Metabolizam odabranih sedativa i hipnotika

Lovrek, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:904560

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Marko Lovrek

Metabolizam odabranih sedativa i hipnotika

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku kemiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Monike Barbarić.

SADRŽAJ

1. UVOD……..……..……1

1.1. Farmakokinetika……..……1

1.1.1. Apsorpcija……...…….……2

1.1.2. Distribucija……...…….……2

1.1.3. Metabolizam……. 2

1.1.4. Eliminacija……3

1.2. Anksioznost……..3

1.3. Nesanica……...……4

2. OBRAZLOŽENJE TEME……..……5

3. MATERIJALI I METODE……..……6

4. REZULTATI I RASPRAVA……...……7

4.1. Barbiturati…….7

4.1.1. Uvod…….…….7

4.1.2. Mehanizam djelovanja……..8

4.1.3. Struktura i SAR ……8

4.1.4. Apsorpcija…….……9

4.1.5. Distribucija……...…10

4.1.6. Metabolizam……....10

4.1.7. Eliminacija…….……...……12

4.1.8. Indukcija enzima…….……12

4.1.9. Interakcije……13

4.1.10. Neželjeni učinci…….……13

4.2. Benzodiazepini……...……14

4.2.1. Uvod i SAR…….14

4.2.2. Apsorpcija……15

4.2.3. Distribucija……..15

4.2.4. Metabolizam……16

4.2.5. Eliminacija…….……..16

4.2.6. Farmakogenetika…….…17

4.2.6.1. Citokrom P450 2C19…….……..……..…17

4.2.6.2. Citokrom P450 3A4/5……...……18
4.2.7. Interakcije……19
4.2.7.1. Etanol……19
4.2.7.2. Analgetici i anestetici……...……19
4.2.7.3. Antiulkusni lijekovi……..……20
4.2.7.4. Antidepresivi……..……20
4.2.7.5. Oralni kontraceptivi……..…….……20
4.2.7.6. Antikonvulzivi……..…….……21
4.2.7.7. Antimikrobni lijekovi……..……..21
4.2.7.8. Kardiovaskularni lijekovi……..……21
4.2.8. Neželjeni učinci……..……..22
4.3. Z-lijekovi……..……..23
4.3.1. Uvod……23
4.3.2. Mehanizam djelovanja……..……23
4.3.3. Apsorpcija……24
4.3.4. Distribucija……..24
4.3.5. Metabolizam……25
4.3.6. Eliminacija……..…….……26
4.3.7. Interakcije……26
4.3.8. Neželjeni učinci……...……26
4.4. Agonisti melatoninskih receptora……..……..27
4.4.1. Uvod……27
4.4.2. Apsorpcija……...……28
4.4.3. Distribucija……..28
4.4.4. Metabolizam……...…….28
4.4.5. Eliminacija……..……...……31
4.4.6. Interakcije……31
4.4.7. Neželjeni učinci……..….32
4.5 Antagonisti oreksinskih receptora……..……...32
4.5.1. Uvod ……..……..32
4.5.2. Apsorpcija……...….33

4.5.3. Distribucija……..……34
4.5.4. Metabolizam……34
4.5.5. Eliminacija……..…….35
4.5.6. Interakcije……....35
4.5.7. Neželjeni učinci…….……..36

5. ZAKLJUČAK…….……..37

6. LITERATURA …….38

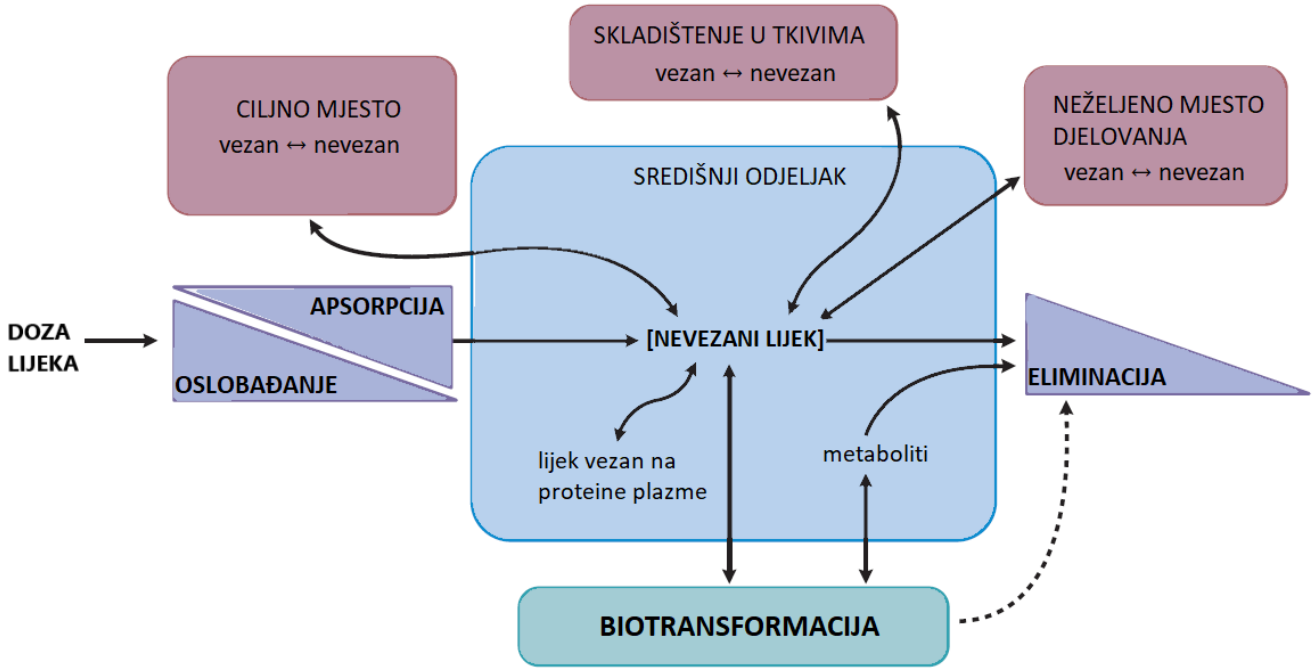
7. SAŽETAK……..……..46

8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD..48

1. UVOD

1.1. Farmakokinetika

Preduvjet djelotvornosti lijeka je dolazak na ciljno mjesto u odgovarajućem kemijskom obliku i koncentraciji. Na tom putu lijek mora proći nekoliko restriktivnih barijera (Slika 1), od apsorpcije iz gastrointestinalnog sustava do njegove raspodjele po tijelu pomoću krvnih i limfnih žila, a pritom isto mora preživjeti metabolizam i eliminaciju. Apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija procesi su farmakokinetike (Brunton i Knollman, 2022). Drugim riječima, farmakokinetika opisuje metaboličku sudbinu lijeka u organizmu što se najčešće prikazuje grafom ovisnosti koncentracije lijeka o proteklom vremenu. Integracijom takvog grafa dobije se površina ispod krivulje (area under the curve, AUC) koji prikazuje sistemsku izloženost lijeka organizmu. Poznavanje farmakokinetike od presudne je važnosti za sigurnu i efikasnu uporabu lijekova, optimizaciju režima doziranja, predviđanja interakcija te prilagodbu lijeka za populacije.



Slika 1. Međuodnos apsorpcije, distribucije, metabolizam i eliminacije lijeka (preuzeto i prilagođeno prema Brunton i Knollman, 2022.)

1.1.1. Apsorpcija

Apsorpcija je postupak prevođenja lijeka od mjesta primjene do središnjeg odjeljka – cirkulacije (Brunton i Knollman, 2022). Apsorpcija lijeka prethodi svim ostalim farmakokinetskim procesima jer bez apsorpcije ne možemo ni govoriti o ostalim procesima. Razlikujemo različite puteve primjene lijeka: peroralni, intravenozni, intramuskularni, sublingvalni, bukalni, nazalni, rektalni… svaki sa svojim specifičnostima, prednostima i nedostacima. Kvantitativna mjera apsorpcije lijeka naziva se bioraspoloživost. Bioraspoloživost predstavlja postotak lijeka koji dolazi u sistemsku cirkulaciju. Kemijska struktura lijeka, način primjene, farmaceutski oblik, fiziološki i patofiziološki procesi bitni su faktori koji određuju bioraspoloživost. Farmaceutski oblik djelatne tvari bitan je za apsorpciju jer različitim formulacijama drugačiji je početak i duljina otpuštanja djelatne tvari i samim time apsorpcije.

1.1.2. Distribucija

Distribucija je proces koji opisuje raspodjelu lijeka po tkivima u tijelu. Lijek se putem krvi prvo distribuira u dobro prokrvljena tkiva kao što su jetra, bubrezi i mozak, a naknadno se distribuira u mišiće, kosti i masno tkivo. Volumen distribucije (V_D) farmakokinetski je parametar koji prikazuje raspodjelu lijeka po tkivima. Predstavlja omjer ukupne količine lijeka u organizmu i koncentracije lijeka u plazmi. Što je veći V_D, veća je raspodjela lijeka po tkivima i posljedično je manja koncentracija lijeka u plazmi, a manja vrijednost ukazuje na manju raspodjelu po tkivima i veću koncentraciju lijeka u plazmi. Stoga lijekovi koji imaju velik V_D su vrlo lipofilni, opsežno se distribuiraju po organizmu i nakupljaju u masnom tkivu, a lijekovi s malim V_D se zadržavaju se u plazmi, hidrofilni su ili su u visokom postotku vezani za proteine plazme. Protein plazme koji najčešće veže kisele lijekove je albumin, a bazične lijekove α_1-kiseli glikoprotein. Poznavanje distribucije osobito je bitno za osjetljive skupine kao što su trudnice i dojilje jer želimo spriječiti neželjeni učinak lijekova na razvoj fetusa/djeteta.

1.1.3. Metabolizam

Većina lijekova su ksenobiotici odnosno tvari koje se prirodno ne nalaze u organizmu. Ksenobiotici podliježu brojnim metaboličkim reakcijama koje u načelu dovode do detoksikacije i omogućuju im bolje izlučivanje (www.ncbi.nlm.nih.gov). Rezultat su

hidrofilniji produkti od početnog spoja što je bitno jer se hidrofilne tvari bolje izlučuju što je i krajnji cilj. Razlikujemo reakcije prve i reakcije druge faze metabolizma. U reakcije prve faze metabolizma svrstavaju se reakcije oksidacije, redukcije i hidrolize čime se mijenjaju značajke postojećih funkcionalnih skupina ili se uvode nove funkcionalne skupine u strukturu lijeka, dok reakcije druge faze obuhvaćaju reakcije glukuronidacije, sulfokonjugacije, acetilacije, metilacije, konjugacije s reduciranim glutationom i konjugacije s aminokiselinama (Rendić, 2016). Lijekovi se u najvećoj mjeri metaboliziraju u jetri, no također bitna mjesta metabolizma su gastrointestinalni trakt, bubrezi i pluća. Iako postoje brojni enzimi koji kataliziraju reakcije metabolizma, enzimi iz superporodice citokrom P450 zaslužni su za metabolizam 70-80% svih lijekova u kliničkoj praksi. Na ekspresiju svakog pojedinog izoenzima iz citokrom P450 superporodice utječu mnogi mehanizmi i faktori – genski polimorfizmi, indukcija ili inhibicija pod utjecajem drugog ksenobiotika, citokini, hormoni, različite bolesti, spol, dob (Zanger i Schwab, 2013).

1.1.4. Eliminacija

Postoje različiti načini eliminacije lijeka iz organizma, a dva najčešća načina su renalna i hepatička eliminacija, no postoji i eliminacija preko pluća, mlijeka, sline, suza i znoja. Vrlo je bitno znati put eliminacije lijeka pogotovo u pacijenata koji imaju oštećenje jetre ili bubrega kako bi se lijek mogao prikladno dozirati. Klirens igra vrlo bitnu ulogu u dizajniranju režima doziranja kod kronične terapije. Cilj je postići ravnotežnu koncentraciju lijeka u plazmi unutar terapijskog raspona pri čemu je klirens obično konstantan jer metabolički enzimi i transporteri najčešće nisu zasićeni (Brunton i Knollman, 2022). Pojednostavljeno, klirens je omjer intravenozne doze lijeka i AUC-a, odnosno mjera uklanjanja lijeka iz plazme u jedinici vremena. Drugi bitan parametar je poluvrijeme eliminacije – vrijeme potrebno da se koncentracija lijeka u organizmu prepolovi.

1.2. Anksioznost

Od svih psihijatrijskih poremećaja najčešći su anksiozni poremećaji. Prema epidemiološkim istraživanjima trećina populacije pati od nekog oblika anksioznog poremećaja u jednom trenutku svoga života (Bandelow i Michaelis, 2015). Obilježje anksioznosti kao patološkog stanja je osjećaj ustrašenosti praćen somatskim znakovima što upućuje na

prekomjernu aktivnost vegetativnog živčanog sustava (Crnković, 2017). Patofiziologija anksioznog poremećaja nije u potpunosti razjašnjena, no poznato je da amigdala i neurološki putevi povezani s njom igraju bitnu ulogu. Stoga se neurotransmitori noradrenalin, serotonin, dopamin i γ-aminomaslačna kiselina (GABA) koji sudjeluju u tim neurološkim putevima smatraju glavnim medijatorima anksioznosti (www.ncbi.nlm.nih.gov). U anksiozne poremećaje spadaju selektivni mutizam, specifične fobije, panični poremećaj, agorafobija, generalizirani anksiozni poremećaj, socijalna anksioznost, anksiozni poremećaj uzrokovan supstancijom/lijekom i anksiozni poremećaj uzrokovan drugom bolesti. Karakteristični simptomi anksioznih poremećaja su anksioznost i zabrinutost. Ostali simptomi poput poremećaja spavanja, smetnje u koncentraciji, smanjene psihomotorne sposobnosti preklapaju se s brojnim drugim poremećajima pri čemu se anksiozna stanja nerijetko pojavljuju uz ostale poremećaje. Terapija anksioznosti uključuje psihoterapiju i farmakološku terapiju kod koje se najčešće primjenjuju benzodiazepini i antidepresivi.

