se da je uzrok endokrinološke prirode. Nagli pad razine hormona u tijelu majke nakon poroda u kombinaciji s iscrpljenošću, stresom i nedostatkom sna u prvim tjednima života novorođenčeta je najvjerojatniji okidač razvoja postporođajne depresije. Pritom je rizik puno veći kod majki koje su već imale problema s depresijom i kod onih koje već imale postporođajnu depresiju u nekoj od prethodnih trudnoća.

Najčešći simptomi su česte promjene raspoloženja, često plakanje, razdražljivost, umor, kao i osjećaji krivnje, tjeskobe i nemogućnosti brige za sebe i za dijete (Mughal i Siddiqui, 2019).

Uzevši u obzir činjenicu da je postporođajna depresija ozbiljno stanje koje pogađa 10-20 % žena i da je glavni razlog mortaliteta i morbiditeta roditelja, odobrenje breksanolona je veliki korak u borbi protiv ovog rastućeg javnozdravstvenog problema (Azhar i Din, 2019).

4.1.5.1. Mehanizam djelovanja

Breksanolon je sintetički oblik hormona alopregnanolona, najzastupljenijeg metabolita progesterona. Alopregnanolon, čije razine zajedno s progesteronom rastu tijekom trudnoće i doživljavaju maksimum u trećem trimestru, je endogeni neurosteroid koji djeluje kao pozitivni alosterički modulator GABA_A-receptora modulirajući tako neuronsku podražljivost.

4.1.5.2. Primjena

Breksanolon će biti dostupan samo kroz program procjene i ublažavanja rizika (REMS) koji nalaže primjenu lijeka pod nadzorom zdravstvenih djelatnika jer lijek može uzrokovati prekomjernu sedaciju i nagli gubitak svijesti. Zbog loše oralne bioraspoloživosti, breksanolon je namijenjen kontinuiranoj intravenskoj primjeni tijekom 60 sati. Klinička ispitivanja, u kojima je sudjelovalo više od 200 osoba, su pokazala da se učinci breksanolona mogu primijetiti već nakon nekoliko sati što ga čini superiornijim u odnosu na dotadašnje liječenje postporođajne depresije, a koje uključuje psihoterapiju uz primjenu farmakoterapije, što u velikom broju slučajeva nije dovelo do adekvatnog odgovora ili do potpune remisije simptoma.

Međutim, mogućnost primjene lijeka samo u zdravstvenim ustanovama i stalno nadgledanje terapije su i uzrok visoke cijene liječenja. Sage Therapeutics, farmaceutska tvrtka koja je proizvela lijek, je navela okvirnu cijenu od 20-35 tisuća dolara po tretmanu. Zbog toga će ovaj lijek vjerojatno biti nedostupan onoj skupini žena koja ga najviše i treba, a to su majke s niskim primanjima i one bez dodatne podrške koje su zbog toga i sklonije razvoju postporođajne depresije (Azhar i Din, 2019).

4.1.6. Alkohol

Usprkos širokoj rasprostranjenosti konzumacije alkohola u svijetu, ne postoji jedinstvena hipoteza koja objašnjava sve njegove učinke. Iznimno raznolika paleta simptoma uzrokovanih konzumacijom alkohola kao što su intoksikacija, razvoj tolerancije i ovisnosti, kognitivno propadanje i narušavanje motoričke koordinacije je posljedica djelovanja alkohola na više različitih meta u SŽS-u (Lobo i Harris, 2008). Tako je dokazan utjecaj alkohola djelovanjem na GABA, dopaminski, enkefalinski, glutamatni (NMDA), acetilkolin i serotoninski sustav (Zorc i Grga, 1999). Ova iznimna kompleksnost u načinu djelovanja predstavlja prepreku za razvoj učinkovite farmakoterapije za akutne simptome alkoholne intoksikacije, kao i za liječenje kroničnog alkoholizma (Förstera i sur., 2016).

4.1.6.1. Mehanizam djelovanja alkohola

Zanimljivo je primijetiti da su simptomi alkoholne intoksikacije kao što su anksioliza, sedacija, narušavanje motorike i kognitivnih funkcija slični učincima benzodiazepina i barbiturata, lijekova s djelovanjem na GABA sustav. Nadalje, učinci alkohola se mogu smanjiti primjenom GABA antagonista kao što su bikukulin i pikrotoksin čime se indirektno implicira da je GABA sustav jedno od glavnih mjesta na koje djeluje etanol.

Objavljen je veliki broj radova koji su za cilj imali definirati točan molekularni mehanizam djelovanja etanola koji je u pozadini njegovog utjecaja na GABA-ergičnu transmisiju. Rana istraživanja su predložila "membransku hipotezu". Pretpostavljalo se da etanol, zbog male veličine i amfifilnog karaktera, nema specifično vezno mjesto na proteinima, već interferira s lipidnim membranama u SŽS-u. Međutim, to je djelovanje primijećeno tek pri koncentracijama

puno većim od klinički relevantnih, stoga je fokus pomaknut na pronalaženje molekulskih meta (Most i sur., 2014).