1.3. Nesanica

Nesanica kao simptom jedan je od najčešćih razloga obraćanja liječniku primarne zdravstvene zaštite. Pretpostavlja se da u Hrvatskoj od nesanice pati 26% populacije, 15% od lakšeg, a 11% od težeg oblika nesanice. Nesanica češće zahvaća žene te osobe starije životne dobi (Begić, 2017). Čak i kraće epizode smanjenog i ometanog sna imaju učinak na endokrini, metabolički, kardiovaskularni, autonomni i imunosni sustav (Mullington i sur., 2021). Stoga je uspostavljanje stabilnog rasporeda spavanja usklađenog s cirkadijalnim ritmom ključno za održavanje pravilnog funkcioniranja različitih fizioloških sustava i regulaciju hormona. Cirkadijalni ritam temelj je ciklusa budnost-spavanje, a suprahijazmtska jezgra odgovorna je za usklađivanje budnosti i spavanja. Pretpostavlja se da kontrola ciklusa budnost-spavanje proizlazi iz interakcije dva suprotstavljena sustava, jedan koji potiče spavanje, a drugi koji potiče budnost (Morris i sur., 2016). Više je definicija nesanice, jedna od njih definira nesanicu kao vrijeme usnivanja dulje od 45 minuta, 4 ili više buđenja tijekom noći te ukupnu duljinu spavanja kraću od 6 sati. Navedene smetnje mogu se javiti pojedinačno ili u kombinacijama, a ako traju dulje od mjesec dana i prisutne su više od 4 dana u tjednu zadovoljeni su kriteriji za dijagnozu nesanice. Dijagnoza se također može postaviti iako nisu zadovoljeni gore navedeni kvantitativni kriteriji, a pacijent se žali na kvalitetu sna - jutarnji umor, neispavanost, pospanost po danu (Begić, 2017).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Sedativi i hipnotici jedni su od najkorištenijih lijekova u svijetu kao i u Republici Hrvatskoj. Jedan od razloga njihovog učestalog propisivanja je mišljenje da su vrlo sigurna skupina lijekova. No, novija istraživanja ukazuju na brojne neželjene učinke sedativa i hipnotika te da su rizici njihove primjene podcijenjeni.

Skupina sedativa i hipnotika vrlo je heterogena i u nju se ubrajaju mnogobrojni lijekovi od barbiturata, benzodiazepina, Z-lijekova, agonista melatoninskih receptora do antagonista oreksinskih receptora. Svaka od tih pojedinih podskupina ima određene, prednosti i nedostatke te metaboličke specifičnosti koji bi se trebali uzeti u obzir prilikom njihovog propisivanja.

Cilj ovog diplomskog rada je dati pregled metabolizma odabranih sedativa i hipnotika te se osvrnuti na interakcije i neželjene učinke tih lijekova.

3. MATERIJALI I METODE

Za izradu diplomskog rada proučavana je stručna i znanstvena literatura u bazi PubMed te udžbenici i ostala dostupna literatura.

Ključne riječi uključujući i njihove kombinacije koje su korištene u pretraživanju su:

ADME

adverse effects

pharmacokinetics

benzodiazepines

melatonin receptor agonists

Z-drugs

barbiturates

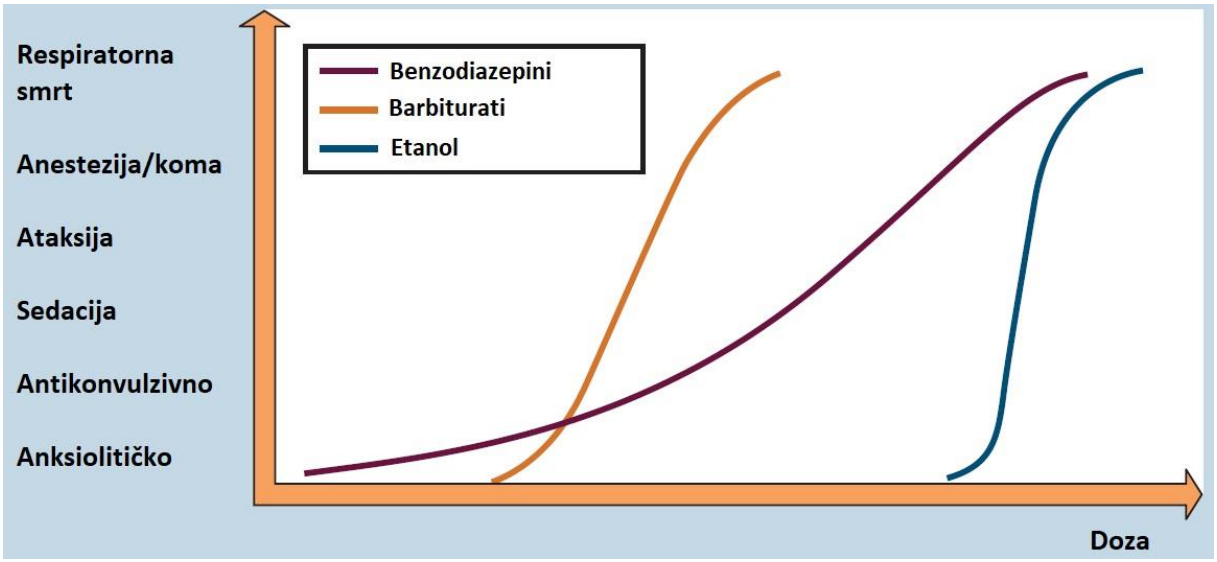
orexin receptor antagonists

metabolism

biotransfromation

4. REZULTATI I RASPRAVA

Sedativi i hipnotici su lijekovi koji smanjuju aktivnost središnjeg živčanog sustava (SŽS), a razlikuju se u jačini samog učinka – hipnotici izazivaju jaču depresiju SŽS-a. Njihova je upotreba vrlo rasprostranjena što govori podatak da su diazepam i alprazolam na listi 10 najpopisivanijih lijekova u 2022. godini (www.halmed.hr). Koriste se u brojnim indikacijama: anksioznost, nesanica, terapija epilepsije, preanestezija, anestezija… Stariji hipnotici (npr. barbiturati), imaju puno strmiju krivulju doza-učinak; odnosno potrebna je puno manja doza da izazove komu, a kasnije i smrt. Noviji hipnotici (npr. benzodiazepini), imaju krivulju doza-učinak polegnutiju i samim time potrebna je puno veća doza da se izazove smrt (Slika 2). Zbog sigurnosnog profila koji proizlazi iz te razlike benzodiazepini su istisnuli barbiturate kao lijekove za liječenje anksioznosti i nesanice.



Slika 2. Usporedba krivulja doza-učinak barbiturata, benzodiazepina i etanola (preuzeto i prilagođeno prema Wecker i sur., 2018.)

4.1. Barbiturati

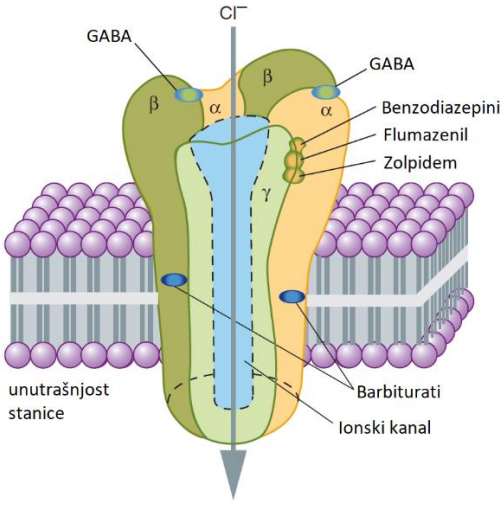
4.1.1. Uvod

Barbiturati se danas vrlo rijetko koriste kao sedativi-hipnotici zbog lošeg sigurnosnog profila. Toksičnost pri niskim dozama, neselektivnost, uska terapijska širina, indukcija citokrom P450 enzima, povišenje jetrenih enzima samo su neki od neželjenih učinaka barbiturata. Uglavnom su u uporabi kao antiepileptici i opći anestetici. Koriste se i za liječenje

neonatalne hiperbilirubinemije i za smanjenje sindroma ustezanja kod dugotrajne uporabe alkohola i benzodiazepina.

4.1.2. Mehanizam djelovanja

Barbiturati imaju više mehanizma djelovanja odnosno djeluju na više različitih meta. Smatra se da je djelovanje na $GABA_A$ receptor najbitnije za terapijski učinak. U nižim dozama barbiturati djeluju kao pozitivni alosterički modulatori $GABA_A$ receptora, a u većim dozama mogu direktno aktivirati $GABA_A$ receptor (Katzung, 2017). Mogu se vezati na α i β podjedinicu receptora (Slika 3) pri čemu dolazi do konformacijske promjene i nakon vezanja γ-aminomaslačne kiseline, sam kloridni kanal ostaje dulje vrijeme otvoren. Stanica je hiperpolarizirana i spriječen je prijenos akcijskog potencijala. Barbiturati mogu puno jače aktivirati funkciju $GABA_A$ receptora nego maksimalne efektivne koncentracije benzodiazepina (Brunton i Knollman, 2022). Barbiturati smanjuju ekscitatorni učinak glutamata na AMPA receptore, a mogu inhibirati i nikotinsku transmisiju u autonomnom živčanom sustavu (Walsh i Katz, 2017).

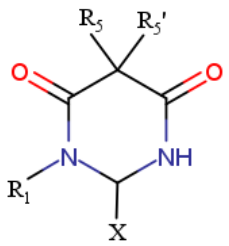


Slika 3. Struktura $GABA_A$ receptora (preuzeto i prilagođeno prema Katzung, 2017.)

4.1.3. Struktura i SAR barbiturata

Barbiturati su derivati barbiturne kiseline odnosno 2,4,6-pirimidintriona. Deprotonacijom jednog od amida dolazi do keto-enolne tautomerije, (pKa_1=3.9; pKa_2=12.5) a susjedna karbonilna skupina zbog svoje elektron odvlačeće prirode pomaže stabilizirati

negativni naboj koji nastaje gubitkom protona (www.ncbi.nlm.nih.gov). Svi barbiturati koji djeluju u SŽS-u imaju barem jednu N-H vezu što ih čini slabo kiselima, a različiti supstituenti smanjuju inače izrazita kisela svojstva barbiturne kiseline (Ernst i sur., 2015). Kiselost je bitno svojstvo za aktivnost barbiturata, odnosno udio ionizirane i neoionizirane frakcije, jer samo neionizirana frakcija može proći krvno-moždanu barijeru. Potrebno je otprilike 40-60% disocijacije da barbiturati u dovoljnim količinama prođu krvno-moždanu barijeru i djeluju u SŽS-u (Alagarsamy, 2010). Barbiturna kiselina ne djeluje hipnotski kao barbiturati jer nije dovoljno lipofilna da u dovoljnim količinama prijeđe krvno-moždanu barijeru i samim time ispolji klinički učinak u središnjem živčanom sustavu. Supstitucijom barbiturne kiseline na položajima N-1 i C-5 (Slika 4) povećava se lipofilnost i poboljšava se hipnotski učinak. Zbroj ugljikovih atoma oba supstituenta na C-5 bi trebala biti između 6-10 za optimalni hipnotski učinak; povećavanjem broja ugljikovih atoma ubrzava se početak, a smanjuje duljina djelovanja lijeka. C-5 supstitucija s nezasićenim i razgranatim supstituentima čini lijek potentnijim, ali smanjuje duljinu djelovanja zbog lakše metaboličke konverzije u polarnije metabolite. Zasićeni, nerazgranati alifatski i aromatski supstituenti pridonose duljem djelovanju. Zamjena kisika sumporom na C-2 dovodi do brzog učinka i kraćeg djelovanja, dok zamjena na C-4 i C-6 smanjuje hipnotski učinak (Alagarsamy, 2010).



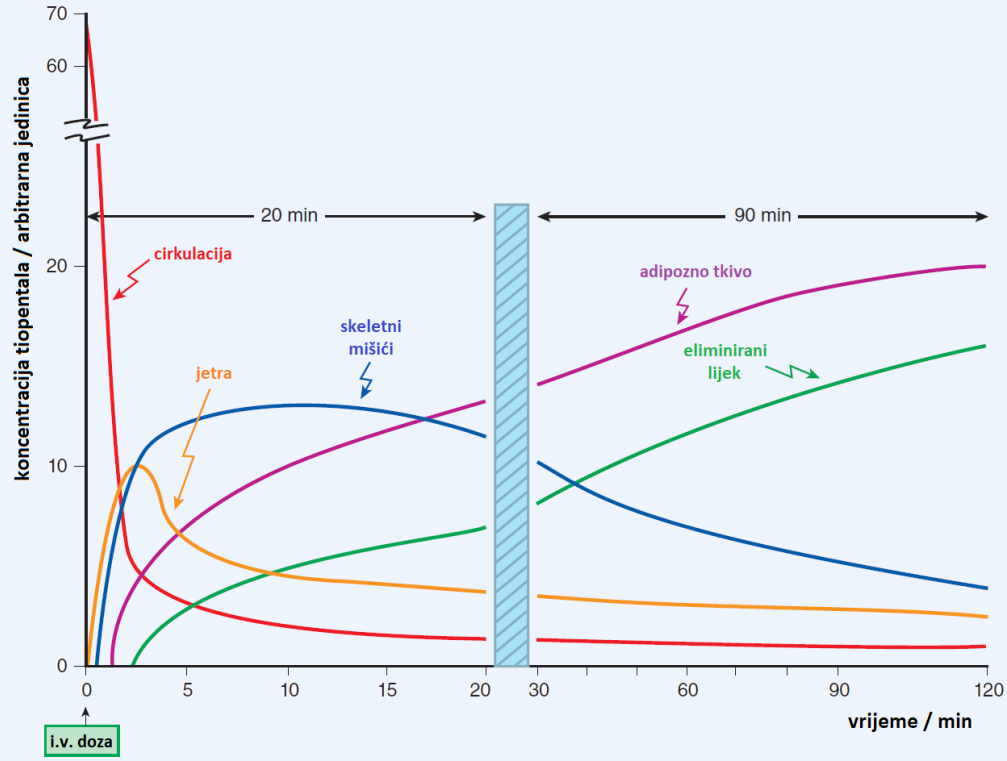
Slika 4. Opća struktura barbiturata

4.1.4. Apsorpcija

Većina barbiturata vrlo se dobro apsorbira nakon oralne primjene (Walsh i Katz, 2017). Natrijeve soli barbiturata apsorbiraju se brže nego njihove pripadajuće kiseline. Početak djelovanja varira 10 – 60 minuta i produljuje se ako se unosi uz hranu (Brunton i Knollman, 2022).

4.1.5. Distribucija

Vezanje barbiturata na proteine plazme ovisi o fizičko-kemijskim svojstvima pojedinog barbiturata, od 20% za fenobarbital do 80% za tiopental. R-(-)-izomeri se u većoj mjeri vežu na serumske proteine (Rendić, 2016). Barbiturati se raspodjeljuju po čitavom tijelu prolazeći krvno-moždanu i placentarnu barijeru. Smanjenjem kiselosti barbiturata (povećavanjem pKa) zbog različitih supstituenta na C-5 povećava se sposobnost prelaska bioloških barijera (Ernst i sur., 2015). Jako lipofilni barbiturati, kao tiopental koji se koristi za uvod u anesteziju, nakon početne distribucije u središnji živčani sustav redistribuira se u manje vaskularna tkiva, posebice u mišiće i masno tkivo (Slika 5) što dovodi do smanjenja koncentracije lijeka u plazmi i mozgu. Posljedica toga je buđenje pacijenta već 5-15 minuta nakon primjene tiopentala (Brunton i Knollman, 2022).

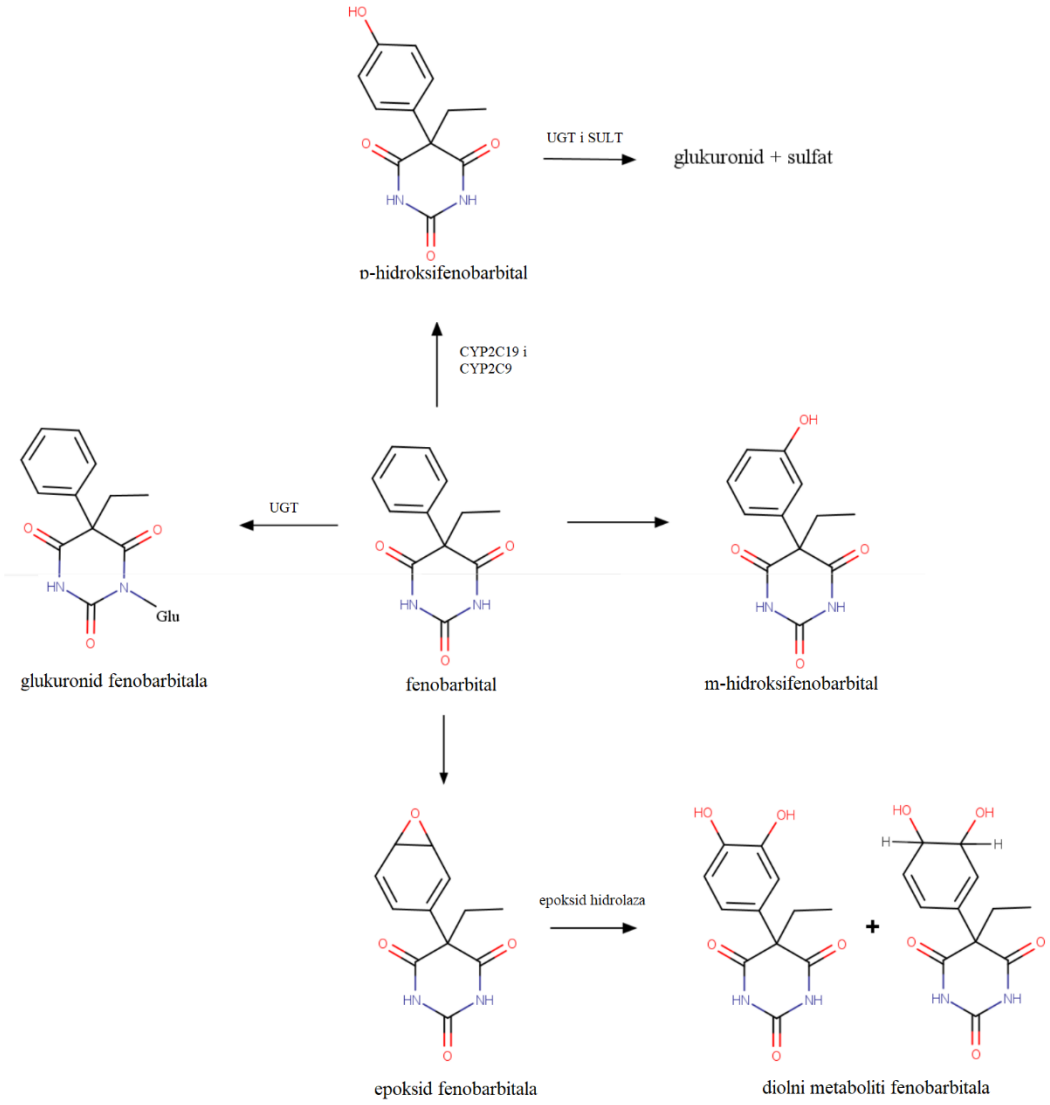


Slika 5. Redistribucija tiopentala (preuzeto i prilagođeno prema Brunton i Knollman, 2022.)

4.1.6. Metabolizam

Barbiturati se gotovo u potpunosti metaboliziraju prije nego što se eliminiraju putem bubrega, osim nekih manje lipofilnih derivata primjerice fenobarbitala. Oksidacija supstituenta

na C-5 glavni je metabolički put kojim barbiturati postaju farmakološki neaktivni (Brunton i Knollman, 2022). Oksidacijom nastaju fenoli (Slika 6) i alkoholi koji se mogu dalje oksidirati i tvoriti ketone i karboksilne kiseline. Moguća je konjugacija s glukuronskom kiselinom i nastanak sulfata. Barbiturati s propenom na C-5 inaktiviraju citokrom P450 enzime alkilacijom porfirinskog prstena. Kod fenobarbitala dolazi do konjugacije heterocikličkog dušika s glukuronskom kiselinom. Ovisno o strukturi barbiturata dolazi do N-dealkilacije (S-izomeri brže se metaboliziraju) i oksidativne desulfuracije tiobarbiturata (Alagarsamy, 2010). Različiti enzimi iz superporodice citokrom P450 sudjeluju u metabolizmu barbiturata, a najčešći su CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B1. U manjoj mjeri dolazi do hidrolize heterocikličkog prstena uz enzim amidazu.



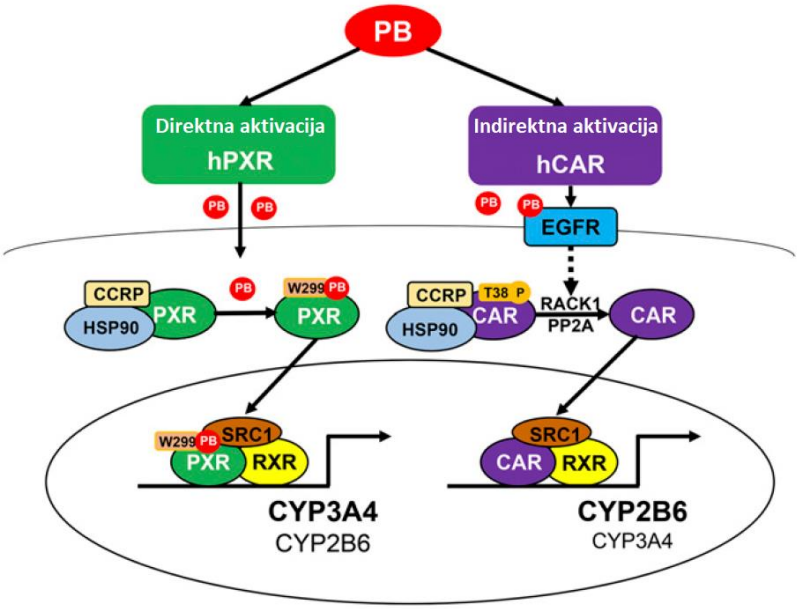
Slika 6. Metabolizam fenobarbitala

4.1.7. Eliminacija

Veći dio doze barbiturata eliminira se jetrom, a samo manji dio bubregom (Roberts i Buckley, 2011). Eliminacija barbiturata sporija je kod novorođenčadi, starije populacije i pacijenata s jetrenom ili bubrežnom disfunkcijom. U trudnoći zbog povećanog volumena distribucije produljuje se poluvrijeme eliminacije. Kontinuiranom primjenom barbiturata induciraju se jetreni enzimi čime se smanjuje poluvrijeme eliminacije vrlo velikome broju lijekova (Walsh i Katz, 2017).

4.1.8. Indukcija enzima

Pod indukcijom enzima podrazumijeva se povećanje enzimske aktivnosti kao posljedice povećane biosinteze i/ili aktivnosti već sintetiziranog enzima i pojavljuje se uslijed izlaganja stanice kemijskoj tvari/lijeku (induktoru) (Rendić, 2016). Indukcija mikrosomalnih enzima svojstvo je svih barbiturata (Ioannides i Parke, 1975). Fenobarbital direktno aktivira pregnanski x receptor (PXR), a indirektno konstitutivni androstanski receptor (CAR) (Slika 7) (Li i sur., 2019). CAR i PXR nuklearni su receptori, relativno promiskuitetni i smatraju se vrlo bitnima u detoksikaciji steroida, žučnih kiselina i ksenobiotika. Detoksikacijski geni inducirani s CAR i PXR uključuju indukciju nekoliko enzima reakcija 1. faze metabolizma (citokrom P450), više enzima reakcija 2. faze metabolizma kao uridindifosfo-glukuronoziltransferaze (UDPGT), glutation S-transferaze (GST) i sulfotransferaze (SULT), ali i neke transportere kao MDR1 i MRP2 (Hernandez i sur., 2009). Barbiturati induciraju aktivnost sintaze δ-aminolevulinske kiseline, koja je mitohondrijski enzim i aldehid dehidrogenaze koji je citosolni enzim stoga indukcija nije ograničena samo na mikrosomalne enzime. (Brunton i Knollman, 2022). Fenobarbital indukcijom sintaze δ-aminolevulinske kiseline, enzima čija je aktivnost ograničavajući faktor u sintezi hema, povećava dostupnost hema koji je potreban kao prostetska skupina citokrom P450 enzima (Kakizaki i sur., 2002) Barbiturati s duljim poluvremenom eliminacije jače induciraju aktivnost enzima. Stoga, fenobarbital s vrlo dugim poluvremenom eliminacije jedan je od najjačih induktora enzima unutar skupine barbiturata (Ioannides i Parke, 1975).



Slika 7. Mehanizam indukcije enzima uzrokovanog fenobarbitalom (preuzeto i prilagođeno prema Li i sur., 2019.)

4.1.9. Interakcije

Kombinacija barbiturata s drugim depresorima SŽS-a može uzrokovati tešku depresiju vitalnih funkcija. Česti su slučajevi pacijenata koji su uz terapiju barbituratima koristili etanol ili su imali u terapiji i lijekove poput prve generacije antihistaminika ili inhibitore monoamino oksidaze (Brunton i Knollman, 2022). Dodatni problem predstavlja uska terapijska širina barbiturata. Barbiturati zbog indukcije metabolizma stupaju u farmakokinetske interakcije sa širokim spektrom različitih lijekova kao što su antibiotici, antiaritmici, antimikotici, antikoagulansi, antipsihotici, oralni kontraceptivi… Stoga istodobnom primjenom s barbituratima smanjuju se plazmatske koncentracije navedenih lijekova i samim time imaju ograničen terapijski učinak.