Osamdesetih godina prošloga stoljeća su započeta istraživanja učinaka alkohola na GABA_A-receptore. Ti receptori pokazuju veliku ekspresiju u različitim područjima mozga, npr. mali mozak, hipokampus, cerebralni korteks, amigdala i talamus, pa su stoga sve te regije potencijalna mjesta GABA-mimetičkog učinka etanola. I zaista, istraživanja su na temelju snimki električne aktivnosti mozga (EEG) pokazala sličan učinak etanola na navedena područja u mozgu čime je pokazano da alkohol dio svojih učinaka ostvaruje nakon vezanja za GABA_A-receptore. Međutim, koncentracije korištene u ovim studijama (100-200 mM) su bile blizu letalnih. Primjerice, zakonom dozvoljena granica alkohola u krvi u većini zemalja iznosi 17 mM (Förstera i sur., 2016). Međutim, zbog velike heterogenosti GABA_A-receptora, kao što je opisano u uvodnom dijelu, istraživanja su se najprije usmjerila na najčešći podtip receptora u SŽS-u, odnosno na GABA_A-receptor sastavljen od 2 α , 2 β i jedne γ podjedinice. Elektrofiziološka ispitivanja na pojedinačnim neuronima i rekombinantnim receptorima su pokazala da etanol zaista ima sposobnost povećanja transmembranskog protoka klorida, ali pri koncentracijama većim od 50 mM. Uslijedila su istraživanja na drugim podtipovima receptora gdje su ciljano mijenjane podjedinice u receptorskom kompleksu. Veliki zaokret u istraživanjima se dogodio zamjenom γ podjedinice u 2 α -2 β -1 γ pentamera δ podjedinicom čime se značajno povećao afinitet alkohola za receptor (koncentracije od 3mM) . Osim toga, receptori s δ podjedinicom smješteni su ekstrasinaptički, za razliku od postsinaptičke lokalizacije 2 α -2 β -1 γ pentamera. δ podjedinica je uglavnom udružena s α 4, α 6 i β 3 podjedinicama. Tako zamjena β 3 s β 2 podjedinicom rezultira 10 puta manjom osjetljivošću prema etanolu. Zbog toga će receptor sastavljen od α 4 ili α 6, β 2 i δ podjedinice reagirati tek pri koncentracijama EtOH od 30 mM. Svi ovi eksperimenti upućuju da su primarna meta djelovanja etanola samo oni GABA receptori koji u svom sastavu, umjesto "sinaptičke" γ podjedinice, imaju "ekstrasinaptičku" δ podjedinicu (Wallner i sur., 2003).

4.1.6.2. Farmakokinetički parametri alkohola

Apsorpcija alkohola iz probavnog sustava je brza i potpuna. Ako se alkohol pije na prazan želudac, 20 % doze će se apsorbirati u želucu, a 80 % u tankom crijevu. Ako je alkoholno piće

konzumirano uz obrok, njegova će se koncentracija u krvi sporije povećavati zbog usporene apsorpcije. Distribuirana se podjednako u sve tjelesne tekućine i tkiva. Glavnina primijenjene doze, čak 95 %, se metabolizira enzimatskim putem i to djelovanjem alkohol-dehidrogenaze. Ostalih 5% primijenjene doze ne podliježe metabolizmu već se nepromijenjen izlučuje putem pluća. Žene imaju nižu koncentraciju želučane alkohol-dehidrogenaze pa će, konzumiravši istu količinu alkohola kao i muškarci, imati veću koncentraciju alkohola u krvi što ih čini podložnijima akutnoj intoksikaciji. Metabolizam etanola se odvija u dva koraka. U prvom stupnju se alkohol djelovanjem alkohol-dehidrogenaze prevodi u acetaldehid koji se u drugom koraku oksidira do octene kiseline, a ta je reakcija katalizirana aldehid-dehidrogenazom. Octena kiselina se potom oksidira do vode i ugljičnog dioksida, uz oslobađanje energije (Zorc i Grga, 1999).

4.1.7. Nove perspektive

Kurkumol

Kurkumol je bioaktivna komponenta podanka kurkume. Iako već tisućama godina tipični sastojak prehrane u zemljama Dalekog Istoka, podanak kurkume je tek nedavno izazvao veliki interes javnosti porastom broja objavljenih radova o njegovim učincima u SŽS-u kao što su neuroprotekcija, poboljšanje kognitivnih funkcija kao i smanjenje inteziteta konvulzivnih napadaja (Ding i sur., 2014).

Mehanizam djelovanja

Kurkumol djeluje kao alosterički modulator GABA_A-receptora. Istraživanje Liu i sur. iz 2017. na kulturi hipokampalnih neurona je pokazalo da kurkumol značajno aktivira GABA_A-receptore. Primijenjen zajedno s diazepamom, postiže jaču neuralnu inhibiciju. Nadalje, primjena flumazenila je uspjela poništiti učinke diazepama, ali ne i kurkumola. Ovi rezultati impliciraju da i benzodiazepini i kurkumol djeluju na istu metu, ali na različitim mjestima. Za usporedbu, primijenjen u koncentraciji od 100 μM, kurkumol poništava učinke mentola, također GABA_A-modulatora, što ukazuje da kurkumol i mentol dijele isto vezno mjesto. Ovim zaključcima u prilog idu i rezultati pokusa u kojem je uvedena točkasta mutacija unutar β2 podjedinice

receptora čime se smanjio učinak i kurkumola i mentola, ali ne i benzodiazepina, dok je uvođenjem mutacije unutar $\gamma 2$ smanjeno djelovanje diazepama, bez ikakvog utjecaja na djelovanje kurkumola i mentola (Liu i sur., 2017).

Kurkumol i mentol su terpenoidi s funkcionalnom hidroksilnom grupom koju benzodiazepini ne posjeduju u svojoj strukturi, što bi moglo biti razlogom vezanja kurkumola na vezno mjesto različito od benzodiazepinskog. Tome u prilog ide i činjenica da kurdion, analog kurkumola koji u svojoj strukturi ne posjeduje hidoksilnu skupinu, ima značajno manji utjecaj na GABAA-receptore. Zajendo s rezultatima studije provedene 2008. od strane Watta i suradnika u kojoj je dokazano da mentol pokazuje anestetičku aktivnost zbog djelovanja na istom mjestu GABAA-receptora kao i propofol, ova saznanja su izdvojila kurkumol kao prirodnu tvar s anestetičkim učinkom koji je posljedica alosteričke modulacije GABAA- receptora (Liu i sur., 2017).

Značaj

S obzirom na nedostatke i opasnosti dugoročne primjene benzodiazepina, razumljiv je veliki interes znanstvenika za razvijanjem kurkumola kao potencijalno novog lijeka mehanizma usmjerenog ka modulaciji GABA-receptorskog kompleksa. Otkriće kurkumola kao alosteričkog modulatora GABAA-receptora otvorio put prema ispitivanju njegovog velikog terapijskog potencijala. Zbog sinergističkog djelovanja s benzodiazepinima, kurkumol bi mogao predstavljati adjuvantnu terapiju ili pak alternativu njihovom uzimanju (Liu i sur., 2017; Ding i sur., 2014).

4.2. LIJEKOVI S DJELOVANJEM NA METABOLIZAM I TRANSPORT GABA-e

4.2.1. Antiepileptici

Epilepsija

Epilepsija je neurološki poremećaj karakteriziran pojavom epileptičnih napadaja (Mudrovičić i sur., 2015). Epilepsija nije jedinstven entitet, već skup poremećaja moždane funkcije različite

etiologije i s različitim kliničkim manifestacijama. S oko 50 milijuna oboljelih, predstavlja jednu od najčešćih neuroloških bolesti (Hajnšek i sur., 2010).

Patofiziološki procesi u epilepsiji

Epileptični napadaj se može podijeliti na fazu inicijacije i fazu propagacije. Faza inicijacije je karakterizirana produljenom depolarizacijom neuronske membrane. Posljedica produljene depolarizacije je masovan ulazak natrija u stanicu što dovodi do repetitivnih akcijskih potencijala i neuronskih izbijanja. Ukoliko je frekvencija tih izbijanja manja od “konvulzivnog praga”, to ne predstavlja značajniji problem. Međutim, čim se taj prag dosegne, započinje epileptični napadaj jer sve veći broj neurona počinje učestalije odašiljati impulse. Upravo je to uključivanje velikog broja neurona ključno za širenje epileptogeneze u susjedna područja. Ovu tezu o disbalansu elektrolita kao potencijalnom uzroku nastanka epileptičnih napadaja potvrđuje i istraživanje britanskih znanstvenika iz 2015. godine (Alfonsa i sur., 2015. Citirano prema: Mudrovičić i sur., 2015). Oni su pokazali da se inače inhibitorni karakter GABA-ergičnih neurona može promijeniti u ekscitacijski ukoliko se povisi unutarstanična koncentracija klorida.. Ukoliko se iz nekog razloga poremeti koncentracija klorida u unutarstaničnom i izvanstaničnom prostoru te oni počnu prevladavati u citoplazmi, otvaranje kloridnih kanala nakon vezanja GABA-e će rezultirati difuzijom klorida u izvanstanični prostor. To će za posljedicu imati smanjenje negativnosti citoplazme neurona, odnosno depolarizaciju membrane neurona. Promjena uloge GABA-e narušava ravnotežu između ekscitacijskih i inhibicijskih mehanizama i to u korist ekscitacije. Međutim, ovo istraživanje pokazuje da je osim disregulacije koncentracije klorida potreban i dodatan patološki mehanizam neovisan o kloridima kako bi započeo epileptični napadaj (Mudrovičić i sur., 2015).

Farmakoterapija epilepsije

Ovisno o mehanizmu djelovanja, antiepileptici se mogu podijeliti u tri skupine: lijekovi koji pojačavaju GABA-ergičnu neurotransmisiju, lijekovi blokatori ionskih kanala i lijekovi kompleksnog načina djelovanja. Nadalje, lijekovi koji moduliraju GABA sustav se mogu podijeliti na one koji mijenjaju ionski protok kroz kloridne kanale, npr. barbiturati

i benzodiazepini, lijekovi koji onemogućavaju razgradnju GABA-e, npr. vigabatrin i lijekovi koji blokiraju ponovnu pohranu GABA-e kao što je slučaj tiagabina (Davies, 1995).

4.2.1.1. Vigabatrin

Vigabatrin je indiciran kao monoterapija kod infantilnih spazama i kao pomoćna terapija kod farmakorezistentne fokalne epilepsije, odnosno kad su sve druge kombinacije lijekova neprikladne ili ih bolesnik ne podnosi (www.ema.europa.eu).

Mehanizam djelovanja

Kao što je opisano u uvodnom dijelu, sinteza GABA-e se odvija transaminacijom α -ketoglutarata, intermedijera u ciklusu limunske kiseline, u glutamat, koji se dokarboksilira u GABA-u djelovanjem glutamat dekarboksilaze. GABA pohranjena u sinaptičkim mjehurićima se, dolaskom vala depolarizacije do živčanih okončina, otpušta u sinaptičku pukotinu. Tu ostvaruje svoj inhibicijski učinak vežući se na GABA receptore na postsinaptičkoj membrani. Nevezana se GABA potom brzo uklanja iz sinaptičke pukotine u glija, pre- i post-sinaptičke stanice gdje se djelovanjem GABA-transaminaze razgrađuje do sukcininog semialdehida, koji potom ulazi u ciklus limunske kiseline (Tolman i Faulkner, 2009). Vigabatrin djeluje selektivno na GABA-transaminazu, ireverzibilno blokirajući njezinu aktivnost što posljedično dovodi do porasta koncentracije GABA-e (www.ema.europa.eu).