4.1.10. Neželjeni učinci

Zbog sedativnog djelovanja barbiturata, mogući su zaostali učinci sljedeći dan poput pospanosti, razdražljivosti, smanjene sposobnosti rasuđivanja… Paradoksalna ekscitacija je idiosinkratična reakcija koja se najčešće javlja kod fenobarbitala i N-metilbarbiturata i češće zahvaća starije pacijente. Barbiturati potiču sintezu porfirina stoga su apsolutno

kontraindicirani kod porfirija (Brunton i Knollman, 2022). Moguć je razvoj hiperosjetljivosti na barbiturate s benzenom u strukturi (fenobarbital) jer metabolizmom nastaju reaktivni intermedijeri aren oksidi. Aren oksidi se mogu detoksicirati uz enzim epoksid hidrolazu, a u slučaju nedovoljne detoksikacije mogu se kovalentno vezati na staničnu membranu tvoreći antigene i posljedično razviti hiperosjetljivost (Walsh i Katz, 2017). Kod dugotrajne primjene barbiturata razvija se tolerancija i potrebne su sve veće doze da se postigne isti učinak. Desenzitizacija receptora koja se povećava kako se povećava doza barbiturata i indukcija vlastitog metabolizma razlozi su razvitka tolerancije. Tolerancija se ne razvija za fatalne doze, stoga su česta predoziranja kod ovisnika jer se kod njih samo sužava terapijska širina lijeka odnosno uzimaju se sve veće doze da se postigne željeni učinak čime se sve više približava fatalnoj dozi (Coupey, 1997). Kod teških intoksikacija barbituratima disanje je sporo ili brzo i plitko, pada krvni tlak i pacijent je u komi. Uzrok fatalnih ishoda je otkazivanje bubrega i respiratorne komplikacije (edem, bronhopneumonija, atelektaza). Kod intoksikacije barbituratima koriste se suportivne mjere kojima se prate vitalne funkcije poput disanja i cirkulacije te se intervenira po potrebi, a primjena stimulansa središnjeg živčanog sustava je kontraindicirana. Forsirana alkalna diureza koja povećava izlučivanje fenobarbitala može se primijeniti kod intoksikacije fenobarbitalom (Brunton i Knollman, 2022).

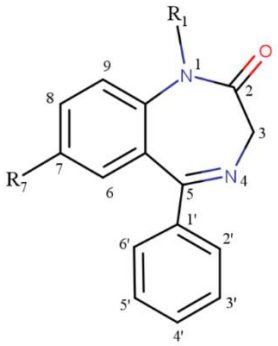
4.2. Benzodiazepini

4.2.1. Uvod i SAR

Benzodiazepini djeluju kao pozitivni alosterički modulatori $GABA_A$ receptora, njihovim vezanjem za receptore dolazi do promjene konformacije samog receptora čime povećavaju djelovanje GABA-e na receptor što rezultira ulaskom kloridnih iona u stanicu. Posljedično, stanica postaje hiperpolarizirana i otežava se provođenje akcijskog potencijala zbog čega djeluju depresivno na SŽS. Za djelovanje benzodiazepina (Slika 8) bitan je položaj i prisutnost određenih skupina o čemu nam govori SAR benzodiazepina:

1. elektron odvlačeća skupina (-Cl, -Br, -F, $-NO_2$) na položaju C-7
2. položaj C-6, C-8 i C-9 bi trebali biti nesupstituirani
3. fenilna skupina na položaju C-5
4. elektron odvlačeće skupine na položajima 2' i 6' pojačavaju aktivnost, dok supstituenti na položaju 3', 4', i 5' značajno smanjuju aktivnost
5. supstitucija N^1 položaja alkilom, arilalkilom ili amino alkilom povećava aktivnost

6. redukcija karbonilne skupine na položaju C-2 do $–CH_2$ smanjuje aktivnost
7. zasićenje dvostruke veze C4-5 ili pomak dvostruke veze na C3-4 smanjuje aktivnost
8. –OH skupina na položaju C-3 zadržava aktivnost, ali utječe na poluvrijeme eliminacije (konjugacija s glukuronskom kiselinom)
9. triazolo benzodiazepini (alprazolam) imaju jače djelovanje



Slika 8. Opća struktura benzodiazepina

4.2.2. Apsorpcija

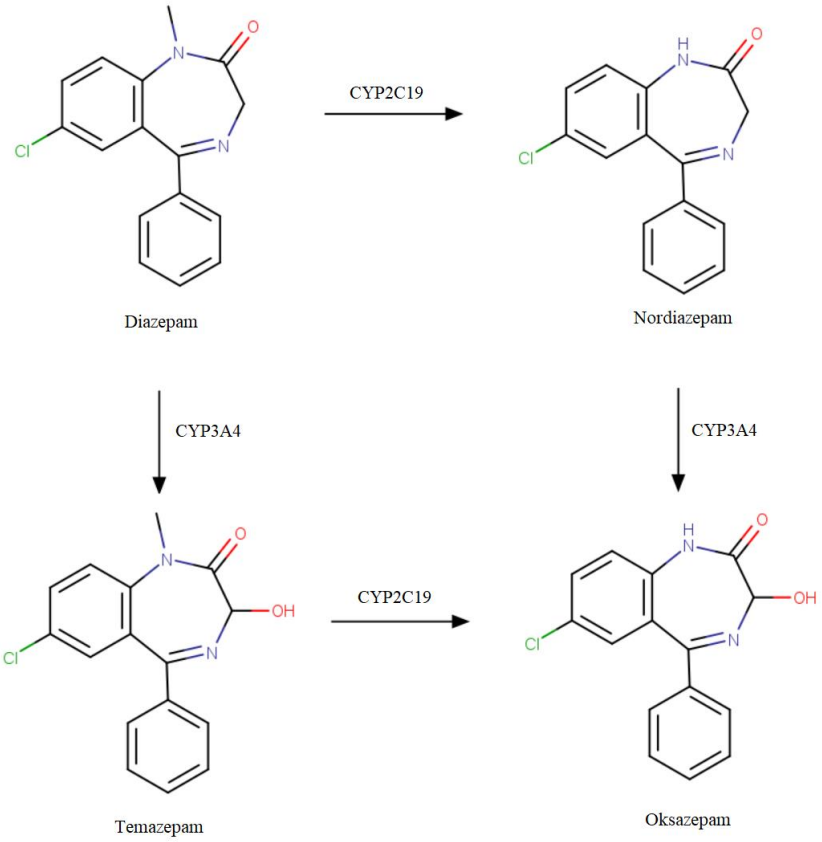
Strukturne karakteristike benzodiazepina uvjetuju njihovu razliku u lipofilnosti koja se jako razlikuje unutar skupine. Razlika u lipofilnosti ima značajnu ulogu u farmakokinetici benzodiazepina (Mozayani i Raymon, 2004). Brzo se i gotovo u potpunosti apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta.

4.2.3. Distribucija

Benzodiazepini su u visokom postotku vezani za proteine plazme (70-98%) i imaju velik volumen distribucije. Zbog svoje lipofilnosti benzodiazepini dobro prelaze krvno-moždanu i placentarnu barijeru, a izlučuje se i u majčino mlijeko stoga može doći do sedacije djeteta. Lipofilniji benzodiazepini raspodjeljuju se u lipofilne odjeljke iz kojih se dalje raspodjeljuju u plazmu te se tako produljuje poluvrijeme eliminacije. Primjer je diazepam, kojem je kod pretilih osoba povećan V_d i potrebno je dulje vrijeme za postizanje stalnih koncentracija lijeka u krvi, ali isto tako je dulji „washout“ period (Bruno i sur., 2020).

4.2.4. Metabolizam

Biotransformacija benzodiazepina najvećim dijelom ide preko citokrom P450 enzima 3A4 i 2C19. Citokrom P450 3A4 katalizira reakciju hidroksilacije na položaju C-3, dok 2C19 posreduje reakciju N-dealkilacije (Slika 9). Kod alprazolama dolazi i do α-hidroksilacije preko citokrom P450 3A5 te tako nastaje α-hidroksialprazolam. Krajnji korak je konjugacija s glukuronskom kiselinom preko hidroksilne skupine pri čemu nastaje hidrofilnija molekula (Katzung, 2017).



Slika 9. Metabolizam diazepama

4.2.5. Eliminacija

Nakon konjugacije hidroksilne skupine s glukuronskom kiselinom dolazi do izlučivanja metabolita, najvećim dijelom preko urina. Poluvrijeme eliminacije izuzetno varira unutar skupine (Tablica 1), od remimazolama koji se koristi kao anestetik čije djelovanje traje oko 10 minuta do diazepama, dugodjelujućeg benzodiazepina koji ispoljava farmakološko djelovanje i do 100 sati nakon primjene.

Tablica 1. Benzodiazepini i njihove osnovne farmakokinetske značajke (Mimica i sur., 2002.)

Lijek	Približne ekvivalentne doze (mg)	Brzina djelovanja	Aktivni metaboliti	Prosječno vrijeme poluživota (sati)	Dužina djelovanja	Uobičajene doze za odrasle (mg/dan)
alprazolam	0,5	srednje	da	12	kratko	0,5 - 6
bromazepam	2,25	brzo	da	17	kratko	3 - 36
diazepam	5	brzo	da	100	dugo	2 - 40
flurazepam	5	brzo	da	100	dugo	15 - 30
klonazepam	0,25	brzo	ne	34	dugo	1,5 - 6
lorazepam	1	srednje	ne	15	kratko	2 - 6
medazepam	5	brzo	da	8	kratko	20 - 50
midazolam	1,25 - 1,7	brzo	da	2,5	kratko	7,5 - 15
nitrazepam	5	brzo	ne	15	kratko	5 - 10
oksazepam	15	polako	ne	8	kratko	30 - 90

4.2.6. Farmakogenetika

Prisutnost genskog polimorfizma na određene izoforme CYP porodice uvjetuje postojanje različitih tipova metabolizatora koji se dijele na spore i brze. Spori metabolizatori zbog smanjenog metabolizma imaju veće koncentracije, dok brzi imaju niže koncentracije lijeka u krvi. Posljedično, spori metabolizatori podložniji su nuspojavama i toksičnim učincima lijeka, a s druge strane brzi često imaju subterapijske vrijednosti i zahtijevaju povećavanje doze za terapijski učinak.

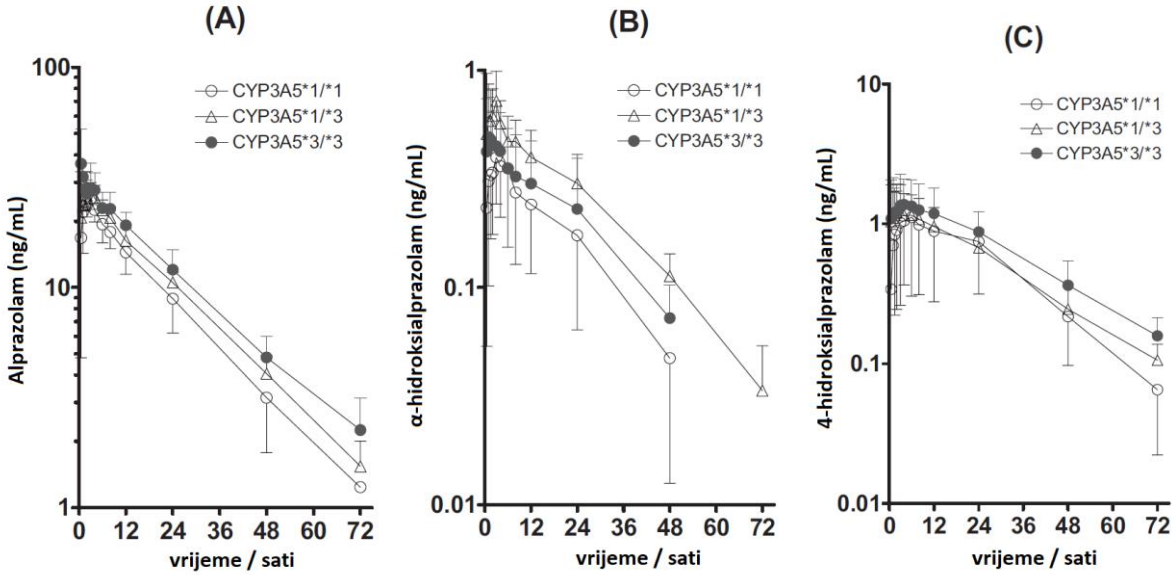
4.2.6.1. Citokrom P450 2C19

Pojedinci mogu biti klasificirani kao spori ili brzi metabolizatori s obzirom kako metaboliziraju (S)-mefentoin ili druge CYP2C19 supstrate. Postoji najmanje 7 varijanti alela od CYP2C19*2 do CYP2C19*8, a među njima postoje 2 nefunkcionalna alela, a to su CYP2C19*2 i CYP2C19*3 (Fukasawa i sur., 2007). Deficijencija CYP2C19 enzima zahvaća više Azijate nego bijelce. CYP2C19 katalizira reakciju N-dealkilacije benzodiazepina. Poluvrijeme eliminacije diazepama kod sporih metabolizatora je 41 sat, a kod brzih je 80 sati.

Postoji i velika razlika u klirensu; 12 ml/min kod sporih i 26 ml/min kod brzih metabolizatora (Bertilsson i sur., 1989).

4.2.6.2. Citokrom P450 3A4/5

Aktivnost enzima CYP3A4 je dobro očuvana u populaciji, dok kod CYP3A5 postoji varijabilnost. Prije se smatralo da CYP3A5 katalizira tek manji dio hepatičkog CYP3A metabolizma no novija istraživanja ukazuju da to može biti i više od 50% kod nekih pojedinaca (Park i sur., 2006). Varijabilnost u ekspresiji CYP3A5 najvećim je dijelom uzrokovana CYP3A5*3 alelom, a druge mutacije koje doprinose toj varijabilnosti su CYP3A5*5, CYP3A5*6 i CYP3A*7 (Fukasawa i sur., 2007). Reakcija hidroksilacije alprazolama katalizirana je enzimom CYP3A4/5. Enzim CYP3A4 posreduje reakciju hidroksilacije na C-4, a CYP3A5 reakciju α-hidroksilacije alprazolama. AUC alprazolama kod pacijenata s CYP3A5*3/*3 bio je 39% veći nego kod pacijenata s CYP3A5*1/*1. Klirens alprazolama smanjen je za 43% kod pacijenata s CYP3A5*3/*3 naspram pacijenata s CYP3A5*1/*1 (Slika 10) (Park i sur., 2006).



Slika 10. Koncentracije u plazmi alprazolama i njegovih metabolita u vremenu (preuzeto i prilagođeno prema Park i sur., 2006).

4.2.7. Interakcije

Razlikujemo farmakokinetske i farmakodinamske interakcije. Interakcije na razini farmakokinetike uključuju promjene koncentracije lijeka u organizmu, odnosno dolazi do promjene u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu ili eliminaciji s posljedičnim povećanjem ili smanjenjem koncentracije lijeka u organizmu. Farmakodinamske interakcije djeluju na metu lijeka gdje mogu imati potencirajući ili antagonistički učinak.

4.2.7.1. Etanol

Istovremena konzumacija alkoholnih pića i primjena benzodiazepina u terapiji se ne preporuča jer zajedno stupaju u farmakodinamske i farmakokinetske interakcije. Etanol smanjuje aktivnost SŽS-a djelujući na nekoliko različitih receptora među kojima su GABA i NMDA receptori. Akutna upotreba etanola povezana je s inhibicijom metabolizma lijekova, dok je kronična upotreba povezana s indukcijom metabolizma (Mozayani i Raymon, 2004). Razlog inhibicije metabolizma lijekova kod akutne primjene etanola je kompeticija za vezno mjesto na enzimu. Smatra se da kronična upotreba alkohola dovodi do indukcije CYP2E1 zbog translacijskih, posttranslacijskih (stabilizacije proteina) i transkripcijskih mehanizama. (Jin i sur., 2013). Sudionici ispitivanja koji su konzumirali umjerene količine alkohola nisu imali povećanu hepatičku ali zabilježeno je značajno povećanje intestinalne aktivnosti enzima CYP3A (Liangpunsakul i sur., 2005). Stoga je pretpostavka da se benzodiazepini metaboliziraju u crijevima prije nego što uspiju doći u cirkulaciju. Primjena benzodiazepina i alkohola djeluje aditivno na smanjenje psihomotornih sposobnosti zbog zajedničkog djelovanja na GABA sustav i smanjenja klirensa benzodiazepina. Istraživanja su pokazala da je aditivni učinak značajan kada se alkoholno piće (etanol) ingestira u razmaku od otprilike sat vremena prije ili nakon primjene benzodiazepina, a kada se taj razmak poveća na 3 sata učinak je minimalan (Mozayani i Raymon, 2004).

4.2.7.2. Analgetici i anestetici

Većina lijekova koji djeluju depresivno na SŽS stupaju u farmakodinamske interakcije s benzodiazepinima. Kombinacija opioidnih analgetika i benzodiazepina pokazuje potencirajući učinak na sedaciju i respiratornu depresiju. Doziranje fentanila zajedno s midazolamom dovodi do značajnog povećanja poluvremena eliminacije, AUC-a i klirensa

midazolama. (Mozayani i Raymon, 2004). Slično, u interakciju stupaju midazoam i propofol gdje je isto uočljivo znatno povećanje AUC-a.

4.2.7.3. Antiulkusni lijekovi

Želučani pH bitan je za apsorpciju benzodiazepina. Primjenom antacida smanjuje se brzina i količina apsorbiranog benzodiazepina. Antagonisti H_2 receptora inhibitori su različitih citokrom P450 enzima stoga istodobnom primjenom s benzodiazepinima smanjuju njihov metabolizam i produljuju im poluvrijeme eliminacije. Najizraženiji učinak pokazuje cimetidin pošto je i najpotentniji inhibitor citokrom P450 enzima. Ranitidin pokazuje znatno manji utjecaj, dok noviji lijekovi iz skupine famotidin i nizatidin pokazuju zanemariv učinak na metabolizam benzodiazepina. Inhibitori protonske pumpe metaboliziraju se preko citokrom P450 2C19 zbog čega dolazi do interakcije s benzodiazepinima. Interakcija je jedino značajna za omeprazol dok kod lanzoprazola i pantoprazola nije klinički značajna.

4.2.7.4. Antidepresivi

Samo pojedini antidepresivi stupaju u interakciju s benzodiazepinima. Fluvoksamin inhibira metabolizam diazepama inhibirajući citokrom P450 2C19, nefazodon je jaki inhibitor citokrom P450 3A4 te tako povećava koncentraciju alprazolama, dok fluoksetin inhibira metabolizam diazepama i alprazolama inhibirajući citokrome P450 3A4 i 2C19.

4.2.7.5. Oralni kontraceptivi

Oralni kontraceptivi su inhibitori citokrom P450 enzima, ali u isto vrijeme su induktori enzima koji kataliziraju reakcije glukuronidacije, stoga dolazi do usporavanja reakcija prve faze, a ubrzavanja reakcija druge faze metabolizma. Posljedično, povećava se AUC za benzodiazepine koji se metaboliziraju preko CYP enzima poput diazepama, alprazolama, midazolama…, dok za benzodiazepine koji zaobilaze CYP sustav smanjuje se AUC poput oksazepama i lorazepama. Zanimljivo, u kombinaciji s oralnim kontraceptivima, svi benzodiazepini pokazuju pojačani farmakološki učinak. Razlog tome je da progesteronska komponenta koja metabolizmom prelazi u alopregnanolon, neurosteroid koji je pozitivni alosterički modulator $GABA_A$ receptora (Mozayani i Raymon, 2004).

4.2.7.6. Antikonvulzivi

Karbamazepin i fenitoin lijekovi su iz skupine antikonvulziva, a poznati su induktori citokrom P450 enzima. Istovremenom primjenom s benzodiazepinima ubrzavaju njihov metabolizam te im tako smanjuju AUC i skraćuju poluvrijeme eliminacije. Valproat ima drugačiji farmakokinetski utjecaj na benzodiazepine. Istiskuje diazepam s veznog mjesta na proteinima plazme, a u isto vrijeme inhibitor je glukuronidacije te tako usporava formiranje glukuronida pri čemu produljuje vrijeme eliminacije lorazepamu čiji je glavni metabolički put upravo glukuronidacija. Lorazepam i valproat poznati su supstrati UGT2B7. Glukuronidaciju lorazepama katalizira i UGT2B15. Valproat inhibira glukuronidaciju steroida i ksenobiotika preko UGT2B15, iako valproat nije supstrat UGT2B15 u in vitro ispitivanjima (Chung i sur., 2007). Inhibicijom UGT2B7 i UGT2B15 smanjuje se klirens lorazepama.

4.2.7.7. Antimikrobni lijekovi

Antimikotici koji sadrže imidazol u svojoj strukturi potentni su inhibitori citokrom P450 enzima, samim time inhibiran je metabolički put brojnim benzodiazepinima te im AUC značajno poraste. Isto se događa i kod kombinacije makrolidnih antibiotika ili antivirotika ritonavira s benzodiazepinima, ali pošto su manje potentni inhibitori, sam učinak na AUC je manji.

4.2.7.8. Kardiovaskularni lijekovi

Benzodiazepini u dozama u kojim se koriste kao hipnotici, na zdravim pacijentima nemaju klinički značajan utjecaj na kardiovaskularni sustav. No, u stanjima kao što su hipovolemija, srčano zatajenje ili druge bolesti koje uzrokuju disfunkciju kardiovaskularnog sustava, uobičajene doze sedativa-hipnotika mogu uzrokovati kardiovaskularnu depresiju. (Katzung, 2017). Stoga je važno pratiti terapiju kombinacije benzodiazepina s antihipertenzivnim lijekovima jer se pri predoziranju može razviti fatalna kardiovaskularna depresija. Učinak pojačavaju i farmakokinetičke interakcije gdje određeni antihipertenzivi (β-blokatori, blokatori kalcijevih kanala) inhibiraju citokrom P450 enzime te tako dodatno povisuju koncentraciju benzodiazepina u krvi.

4.2.8. Neželjeni učinci

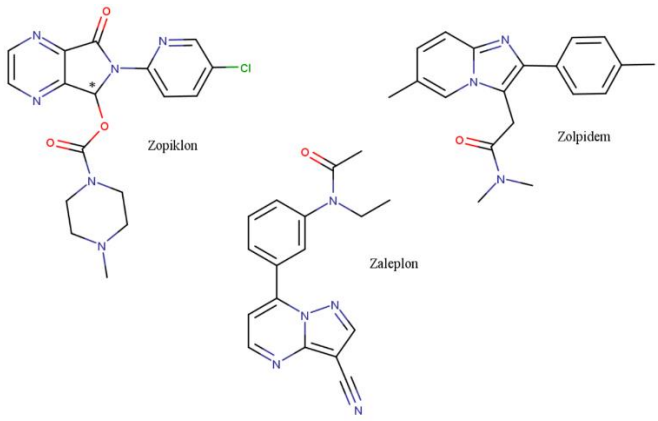
Većina nuspojava benzodiazepina rezultat je o dozi ovisne depresije SŽS-a. Već u malim dozama dovode do pospanosti, narušenog rasuđivanja i smanjenih motornih sposobnosti (Katzung, 2017). Tolerancija i ovisnost karakteristične su nuspojave kod dugotrajne primjene benzodiazepina. Do tolerancije dolazi zbog smanjene osjetljivosti $GABA_A$ receptora, internalizacije receptora i smanjene ekspresije gena za pojedine podjedinice receptora. Bitno je napomenuti da se javlja djelomična križna tolerancija između sedativa-hipnotika i etanola (Katzung, 2017). Kod prestanka primjene benzodiazepina potrebno je postepeno smanjivati dozu zbog sindroma ustezanja. Povećana anksioznost, nesanica, konvulzije samo su neki od simptoma sindroma ustezanja. Benzodiazepini mogu uzrokovati anterogradnu amneziju odnosno ograničavanje mogućnosti pamćenja novih događaja za vrijeme djelovanja lijeka. Ta nuspojava može se iskoristiti u kliničke svrhe da se pacijent ne sjeća neugodnih operativnih zahvata, ali može se iskoristiti u kriminalne svrhe. Nažalost, sve je veći porast korištenja „droga za silovanje“ ili „date rape“, među kojima se nalaze i benzodiazepini. Benzodiazepini, kao droga za silovanje unesena oralno, ispoljavaju učinak pri niskim dozama i imaju brz početak djelovanja (Orts i sur., 2023). Nadalje, neki benzodiazepini imaju vrlo kratko poluvrijeme eliminacije stoga se vrlo brzo izlučuju iz metabolizma, a uz to žrtve često pate od anterogradne amnezije čime se dodatno komplicira istraga. Kognitivni deficit jedan je od neželjenih učinaka benzodiazepina. Zaključak meta-analize podupire sve veće dokaze u prilog narušenim neuropsihološkim funkcijama kao rezultat dugotrajne primjene benzodiazepina (Crowe i Stranks, 2018). Različite meta-analize daju kontradiktorne rezultate što se tiče poboljšanja kognitivnih sposobnosti nakon prestanka terapije gdje jedna istraživanja ukazuju da ne dolazi do poboljšanja kognitivnih sposobnosti, a druga da dolazi do postepenog poboljšanja, ali ni onda te sposobnosti nisu na razini kontrolne skupine. Rizični faktori koji su povezani s kognitivnim deficitom su učestalost, duljina terapije i primjena dugodjelujućih benzodiazepina (Chandramouleeshwaran i sur., 2023). Razvoju kognitivnih deficita naročito je podložna starija populacija i novija istraživanja pokazuju da postoji povezanost između primjene benzodiazepina i razvoja demencije u toj skupini. Kontroverza koja je nedavno ponovno dobila zamaha tiče se moguće povezanosti između neke vrste oštećenja mozga i pacijenata na dugotrajnoj terapiji (benzodiazepinima) (Lader, 2011). Oštećenje mozga temelji se na pretpostavci da etanol kao i benzodiazepini djeluju na $GABA_A$ receptor, a uz to evidentni su psihomotorni i kognitivni deficiti kod pacijenata s dugotrajnom upotrebom benzodiazepina,

stoga se smatra da bi benzodiazepini mogli uzrokovati oštećenje mozga kao što je to uočeno kod alkoholičara.

4.3. Z-lijekovi

4.3.1. Uvod

Zolpidem, zaleplon, zopiklon i eszopiklon (Slika 11). lijekovi su iz skupine hipnotika poznatiji pod nazivom Z-lijekovi. Na tržište su došli 1990-tih godina jer je postojala potreba za nebenzodiazepinskim hipnotikom koji nema neželjene učinke benzodiazepina. Iako djeluju na $GABA_A$ receptor, poput benzodiazepina, imaju drugačiju farmakologiju kao što je selektivnost prema podtipu $GABA_A$ receptora i kraće djelovanje. Z-lijekovi, kao novija generacija hipnotika, jednako su ili više učinkoviti od benzodiazepina u uspavljivanju, a imaju potencijalno bolji sigurnosni profil (Sanger, 2004). Z-lijekovi, za razliku od benzodiazepina, minimalno remete ciklus spavanja (Katzung, 2017). Posljedično, arhitektura sna je prirodnija čime je san kvalitetniji.