Farmakokinetički parametri

Zbog velike topljivosti u vodi i visoke permeabilnosti kroz membranu, vigabatrin se jako brzo i u potpunosti apsorbira iz gastrointestinalnog trakta postizući maksimalnu koncentraciju u plazmi već nakon jednog sata. Ne podliježe značajnom metabolizmu pa se oko 70 % doze može naći nepromijenjeno u urinu. Najvjerojatniji razlozi renalnog izlučivanja vigabatrina su jednostavna struktura, dobra topljivost u vodi i niska molekulska masa (Tolman i Faulkner, 2009).

Interakcije s lijekovima

Zbog neznačajnog metabolizma u jetri i zbog zanemarivog vezanja za proteine plazme, ima nizak potencijal za interakcije s drugim lijekovima. No, iako nizak, taj potencijal nije zanemariv. Tako je zabilježeno sniženje koncentracije fenobarbitala i fenitoina kod istovremene primjene ovih lijekova s vigabatrinom (Tolman i Faulkner, 2009).

4.2.1.2. Tiagabin

Tiagabin je indiciran kao dodatna terapija u liječenju napadaja sa žarišnim početkom (Bašić i sur., 2019).

Mehanizam djelovanja

Tiagabin povećava sinaptičke koncentracije GABA-e inhibicijom GABA transportera GAT-1. Ovaj transporter ima glavnu ulogu u terminaciji sinaptičkog djelovanja GABA-e. Vezanje GABA-e izaziva njegovu konformacijsku promjenu koja mu omogućava ubacivanje GABA-e u neurone i astrocite. Onemogućavajući ponovnu pohranu GABA-e blokiranjem GAT-1, tiagabin povećava sinaptičku koncentraciju GABA-e koja svojim inhibitornim učinkom smanjuje neuronsku ekscitabilnost. Tiagabin nije supstrat GAT-1 pa stoga neće oponašati djelovanje GABA-e (Adkins i Noble, 1998).

Farmakokinetički parametri

Tiagabin se nakon primjene jako dobro apsorbira pa stoga i ima veliku bioraspoloživost. Ekstenzivno se metabolizira u jetri djelovanjem CYP3A4 enzima. Tiagabin ne inducira niti inhibira jetrene enzime zbog čega ne dovodi do promjena koncentracija drugih lijekova uslijed istovremene primjene. Jedino je istovremena primjena valproične kiseline i tiagabina rezultirala smanjenjem c_{max} valproične kiseline (Adkins i Noble, 1998). Otprilike 2% primijenjene doze tiagabina se izlučuje nepromijenjeno, dok se glavina eliminira u obliku metabolita i to hepatski (63%) i putem bubrega (25%) (www.drugbank.ca).

5. ZAKLJUČAK

Djelujući suprotno ekscitatornom učinku glutamata, inhibicijski neurotransmitor GABA ima ključnu ulogu u osiguravanju neuralne homeostaze. Bilo kakva promjena u fiziološkom funkcioniranju GABA-e će stoga narušiti ravnotežu između ova dva neurotransmitorska sustava, što može rezultirati različitim kliničkim stanjima.

GABA sinapsa je mjesto djelovanja brojnih lijekova indiciranih u terapiji različitih neuroloških i psihijatrijskih bolesti. U kliničkom smislu su najvažniji lijekovi koji svoje djelovanje ostvaruju nakon vezanja za GABA receptore, premda su od interesa i druge mete u sinapsi, primjerice enzimi uključeni u sintezu i neuronalni metabolizam GABA-e, kao i transportni protein odgovoran za uklanjanje GABA-e iz sinaptičke pukotine.

Benzodiazepini, barbiturati i Z-lijekovi su najpoznatiji lijekovi s učinkom na GABA_A receptorski kompleks. Premda djelomično dijele indikacijsko područje, barbiturati se danas primjenjuju kao intravenski anestetici i antikonvulzivi, Z-lijekovi kao hipnotici, dok benzodiazepini imaju najširi spektar indikacija zbog čega spadaju u najčešće propisivane lijekove.

Neracionalnom primjenom benzodiazepina, kao što je dugotrajna primjena u stanjima u kojima su indicirani tek za kratkotrajnu primjenu (npr. nesanica), dolazi do razvoja ovisnosti. Tome se pokušalo doskočiti razvojem Z-lijekova koji su se pokazali vrlo učinkovitim u liječenju poremećaja spavanja. Međutim, iako dizajnirani s ciljem zadržavanja benzodiazepinske učinkovitosti s malim ili pak nikakvim potencijalom izazivanja ovisnosti, ipak su opisani brojni slučajevi ovisnosti o ovim lijekovima.

Etanol i opći anestetici svoj učinak, između ostalog, ostvaruju moduliranjem GABA_A receptora. Međutim, zbog kompleksnog mehanizma djelovanja kao i velike heterogenosti GABA_A receptorskog kompleksa, još uvijek su tema istraživanja. Tako se vezanje za δ podjedinicu pokazalo kao ključno u ispoljavanju GABA posredovanih učinaka alkohola, dok prisutnost određenih izoformi β podjedinice u receptoru uvjetuje osjetljivost receptora prema intravenskim anestheticima, odnosno α u slučaju inhalacijskih anestetika.

Iako otkrivena u mozgu pedesetih godina 20. stoljeća, interes znanstvenika za GABA-om ne jenjava. Zbog iznimne kompleksnosti, terapijski potencijal GABA sustava još nije ni približno u

potpunosti iskorišten o čemu svjedoči i veliki broj objavljenih radova na tu temu. Od posebnog značaja je otkriće alopregnanolona kao alosteričkog modulatora GABA_A-receptora. Njegov sintetički oblik breksanolon je ove godine registriran kao prvi lijek namijenjen olakšavanju simptoma postporođajne depresije.

Otkriće mehanizma djelovanja kurkumola iz podanka kurkume je potaknulo istraživanja novih molekula iz prirodnih izvora s djelovanjem na GABA_A-receptor koji bi trebali zadržati pozitivna svojstva benzodiazepina, a s manjim ili bez rizika od nuspojava, posebice od razvoja ovisnosti uslijed dugotrajne primjene.

6. LITERATURA

Adkins JC, Noble S. Tiagabine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. *Drugs*, 1998, 55, 437-460.

Agravat A. 'Z'-hypnotics versus benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 2018, 22, 26-29.

Anzulović D, Fudurić S, Matas M, Mihaljević S, Vašatko N. Anestezija i analgezija za male zahvate u ginekološkoj praksi. *Gynaecol Perinatol*, 2010, 19, 148–151.

Archer M, Frydrych V, Lafleur J. Benzodiazepines in the Treatment of Anxiety Disorder. Salt Lake City, University of Utah College of Pharmacy, 2016, str. 19.

Azhar Y, Din AU. Brexanolone. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541054/> [25.08.2019.]

Bach-Rojecky L, Budimir D, Čulig J, Debeljak Ž, Dolenc P, Jovanović Ž, Mimica Matanović S, Modun D, Mudnić I, Rajič J, Šarčević S, Šešelja Perišin A, Včev A, Župan G. Priručnik o virtualnim pokusima iz farmakologije. Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, 2013, str. 1.

Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem*, 2006, 98, 641-653.

Baklofen za liječenje sindroma ustezanja od alkohola, 2017.,
<https://www.cochrane.org/hr/evidence> [21.08.2019.]

Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Leonard B, Nutt DJ, Stephens DN, Wilson S. Benzodiazepines: Risks and benefits. A reconsideration. *Journal of Psychopharmacology*, 2013, 27, 967-971.

Barbiturates drug profile, 2015., <http://www.emcdda.europa.eu> [24.08.2019.]

Barbiturates Poisonig; <https://ukidney.com/> [14.08.2019.]

Barbiturati za osobe s traumatskom ozljedom glave, 2012.,
<https://www.cochrane.org/hr/evidence> [14.08.2019.]

Bašić S, Marković I, Sporiš D, Šušak-Sporiš I, Čolak Romić Z, Županić S. Antiepileptici i njihove interakcije. *Medicus*, 2019, 28, 13-22.

Baur R, Minier F, Sigel, E. A GABAA receptor of defined subunit composition and positioning: Concatenation of five subunits. *FEBS Letters*, 2006, 580, 1616–1620.

Behar KL, Rothman DL. In vivo nuclear magnetic resonance studies of glutamate-gamma-aminobutyric acid-glutamine cycling in rodent and human cortex: the central role of glutamine. *J Nutr*, 2001, 131, 2498S-2504S.

Ben-Ari Y. Excitatory actions of GABA during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3, 728-739.

Benke D, Fritschy JM, Trzeciak A, Bannwarth W, Mohler H. The distribution, prevalence and drug binding profile of GABAA receptor subtypes differing in the b subunit variant. *J Biol Chem*, 1994, 269, 27100-27107.

Benke D, Zemoura K, Maier PJ. Modulation of cell surface GABA_B receptors by desensitization, trafficking and regulated degradation. *World J Biol Chem*, 2012; 3, 61-72.

Benzodiazepine Overdose: Know the Signs, 2018., <https://drugabuse.com/> [23.08.2019.]

Benzodiazepines: Overview and Use, 2019., <https://www.drugs.com/> [13.08.2019.]

Blanck TJ, Peterson CV, Baroody B, Tegazzin V, Lou J. Halothane, enflurane, and isoflurane stimulate calcium leakage from rabbit sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology*, 1992, 76, 813-821.

Butković D, Jakobović J, Radešić Lj. Primjena midazolama u djece. *Paediatrica Croatica*, 2006, 50, 1-6.

Caire MJ, Varacallo M. Physiology, Synapse. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526047/> [01.08.2019.]

Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hypnotics and Sedatives. U: Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York, McGraw-Hill, 2001, str. 399-429.

Chuang SH, Reddy DS. Genetic and Molecular Regulation of Extrasynaptic GABA-A Receptors in the Brain: Therapeutic Insights for Epilepsy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2018, 364, 180-197.

Crestani F, Martin JR, Möhler H, Rudolph U. Mechanism of action of the hypnotic zolpidem *in vivo*. *Br J Pharmacol*, 2000, 131, 1251–1254

Crnković D. Anksioznost i kako ju liječiti. *Medicus*, 2017, 26, 185-191.

Davies JA. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure*, 1995, 4, 267-71.

DeRuiter J. The Barbiturates. Principles of Drug Action 2, 2004. Barbiturates, 2004., <http://webhome.auburn.edu> [14.08.2019.]

Ding J, Wang JJ, Huang C, Wang L, Deng S, Xu TL, Ge WH, Li WG, Li F. Curcumin from *Rhizoma Curcumae* suppresses epileptic seizure by facilitation of GABA(A) receptors. *Neuropharmacology*, 2014, 81, 244-255.

Eger EI. Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am J Health Syst Pharm*, 2004, 61, S3-S10.

EMA. Novi savjet za smanjivanje rizika od oštećenja sposobnosti upravljanja vozilima i mentalne pribranosti jutro nakon uzimanja lijeka zolpidem, 2014., <https://www.ema.europa.eu/en> [24.08.2019.]

Enz R. GABA(C) receptors: a molecular view. *Biol Chem*, 2001, 382, 1111-1122.