Slika 11. Struktura Z-lijekova

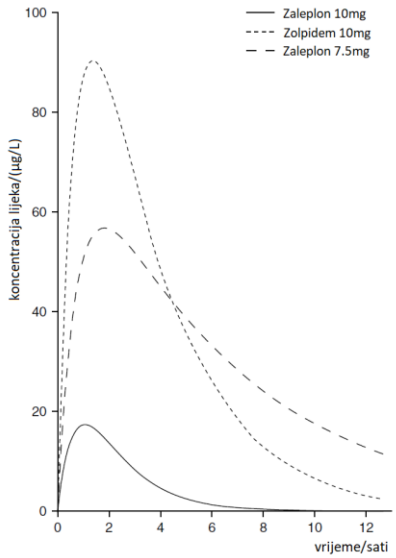
4.3.2. Mehanizam djelovanja

Z-lijekovi su selektivni agonisti benzodiazepinskog veznog mjesta koja sadrže α1 podjedinicu (Brunton i Knollman, 2022). Na molekularnoj razini djeluju kao benzodiazepini, povećavajući inhibitorni učinak GABA-e. No, zbog svoje selektivnosti prema α1 podjedinici razlikuju se od benzodiazepina po svojem farmakološkom profilu. Smatra se da selektivnost Z-lijekova prema α1 podjedinici $GABA_A$ receptora pojačava sedativni učinak, a smanjuje se

miorelaksativni, antikonvulzivni i amnestički koji imaju benzodiazepini. Nadalje, manji razvoj tolerancije na Z-lijekove naspram benzodiazepina smatra se posljedicom aktivacije samo jednog podtipa $GABA_A$ receptora što nije dovoljno da se potaknu promjene na razini ekspresije gena za pojedine podjedinice receptora (Follesa i sur., 2002). Također, zlouporaba Z-lijekova rjeđa je od zlouporabe benzodiazepina te pacijenti koji zloupotrebljavaju Z-lijekove imaju bolje kliničke ishode od onih koji zloupotrebljavaju benzodiazepine (McHugh i sur., 2023). Svi Z-lijekovi indicirani su za liječenje kratkotrajne nesanice, iznimka je eszopiklon koji zbog efikasnosti i povoljnog farmakološkog profila ima dodatnu indikaciju dugotrajne nesanice (Crescenzoi sur., 2002).

4.3.3. Apsorpcija

Apsorpcija Z-lijekova varira od 30% za zaleplon zbog izraženog metabolizma prvog prolaska kroz jetru i 80% za zopiklon. Vršne koncentracije Z-lijekova u krvi se postižu vrlo brzo, najčešće oko prvog sata (Slika 12).



Slika 12. Koncentracija Z-lijekova u plazmi u ovisnosti o vremenu (preuzeto i prilagođeno prema Drover, 2004)

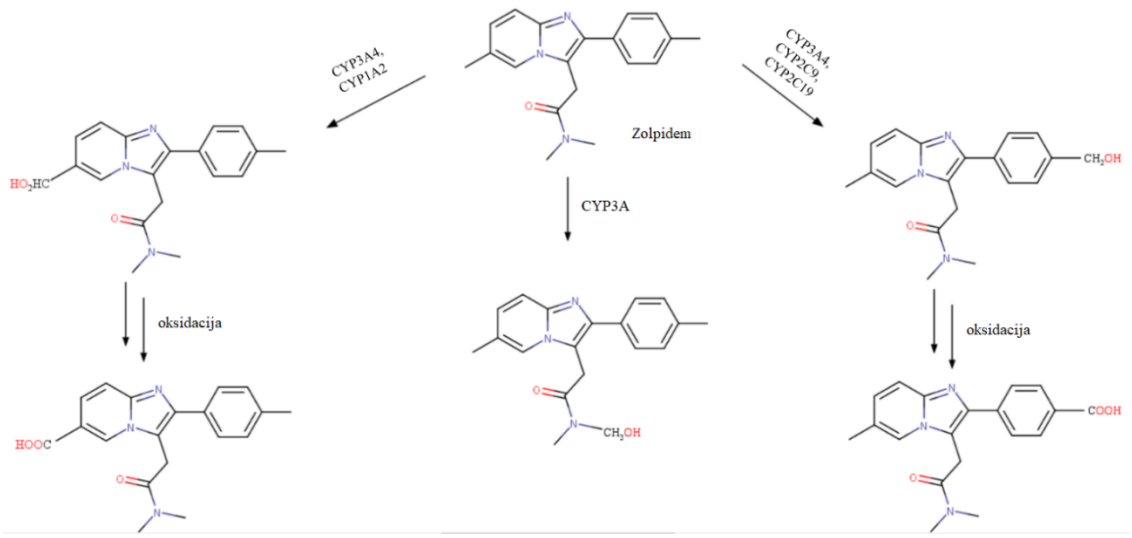
4.3.4. Distribucija

Vezanje za proteine plazme različito je za svaki lijek iz skupine; oko 45% za zopiklon, 55% za eszopiklon, za zaleplon 60% do 92% za zolpidem. Z-lijekovi se izlučuju u majčino

mlijeko, ali u vrlo malim količinama i s obzirom na njihovo kratko poluvrijeme eliminacije smatra se da ne predstavljaju veliki rizik za dijete.

4.3.5. Metabolizam

Citokrom P450 3A4 glavni je enzim koji metabolizira zolpidem, zopiklon i zaleplon (Anzenbacher i Zanger, 2012). Zolpidem se ekstenzivno metabolizira u jetri, većim dijelom citokrom P450 3A4, te u manjoj količini enzimima 1A2 i 2C9, pri čemu se stvaraju inaktivni metaboliti. Glavni metabolički put je oksidacija metilnih skupina na fenilnom ili imidazopiridinskom prstenu u odgovarajuće karboksilne kiseline (Brunton i Knollman, 2022) (Slika 13). Enzim CYP3A4 katalizira nastanak dezetilzaleplona koji se može dalje metabolizirati putem aldehid oksidaze pri čemu nastaje glavni metabolit 5-okso-dezetilzaleplon (www.ema.eu). Metabolizmom zopiklona u jetri nastaje inaktivni N-demetil i farmakološki aktivni N-oksid derivat zopiklona (Fernandez i sur., 1995). Reakcije su najvećim dijelom posredovane citokromom P450 3A4, a manjim dijelom 2C8 koji sudjeluje u nastajanju N-demetil metabolita. Zopiklon je racemična smjesa R- i S- enantiomera, a njegov S-enantiomer eszopiklon koristi se kao zaseban lijek. S-enantiomer zopiklona pokazuje veću površinu ispod krivulje od R-enantiomera stoga se smatra da je metabolizam stereoselektivan, odnosno da N-oksid i N-demetil metaboliti R-zopiklona brže nastaju od S-zopiklona. Dio doze zopiklona prolazi reakciju dekarboksilacije i eliminacije preko pluća (Fernandez i sur., 1995).



Slika 13. Metabolizam zolpidema

4.3.6. Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije varira od 1 sat za zaleplon, 2,5 sata za zolpidem, oko 5 sati za zopiklon do 6 sati za eszopiklon. Posljedično, zaleplon je bolji izbor za brže uspavljivanje ali ne doprinosi održavanju sna, za razliku od zolpidema i zopiklona koji pozitivno djeluju na uspavljivanje i održavanje sna. Većim dijelom izlučuju se putem urina, a manjim dijelom putem stolice. Klirens zaleplona, zolpidema i zopiklona značajno je smanjen u pacijenata s postojećom jetrenom insuficijencijom. Kod takvih pacijenata preporučuje se manja doza jer Z-lijekovi podliježu značajnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru čime se smanjuje klirens lijeka i povećava njihov učinak. Kod renalne insuficijencije, smanjenje doze potrebno je samo kod zopiklona i eszopiklona (Drover, 2004).

4.3.7. Interakcije

Z-lijekovi stupaju u farmakokinetske interakcije s induktorima i inhibitorima citokrom P450 enzima. U pacijenata koji koriste rifampicin (jak induktor citokrom P450 enzima), a zatim Z-lijek dolazi do značajnog smanjenja AUC, C_{max} i $t_{1/2}$. Obrnuti slučaj je s inhibitorima citokrom P450 enzima poput ketokonazola, eritromicina, ritonavira gdje dolazi do povećanja AUC, C_{max} i $t_{1/2}$ i samim time postoji potreba za smanjenjem doze Z-lijeka. Postoji farmakokinetska interakcija između Z-lijekova i antidepresiva, no njihov značaj je malen, osim kod imipramina gdje dolazi do farmakodinamske interakcije i aditivnog učinka na smanjenje psihomotorne sposobnosti. Kombinacija Z-lijekova i antipsihotika neznačajno mijenja farmakokinetske parametre, ali dovodi do jače sedacije pacijenta. Istovremena primjena Z-lijekova i etanola rezultira aditivnim sedativnim učinkom bez promjene farmakokinetskih parametara što je potvrđeno objektivnim i subjektivnim testovima u kliničkim ispitivanjima (Hesse i sur., 2003).

4.3.8. Neželjeni učinci

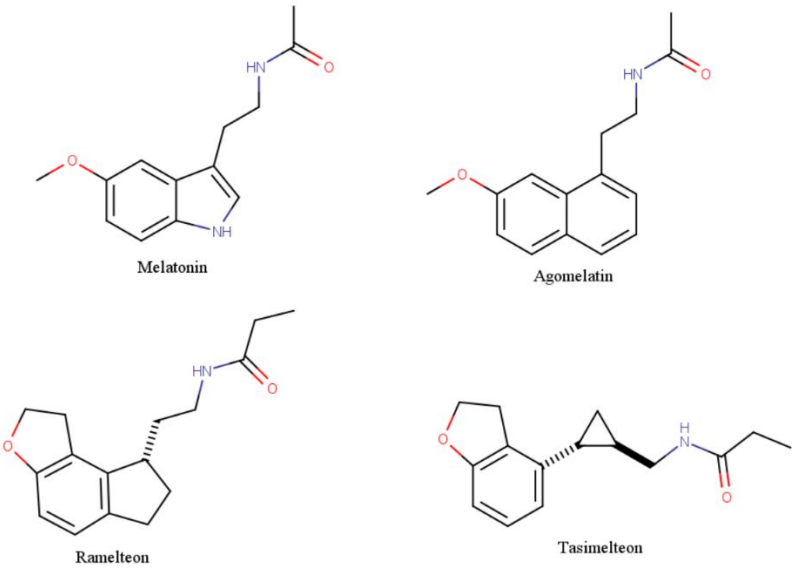
Z-lijekovi uglavnom se dobro toleriraju, najčešće nuspojave su glavobolja, gastrointestinalne smetnje i vrtoglavica (Gunja, 2013). Iako imaju kratko poluvrijeme eliminacije, moguća je ošamućenost dan nakon primjene lijeka. Z-lijekovi mogu uzrokovati neuropsihijatrijske nuspojave kao što su halucinacije ili psihoze, a najčešće se javljaju u terpiji s zolpidemom. Najčešća nuspojava zopiklona je gorak okus u ustima, no rijetka je potrebana

promjena terapije (Gunja, 2013). Tolerancija se razvija s produljenom primjenom zolpidema. Primijećena je minimalna tolerancija na zaleplon kod primjene koja traje 5 tjedana, dok za eszopiklon je potrebna primjena dulje od 6 mjeseci (Katzung, 2017). Stoga je eszopiklon lijek izbora u liječenju dugotrajne nesanice. Nagli prestanak terapije Z-lijekovima može rezultirati sindromom ustezanja, no obično je manjeg intenziteta nego kod benzodiazepina (Katzung, 2017). Neposredno nakon primjene bilo kojeg Z-lijeka uočljiv je pad kognitivnih sposobnosti pacijenta, no ti učinci u velikoj većini nestaju ujutro nakon primjene lijeka što nije slučaj u terapiji benzodiazepinima (Stranks i Crowe, 2014). U novije vrijeme istražuje se utjecaj Z-lijekova na razvoj neurodegenerativnih bolesti, no trenutno nema dovoljno dokaza da bi se ustanovila kauzalnost. Z-lijekovi vrlo su sigurni lijekovi, ingestija deseterostruko više doze zolpidema od one terapijske uopće nije iziskivalo liječenje, a ingestijom još viših doza nisu zabilježeni nikakvi po život opasni simptomi (Garnier i sur., 1994). Iako su sami Z-lijekovi sigurni, kod namjernih intoksikacija česte su kombinacije lijekova koji djeluju depresivno na središnji živčani sustav te tako sinergističkim djelovanjem mogu uzrokovati po život opasne simptome.

4.4. Agonisti melatoninskih receptora

4.4.1. Uvod

Epifiza uz neka druga tkiva stvara melatonin, derivat serotonina, koji je bitan u regulaciji cirkadijalnog ritma. Luči se po noći, a svjetlost suprimira lučenje melatonina iz epifize (Katzung, 2017). Melatonin aktivira melatoninske MT_1 i MT_2 receptore koji se nalaze u suprahiazmičkoj jezgri, vezanjem na MT1 receptor potiče se usnivanje, dok vezanjem na MT2 utječe se na cirkadijalni ritam (Brunton i Knollman, 2022). Glavni razlog upotrebe melatonina u liječenju nesanice je što ne izaziva „hangover“ dan nakon i nema potencijal razvitka ovisnosti. No, ne postoje dosljedni rezultati koji pokazuju terapijsku učinkovitost melatonina. Razlog je kratko poluvrijeme eliminacije i niske doze koje se najčešće primjenjuju. Stoga su se razvili potentniji analozi melatonina s duljim učinkom ili formulacije melatonina s produljenim oslobađanjem (Cardinali i sur., 2012). Noviji analozi melatonina su ramelteon, tasimelteon i agomelatin. (Slika 14). Indikacije su im različite, ramelteon se koristi u liječenju nesanice, tasimelteon za regulaciju cirkadijalnog ritma, a agomelatin kao terapija depresije.