Flumazenil- sažetak opisa svojstava lijeka, 2018.,
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova> [22.08.2019.]

Förster B, Castro PA, Moraga-Cid G, Aquayo LG. Potentiation of Gamma Aminobutyric Acid Receptors (GABAAR) by Ethanol: How Are Inhibitory Receptors Affected? *Front. Cell. Neurosci*, 2016, 10, 1-14.

Garcia PS, Kolesky SE, Jenkins A. General Anesthetic Actions on GABAA Receptors. *Curr Neuropharmacol*, 2010, 8, 2–9.

Gaudreault P, Guay J, Thivierge RL, Verdy I. Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Saf*, 1991, 6, 247-265.

Griffin CE, Kaye AM, Rivera Bueno F, Kaye AD. Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System-Mediated Effects. *Ochsner J*, 2013, 13, 214–223.

Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia, 2004., www.nice.org.uk [24.08.2019.]

Gunja N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol*, 2013, 9, 155–162.

Haji Seyed Javadi SA, Hajiali F, Nassiri-Asl M. Zolpidem Dependency and Withdrawal Seizure: A Case Report Study. *Iran Red Crescent Med J*, 2014, 16, e19926.

Hajnsšek S, Kovačević I, Petelin Ž. Epilepsija- terapijske smjernice. *Neurol. Croat*, 2010, 59, 1-2.

Hall DA. Modeling the functional effects of allosteric modulators at pharmacological receptors: an extension of the two-state model of receptor activation. *Mol Pharmacol*, 2000, 58, 1412-1423.

Hampe CS, Mitoma H, Manto M. GABA and Glutamate: Their Transmitter Role in the CNS and Pancreatic Islets. U: *GABA And Glutamate-New Developments In Neurotransmission Research*. Samardzic J, ur., London, IntechOpen, 2018, str. 65-90.

Harrison N, Mendelson WB, De Wit H. Barbiturates. U: *Neuropsychopharmacology 4th generation of progress*, 1998 edition CD-ROM. Watson SJ, ur., ACNP/Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998., <https://acnp.org/publications/psycho4generation.aspx> [14.08.2019.]

Herrington J, Arey BJ. Conformational Mechanisms of Signaling Bias of Ion Channels. U: *Biased Signaling in Physiology, Pharmacology and Therapeutics*. Arey BJ, urednik, San Diego, Academic Press, 2014, str. 173-207.

Hertz L. The Glutamate-Glutamine (GABA) Cycle. Importance of Late Postnatal Development and Potential Reciprocal Interactions between Biosynthesis and Degradation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4, 59.

Jukić M, Carev M, Karanović N, Lojpur M. Anesteziologija i intenzivna medicina za studente medicine, dentalne medicine i zdravstvene studije. Split, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, 2016, str. 43-52.

Kang M, Ghassemzadeh S. Benzodiazepine Toxicity. U: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [23.08.2019.]

Karavokiros KA, Tsipis GB. Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. *DICP*, 1990, 24, 976-81.

Kaufman DL, Houser CR, Tobin AJ. Two Forms of the γ -Aminobutyric Acid Synthetic Enzyme Glutamate Decarboxylase Have Distinct Intraneuronal Distributions and Cofactor Interactions. *J Neurochem*, 1991, 56, 720-723.

Kigabeq- sažetak opisa svojstava lijekova, 2018., <https://www.ema.europa.eu/en> [18.08.2019.]

Lackovic Z. Neurotransmitters and Their Receptors – 2003. *EJIFCC*, 2004, 15, 61–67.

Liu YM, Fan HR, Ding J, Huang C, Deng S, Zhu T, Xu TL, Ge WH, Li WG, Li F. Curcumin allosterically modulates GABA(A) receptors in a manner distinct from benzodiazepines. *Sci Rep*, 2017, 7, 46654.

Lobo IA, Harris RA. GABA_A receptors and alcohol. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 90, 90–94.

Lorazepam: A Review of its Clinical Pharmacological Properties and Therapeutic Uses, 1981., <https://insights.ovid.com/> [13.08.2019.]

Luk S, Atayee RS, Ma JD, Best BM. Urinary diazepam metabolite distribution in a chronic pain population. *J Anal Toxicol*, 2014, 38, 135-142.

Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Bieger D. Color Atlas of Pharmacology. Stuttgart, Thieme, 2005, str.214-220.

Lunata- sažetak opisa svojstava lijeka, 2018., <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova> [24.08.2019.]

Maher TJ. Amino Acid Neurotransmitters in the Central Nervous System. U: Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th ed. Lemke TL, Williams DA, urednici, Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013, str. 397-416.

Membrane potential (resting membrane potential), 2016., www.khanacademy.org [07.08.2019.]

Michels G, Moss SJ. GABAA receptors: properties and trafficking. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2007, 42, 3-14.

Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus Psihofarmakologija*, 2002, 11, 183-188.

Mimica N, Štrkalj Ivezić S, Folnegović Šmalc V. Farmakološke smjernice za liječenje anksioznih poremećaja osim posttraumatskoga stresnog poremećaja. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik*, 2007, 13, 60-65.

Most D, Ferguson L, Harris RA. Molecular basis of alcoholism. *Handb Clin Neurol*, 2014, 125, 89–111.

Mudrovičić M, Toljan K, Popović J, Njirić N, Stručić M, Horvat Velić E, Đerke F. Epilepsija. Gyrus, Posebno izdanje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2015, 3, 176-195.

Mughal S, Siddiqui W. Postpartum Depression. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [16.09.2019.]

Mujagić Z, Mujagić H. Biohemija lijekova. Tuzla, Univerzitet u Tuzli, 2012, str. 53-58.

Nagelhout JJ, Plaus KL. Nurse Anesthesia- 4th Edition. St.Louis, Saunders Elsevier, 2010, str. 93-95.

Neuron action potentials: The creation of a brain signal, 2016., www.khanacademy.org [07.08.2019.]

Oldham MA, Ciraulo DA. Sedative-Hypnotic and Anxiolytic Drugs. U: Addictions: A Comprehensive Guidebook. McCrady BS, Epstein EE, New York, Oxford University Press, 2013, str. 155-174.

Olsen R, Peters JA, Hales TG, Sieghart W, Rudolph U, Lambert JJ, Belelli D, Luscher B. (2014). GABAA-receptors: Introduction. IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=72> [05.08.2019.]

Olsen RW, Sieghart W. GABAA Receptors: Subtypes Provide Diversity of Function and Pharmacology. *Neuropharmacology*, 2009, 56, 141-148.

Oruč Lj, Memić A, Kapur L, Krehić J. Biološka osnova anksioznih poremećaja. *Medix: specijalizirani medicinski dvomjesečnik*, 2007, 13, 79-83.

Perrault G, Morel E, Sanger DJ, Zivkovic B. Lack of tolerance and physical dependence upon repeated treatment with the novel hypnotic zolpidem. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, 263, 298-303.

Pharmacology of GABAergic and Glutamatergic Neurotransmission, 2016., basicmedicalkey.com [09.08.2019.]

Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D i sur., urednici. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2001, poglavlje 7: Neurotransmitter Receptors and Their Effects.

Romazicon (flumazenil) injection, 2007., <https://www.fda.gov/> [22.08.2019.]

Schousboe A, Bak LK, Waagepetersen HS. Astrocytic control of biosynthesis and turnover of the neurotransmitters glutamate and GABA. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013, 4, 102.

Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABAA receptors. *J Biol Chem*, 2012, 287, 40224-40231.

Son Y. Molecular mechanisms of general anesthesia. *Korean J Anesthesiol*, 2010, 59, 3-8.

Steffey EP, Mama KR, Brosnan RJ. Inhalation Anesthetics. U: *Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones*. Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Roberthson SA, urednici, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc., 2015, str. 297-331.

Steven B. Karch, MD, FFFLM. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs*. Boca Raton, CRC Press, 2007, str. 32-35.

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

Tan KR, Rudolph U, Lüscher C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends Neurosci*, 2011, 34, 188-97.

Tanaka C, Taniyama K. The Role of GABA in the Peripheral Nervous System. U: *GABA Outside the CNS*. Erdö SL, ur., Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 1992, str. 3-17.

Tiagabine, 2005., www.drugbank.ca [16.09.2019.]

Tolman JA, Faulkner MA. Vigabatrin: a comprehensive review of drug properties including clinical updates following recent FDA approval. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10, 3077-3089.

Trevor JA, Way LW. Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U: *Temeljna i klinička farmakologija*. Katzung GB i sur., urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 371-385.

Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side Effects of Treatment with Benzodiazepines. *Psychiatria Danubina*, 2010, 22, 90–93.

Vnuk D. *Inhalacijska anestezija*. Zagreb, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za kirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, 2008, str. 5.

Vulić-Prtorić A. Strahovi u djetinjstvu i adolescenciji. *Suvremena psihologija*, 2002, 5, 271-293.

Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous Anesthetics. U: Miller's Anesthesia. Eight Edition. Miller RD, ur., London, Elsevier/Saunders, 2014, str. 821-864.

Zorc B, Grga D. Alkohol. *Farm. Glas*, 1999, 5, 59-68.

Wallner M, Hancher HJ, Olsen RW. Ethanol enhances alpha 4 beta 3 delta and alpha 6 beta 3 delta gamma-aminobutyric acid type A receptors at low concentrations known to affect humans.

Weber B, Barros LF. The Astrocyte: Powerhouse and Recycling Center. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7, a020396.

Weir CJ. The molecular mechanisms of general anaesthesia: dissecting the GABA_Areceptor. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 2006, 6, 49-53.

Wenar C. Razvojna psihopatologija i psihijatrija; od dojenačke dobi do adolescencije. Jastrebarsko, Naklada Slap, 2003.

White PF, Trevor AJ. General Anesthetics. U: Basic and Clinical Pharmacology. 11th edition. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici, McGraw-Hill Medical, New York, 2009, str. 423-439.

Yadav R, Yan X, Maixner DW, Gao M, Weng HR. Blocking the GABA transporter GAT-1 ameliorates spinal GABAergic disinhibition and neuropathic pain induced by paclitaxel. *J Neurochem*, 2015, 133, 857-869.

7. SAŽETAK

GABA, glavni inhibicijski neurotransmitor u središnjem živčanom sustavu, ima ključnu ulogu u osiguravanju normalne moždane funkcije. Stoga će bilo kakva promjena u GABA-ergičkoj transmisiji rezultirati nastankom različitih psihijatrijskih i neuroloških oboljenja.

Cilj ovog diplomskog rada bio je opisati najvažnije lijekove s djelovanjem na različite sastavnice GABA-ergične sinapse.

Budući da GABA ispoljava glavnu učinka preko GABA_A-receptora, klinički su najznačajniji upravo oni lijekovi koji svoje terapijsko djelovanje ostvaruju moduliranjem tih receptora. Najpoznatiji od njih su benzodiazepini, barbiturati i Z-lijekovi koji se koriste u širokom području indikacija počevši od anksioznih poremećaja i nesanicе pa sve do mišićnih spazama i epilepsije.