Slika 14. Struktura agonista melatoninskih receptora

4.4.2. Apsorpcija

Melatonin, ramelteon, tasimelteon i agomelatin brzo se apsorbiraju postižući vršne koncentracije unutar prvog sata. Zbog ekstenzivnog metabolizma prvog prolaska kroz jetru apsolutna bioraspoloživost je mala i varira od 1.8% za ramelteon, 3.3% za agomelatin, oko 15% za melatonin do 38.3% za tasimelteon. Hrana smanjuje obujam apsorpcije i produljuje vrijeme postizanja vršne koncentracije kod melatonina, ramelteona i tasimelteona, a na apsorpciju agomelatina hrana ima mali utjecaj.

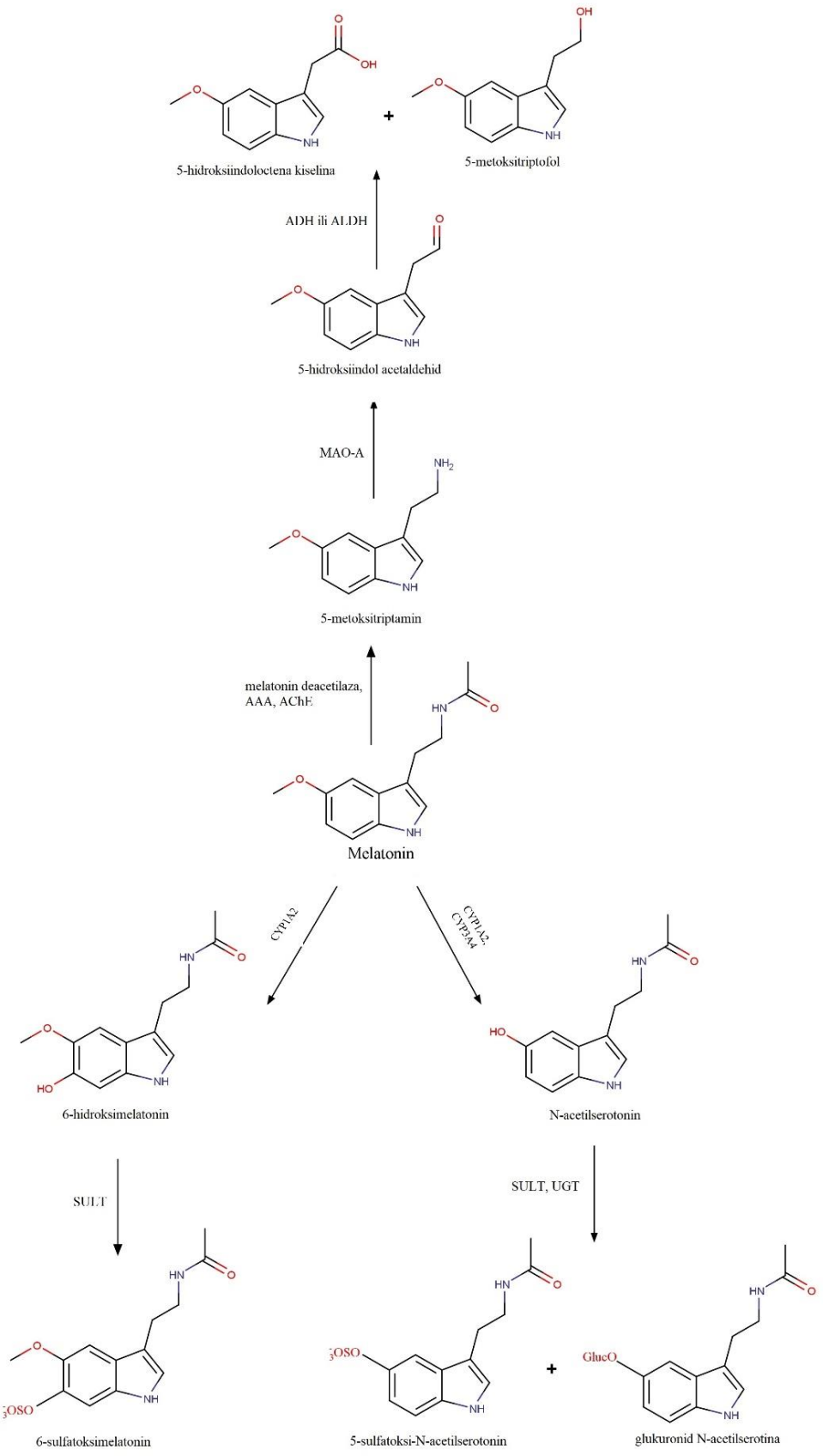
4.4.3. Distribucija

Vezanje za proteine plazme varira unutar skupine od oko 60% za melatonin, 82% za ramelteon, 89% za tasimelteon do 95% za agomelatin.

4.4.4. Metabolizam

Agonisti melatoninskih receptora metaboliziraju se putem citokrom P450 enzima, najvećim dijelom enzimima iz CYP1A i CYP2C potporodica te CYP3A4 enzimom. Citokrom P450 1A2 hidroksilira melatonin u položaju 6 čime nastaje 6-hidroksimelatonin čijom sulfokonjugacijom nastaje glavni metabolit 6-sulfat-oksimelatonin koji je inaktivan

(www.ema.europa.eu) (Slika 15). Citokrom P450 2C19 i 1A2 kataliziraju rekaciju demetilacije melatonina do N-acetilserotonina koji se kasnije može sulfokonjugirati ili glukuronidirati. Enzimi melatonin deacetilaza, aril acilamidaze i acetilkolinesteraze kataliziraju nastanak 5-metoksitriptamina koji je dalje supstrat monoamino oksidaze A pri čemu nastaje 5-metoksiindol-3-acetaldehid koji se može oksidirati do odgovarajuće karboksilne kiseline ili reducirati do alkohola. Metabolizam ramelteona najvećim dijelom kataliziran je enzimom citokrom P450 1A2, a manjim CYP2C i CYP3A pri čemu nastaju metaboliti M-I do M-IV. (Hardeland i Poeggeler, 2012). Metabolit M-I rezultat je više uzastopnih oksidativnih reakcija na položaju 2 dihidrofuranskog prstena što dovodi do otvaranja prstena. Glavni metabolit M-II nastaje hidroksilacijom na poziciji 2 propilnog ostatka čime nastaje 2(S),8(S)-stereoizomer. M-III metabolit nastaje oksidacijom indanskog fragmenta na položaju 6, a M-IV nastaje kombinacijom oksidativnih transformacija kakvim nastaju M-II i M-III (Spadoni i sur., 2015). M-II je farmakološki aktivan metabolit ramelteona, ima 10 puta manji afinitet za melatoninske receptore od ramelteona, no ima dulje poluvrijeme eliminacije te je veća sistemska izloženost lijeku stoga učinak nije zanemariv. Tasimelteon ekstenzivno se metabolizira, a glavni enzimi koji sudjeluju u metabolizmu su citokrom P450 1A2 i 3A4. Tasimelteon se metabolizira oksidacijom na različitim dijelovima strukture i oksidativnom dealkilacijom pri čemu dolazi do otvaranja dihidrofuranskog prstena čiji se lanac dalje oksidira do karboksilne kiseline. U reakcijama druge faze metabolizma tasimelteona najzastupljenija je fenolna glukuronidacija (www.fda.gov). Citokrom P450 1A2, 1A1 i 2C9 glavni su izoenzimi koji posreduju reakcije hidroksilacije i demetilacije agomelatina. Metaboliti agomelatina imaju mali afinitet prema melatoninskim receptorima, dok demetilirani metabolit pokazuje antagonizam prema 5-HT_{2C} receptoru (Hardeland i Poeggeler, 2012).



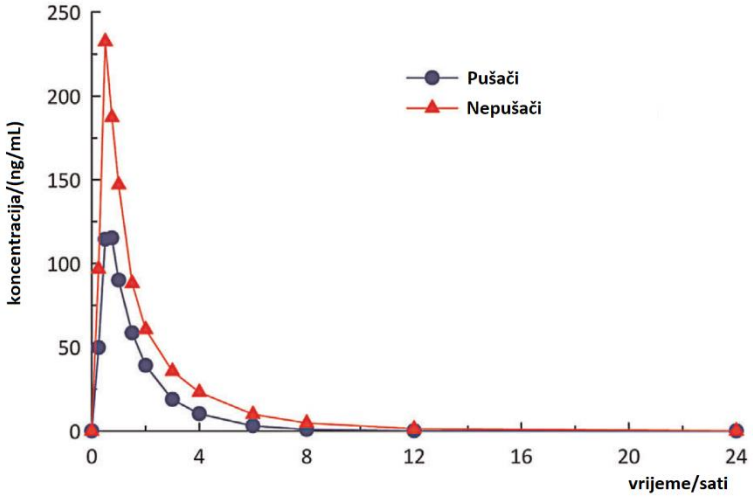
Slika 15. Metabolizam melatonina

4.4.5. Eliminacija

Agonisti melatoninskih receptora imaju vrlo kratko poluvrijeme eliminacije; melatonin oko 40 minuta, agomelatin oko 1h, a ramelteon i tasimelteon oko 1.5h. Zbog kratkog poluvremena eliminacije ne dolazi do nakupljanja kod opetovane primjene. Najveći dio eliminacije ove skupine lijekova, preko 80%, je putem bubrega. Bubrežna insuficijencija ne mijenja značajno farmakokinetiku agonista melatoninskih receptora stoga nije potrebna prilagodba doze osim kod krajnjih stadija bubrežnog zatajenja. Doza se mora prilagoditi pacijentima s jetrenom insuficijencijom jer može doći do višestrukog povećanja sistemske izloženosti lijeku.

4.4.6. Interakcije

Agonisti melatoninskih receptora stupaju u farmakokinetske interakcije s lijekovima koji inihibraju citokrom enzime preko kojih se metaboliziraju. Pošto je citokrom P450 1A2 glavni izoenzim u metabolzmu ove skupine lijekova, lijekovi koji ga inhibiraju kao što su fluvoksamin i ciprofloksacin stupaju u značajne interakcije s agonistima melatononskih receptora. Istovremenom primjenom fluvoksamina i ramelteona, C_{max} ramelteona povećava se 50 puta (Katzung, 2017). Policiklički aromatski ugljikovodici iz dima cigareta aktiviraju receptor aromatskih ugljikohidrata pri čemu dolazi do povećane sinteze i indukcije citokrom P450 1A2 enzima. Posljedično, kod pušača može biti potrebna prilagodbe doze agonista melatoninskih receptora zbog pada C_{max} (slika 16) i mogućeg nepostizanja učinkovitih koncentracija u krvi. Osim inhibicije citokrom P450 1A2 enzima, ostale farmakokinetske interakcije nisu značajne. Agonisti melatoninskih receptora stupaju u farmakodinamsku interakciju s depresorima središnjeg živčanog sustava pri čemu dolazi do sinergističkog djelovanja na smanjenje aktivnosti središnjeg živčanog sustava.



Slika 16. Razlika koncentracije u krvi tasimelteona kod pušača i nepušača (preuzeto i prilagođeno prema Ogilvie i sur., 2015).

4.4.7. Neželjeni učinci

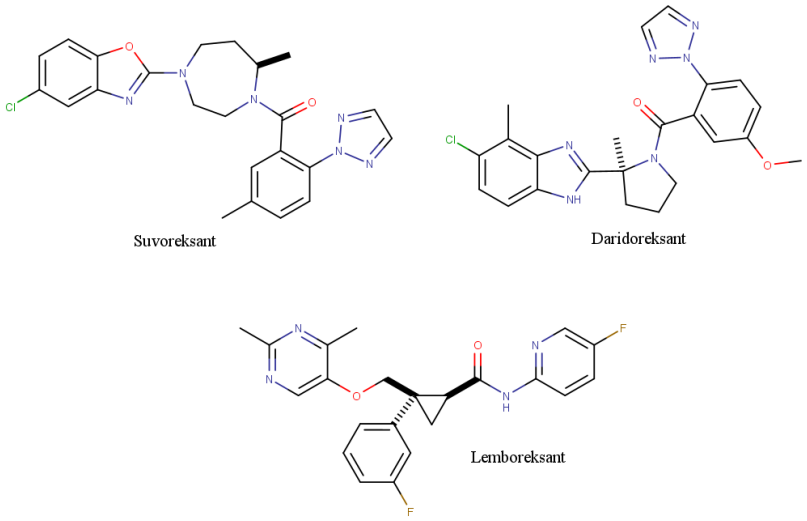
Nuspojave koje se najčešće javljaju kod agonista melatoninskih receptora su glavobolja i somnolencija, a uz njih se javlja i mučnina, vrtoglavica, povraćanje, abdominalna bol, nazofaringitis, noćne more…(Costello i sur., 2014) Kod dugotrajne primjene ramelteona od 16 mg primijećen je poremećaj endokrine funkcije, slobodni tiroksin, slobodni testosteron u krvi su pali, a prolaktin je porastao (Spadoni i sur., 2015) dok je kod agomelatina primijećeno povećanje jetrenih enzima (Goorwood i sur., 2020). Vrlo su sigurna skupina lijekova kod kratkotrajne primjene. U kliničkim ispitivanjima nuspojave se javljaju dosta rijetko, tek neznatno više od placeba, dok za dugoročnu primjenu nema dovoljno dokaza o njihovoj sigurnosti.