Usprkos velikom broju istraživanja u posljednjih 50-ak godina, još uvijek ne jenjava interes za istraživanjem GABA sustava u zdravlju i bolesti. Ta istraživanja su rezultirala razvojem novih molekula indiciranih u stanjima za koja donedavno nije postojala adekvatna terapija kao što je slučaj breksanolona koji je 2019. registriran kao prvi lijek za olakšavanje simptoma postporođajne depresije.

Otkriće anksiolitičkog učinka kurkumola iz podanka kurkume pobudio je interes za ispitivanjem i drugih molekula iz prirodnih izvora koji bi postigli bolji ili podjednak terapijski učinak kod najčešće primjenjivanih GABA modulatora benzodiazepina, ali uz značajno smanjenje nuspojava, pogotovo onih povezanih s njihovom dugotrajnom primjenom.

SUMMARY

GABA, the major inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, plays a key role in maintaining normal brain function. Therefore, any alteration in GABAergic transmission will result in the development of numerous psychiatric and neurological disorders.

The aim of this master's thesis was to describe the role of the most important medications that act on different elements of GABA synapse.

Given the fact that GABA exerts its effects via GABA_A receptors, many clinically important drugs are those that achieve their specific therapeutic action by targeting GABA_A receptor complex. Of particular importance are benzodiazepines, barbiturates and Z-drugs which are used for numerous indications, including anxiety, insomnia, muscle relaxation and epilepsy.

Despite numerous studies conducted over the last fifty years, there is still a growing interest in exploring GABA system in health and disease with the aim of fully unlocking its therapeutic potential. Some of these experiments had resulted in the discovery of molecules which proved to be valuable for novel indications such as brexanolone which received its approval in 2019., becoming the first drug to be specifically approved for postpartum depression.

The discovery of anxiolytic potential of curcumol from the rhizome of *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) had resulted in an increased number of testing other natural compounds that will be as therapeutically active as benzodiazepines, the most widely used GABA modulators, but without undesirable side effects, especially those associated with their long-term administration.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Smjer: Farmacija
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

GABA SUSTAV U ZDRAVLJU I BOLESTI

Rafaela Bilić
SAŽETAK

GABA, glavni inhibicijski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu, ima ključnu ulogu u osiguravanju normalne moždane funkcije. Stoga će bilo kakva promjena u GABA-ergičkoj transmisiji rezultirati nastankom različitih psihijatrijskih i neuroloških oboljenja.

Cilj ovog diplomskog rada bio je opisati najvažnije lijekove s djelovanjem na različite sastavnice GABA-ergične sinapse.

Budući da GABA ispoljava glavnu ulogu preko GABA_A-receptora, klinički su najznačajniji upravo oni lijekovi koji svoje terapijsko djelovanje ostvaruju moduliranjem tih receptora. Najpoznatiji od njih su benzodiazepini, barbiturati i Z-lijekovi koji se koriste u širokom području indikacija počevši od anksioznih poremećaja i nesаницe pa sve do mišićnih spazama i epilepsije.

Usprkos velikom broju istraživanja u posljednjih 50-ak godina, još uvijek ne jenjava interes za istraživanjem GABA sustava u zdravlju i bolesti. Ta istraživanja su rezultirala razvojem novih molekula indiciranih u stanjima za koja donedavno nije postojala adekvatna terapija kao što je slučaj breksanolona koji je 2019. registriran kao prvi lijek za olakšavanje simptoma postporođajne depresije.

Otkriće anksiolitičkog učinka kurkumola iz podanka kurkume pobudio je interes za ispitivanjem i drugih molekula iz prirodnih izvora koji bi postigli bolji ili podjednak terapijski učinak kod najčešće primjenjivanih GABA modulatora benzodiazepina, ali uz značajno smanjenje nuspojava, pogotovo onih povezanih s njihovom dugotrajnom primjenom.

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

Rad sadrži: 64 stranica, 8 grafičkih prikaza, 3 tablice i 99 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *GABA, GABA receptors, pharmacology, depolarization, anxiolytics, benzodiazepines, barbiturates, Z-drugs, toxicity, safety, anesthetics, anticonvulsants, ethanol, brexanolone*

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvandredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Dr. sc. Živka Juričić, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2019.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

GABA SYSTEM IN HEALTH AND DISEASE

Rafaela Bilić
SUMMARY

GABA, the major inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, plays a key role in maintaining normal brain function. Therefore, any alteration in GABAergic transmission will result in the development of numerous psychiatric and neurological disorders.

The aim of this master's thesis was to describe the role of the most important medications that act on different elements of GABA synapse.

Given the fact that GABA exerts its effects via GABA_A receptors, many clinically important drugs are those that achieve their specific therapeutic action by targeting GABA_A receptor complex. Of particular importance are benzodiazepines, barbiturates and Z-drugs which are used for numerous indications, including anxiety, insomnia, muscle relaxation and epilepsy

Despite numerous studies conducted over the last fifty years ago, there is still a growing interest in exploring GABA system in health and disease with the aim of fully unlocking its therapeutic potential. Some of these experiments had resulted in the discovery of molecules which proved to be valuable for novel indications such as brexanolone which received its approval in 2019., becoming the first drug to be specifically approved for postpartum depression.

The discovery of anxiolytic potential of curcumol for the rhizome of *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) had resulted in an increased number of testing other natural compounds that will be as therapeutically active as benzodiazepines, the most widely used class of GABA modulators, but without undesirable side effects, especially those associated with their long-term administration.

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

Thesis includes: 64 pages, 8 figures, 3 tables and 99 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *GABA, GABA receptors, pharmacology, depolarization, anxiolytics, benzodiazepines, barbiturates, Z-drugs, toxicity, safety, anesthetics, anticonvulsants, ethanol, brexanolone*

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dr. sc. Živka Juričić, Full Professor, University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.