4.5. Antagonisti oreksinskih receptora

4.5.1. Uvod

Oreksini su peptidni neurotransmitori koje sintetiziraju neuroni lateralnog i posteriornog hipotalamusa. Imaju brojne učinke u središnjem živčanom sustavu, a jedan od njih je regulacija budnosti. Također, oreksinski neuroni otpuštaju glutamat zbog čega su ekscitatorni te aktiviraju monoaminske i acetilkolinske neurone (Katzung, 2017). Stoga antagonističko djelovanje na oreksinske receptore rezultira hipnotskim učinkom. Glavni razlog razvoja ove skupine lijekove

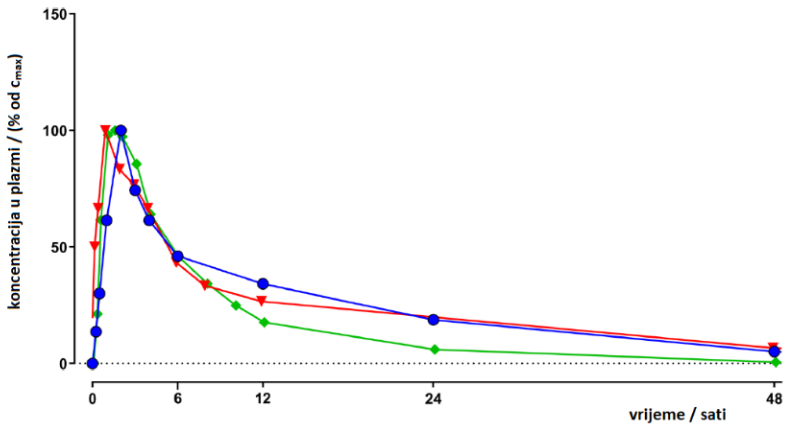
je potreba za sigurnim i učinkovitim lijekom za nesanicu, odnosno dobar sigurnosni profil i izostanak brojnih nuspojava koje imaju lijekovi koji djeluju na GABA-ergički sustav te bolja potentnost u indukciji sna u odnosu na agoniste melatoninskih receptora (Jacobson i sur., 2016). Trenutno su registrirani samo dualni antagonisti oreksinskih receptora – suvoreksant, daridoreksant i lemboreksant (slika 17) koji su indicirani isključivo kao terapija nesanice, no istražuju se i selektivni antagonisti za oba podtipa OX1R i OX2R receptora.



Slika 17. Strukutra antagonista oreksinskih receptora

4.5.2. Apsorpcija

Lemboreksant, suvoreksant i daridoreksant vrlo se brzo apsorbiraju, postižući maksimalne koncentracije u plazmi između 1. i 3. sata (Slika 18). Ingestijom masne hrane, za sve navedene lijekove, odgađa se apsorpcija za 1-2 sata. Smanjenje C_{max} uočljivo je kod lemboreksanta, a AUC se smanjuje kod daridoreksanta, a povećava kod lemboreksanta. (www.fda.gov)



Slika 18. Farmakokinetika antagonista oreksinskih receptora (preuzeto i prilagođeno prema Muehlan i sur., 2023).

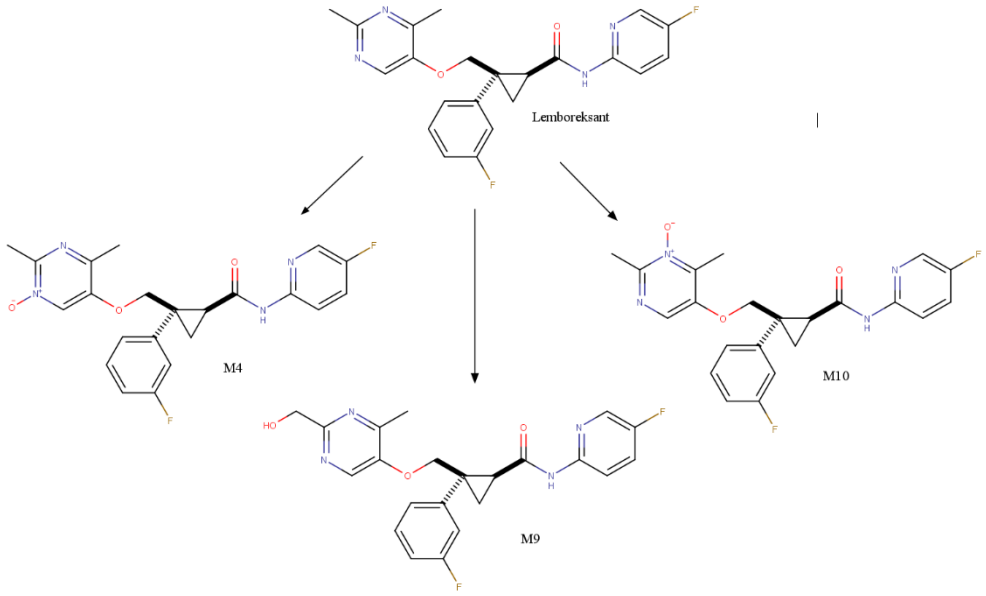
4.5.3. Distribucija

Volumen distribucije za daridoreksant je 31 L, za suvoreksant 49 L, a za lemboreksant 1970 L što znači da se jako dobro raspodjeljuje u tkiva. Oko 94% doze lemboreksanta vezano je za proteine plazme, a preko 99% doze kod suvoreksanta i daridoreksanta (www.fda.gov).

4.5.4. Metabolizam

S obzirom da su novija skupina lijekova i mnogi od njih još uvijek su pod patentnom zaštitom, ne znamo mnogo o njihovom metabolizmu. Lemboreksant ima više različitih metaboličkih puteva, a glavni je oksidacija dimetilpirimidinskog prstena te naknadne oksidacije i/ili glukuronidacije (Slika 19). Glavni metaboliti lemboreksanta su M4, M9 i M10, svi imaju sličan afinitet za OX1R i OX2R, no njihov doprinos farmakološkom učinku smatra se zanemarivim pošto su supstrati P-glikoproteina (Ueno i sur., 2020). Citokrom P450 3A4 glavni je izoenzim zaslužan za metabolizam lemboreksanta, a u manjoj mjeri doprinosi citokrom P450 3A5. Citokrom P450 3A potporodica i manjim dijelom citokrom P450 2C19 metaboliziraju suvoreksant pri čemu nastaju mnogobrojni metaboliti. Od svih ostalih metabolita, suvoreksant i njegov metabolit M9 nastao hidroksilacijom benzilnog položaja dominantno se nalaze u cirkulaciji. Iako M9 ima slični afinitet za oba oreksinska receptora, supstrat je P-glikoproteina stoga je njegov farmakološki učinak neznačajan (Yee i sur., 2018). Daridoreksant ekstenzivno se metabolizira u jetri, u najvećoj mjeri za to je zaslužan citokrom P450 3A4 (www.fda.gov)

koji katalizira hidroksilaciju na benzimidazolskom prstenu čime nastaju primarni alkoholi koji se dalje metaboliziraju (Ziemichód i sur., 2022).



Slika 19. Pretpostavljeni metabolizam lemboreksanta

4.5.5. Eliminacija

Najveći dio doze izlučuje se iz organizma fecesom, dok se manji dio izlučuje urinom. Pošto se samo manji dio doze izlučuje urinom, prilagodba doze kod bubrežnog zatajenja nije potrebna, no potrebna je kod težih slučajeva jetrene insuficijencije. Poluvrijeme eliminacije varira unutar skupine, od 8 sati za daridoreksant, 12 sati za suvoreksant te 17-19 sati za lemboreksant (www.fda.gov).

4.5.6. Interakcije

Svi antagonisti oreksinskih receptora primarno se metaboliziraju pomoću citokrom P450 3A4 stoga stupaju u interakcije kod istovremene primjene s lijekovima koji su inhibitori ili induktori tog enzima. Primjeri inhibitora citokrom P450 3A4 su itrakonazol, flukonazol, klaritromicin, diltiazem, verapamil…, a induktora rifampicin, karbamazepin, gospina trava… (www.fda.gov) Iako dolazi do promjene farmakokinetskih parametara, nisu zabilježene interakcije kliničkog značaja kod istovremene primjene s inhibitorom citokrom P450 3A4 (Muehlan i sur., 2023). Alkohol ne mijenja značajno farmakokinetske parametre daridoreksanta

i suvoreksanta, dok je kod lemboreksanta uočljivo povećanje C_{max} i AUC kod istovremene primjene (Berger i sur., 2020). No njihova istovremena upotreba se ne preporuča jer dolazi do aditivnog učinka na smanjenje psihomotornih sposobnosti.

4.5.7. Neželjeni učinci

Karakteristične nuspojave hipnotika također su prisutne kod antagonista oreksinskih receptora, a to su somnolencija, umor, glavobolja i vrtoglavica. Zabilježen je manji porast suicidalnih ideja stoga se preporuča kontinuirano praćenje pacijenta. Kontraindicirani su kod narkolepsije zbog mogućeg pogoršanja simptoma jer je disfunkcija oreksinskog sustava jedan od etioloških čimbenika bolesti (Muehlan i sur., 2023). Postoji potencijal zlouporabe, no on je dosta nizak i potrebne su višestruke doze od preporučenih. Pošto su novija skupina lijekova i posljedično nisu u uporabi dulje vrijeme znamo vrlo malo o potencijalnim neželjenim učincima.

5. ZAKLJUČAK

Cilj ovog diplomskog rada bio je sustavno prikazati metabolizam, interakcije i neželjene učinke lijekova iz skupina hipnotika i sedativa.

Razumijevanje farmakokinetskih značajki hipnotika i sedativa ključno je za optimizaciju kliničkog djelovanja lijeka i minimalizaciju neželjenih učinaka. Poznavanjem apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije dobije se cjelovit uvid u farmakološki učinak i moguće interakcije između lijekova i/ili lijekova i drugih ksenobiotika. Bioraspoloživost, vezanje na proteine plazme, hepatički metabolizam i renalni klirens faktori su koji utječu na farmakokinetski profil lijeka, odnosno na početak i duljinu djelovanja.

Potporodice enzima CYP3A, CYP2C i CYP1A u najvećoj su mjeri zaslužne za reakcije prve faze metabolizma sedativa i hipnotika. Najčešće su to reakcije hidroksilacije aromatskog prstena nakon kojih slijede reakcije druge faze metabolizma glukuronidacija i/ili sulfokonjugacija. Nastali spojevi hidrofilniji su od početnih lijekova te se uglavnom izlučuju putem urina.

Hipnotici ne liječe nesanicu već djeluju kao simptomatska terapija. Terapija, ukoliko je potrebna trebala bi biti čim kraća, maksimalno 4 tjedana. Kratkotrajnom terapijom rizik razvoja tolerancije i ovisnosti je minimalan te se osigurava odsutnost nuspojava.

Rizici primjene hipnotika i sedativa su podcijenjeni. Trenutno ne postoji hipnotik ni sedativ koji je dugotrajno učinkovit, a da je bez rizika od razvitka ozbiljnih nuspojava. Tolerancija, ovisnost, kognitivni deficiti, povećani rizik od prijeloma, hepatotoksičnost, interakcije s drugim lijekovima sve su ozbiljni neželjeni učinci koji bi se prilikom propisivanja terapije trebali pomno razmotriti.

U konačnici, opsežno poznavanje farmakokinetike omogućuje kliničarima donošenje informiranih odluka o upotrebi hipnotika i sedativa osiguravajući njihovu sigurnu i racionalnu upotrebu.

6. LITERATURA

Alagarsamy V. Textbook of Medicinal Chemistry. Elsevier, 2010, str. 88-129.

Anxiety, 2023., www.ncbi.nlm.nih.gov, pristupljeno 08.04.2024.

Anzenbacher P, Zanger M. Metabolism of Drugs and Other Xenobiotics, Wiley VCH, 2012, str. 309-315.

Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in 21st century. *Clin Neurosci*, 2015, 17(3), 327-335.

Barbiturates, 2024., www.ncbi.nlm.nih.gov, pristupljeno 05.11.2023.

Begić D. Poremećaji spavanja i njihovo liječenje. Medicus, 2017, 26(2), 209-214.

Belsomora, 2020., www.accessdata.fda.gov, pristupljeno 12.02.2024.

Crowe SF, Stranks EK. The Residual Medium and Long-term Cognitive Effects of Benzodiazepine Use: An Updated Meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*, 2018, 33(7), 901-911.

Berger B, Brooks S, Zuiker R, Richard M, Muehlan C, Dingmanse J. Pharmacological Interactions between the Dual Orexin Receptor Antagonist Daridorexant and Ethanol in a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Dummy, Four-Way Crossover Phase I Study in Healthy Subjects. *CNS Drugs*, 2020, 34(12), 1253-1266.

Berger B, Dingemanse J, Sabattini G, Delahaye S, Duthaler U, Muehlan C, Krähenbühl S. Effect of Liver Cirrhosis on the Pharmacokinetics, Metabolism, and Tolerability of Daridorexant, A Novel Dual Orexin Receptor Antagonist, *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(10), 1349-1360.

Bertilsson L, Henthorn TK, Sanz E, Tybring G, Säwe J, Villèn T. Importance of genetic factors in the regulation of diazepam metabolism: Relationship to S-mephenytoin, but not debrisoquin, hydroxylation phenotype, *Clin Pharmacol Ther*, 1989, 45(4), 348-355.

Brent J, Burkhart K, Dargan P, Hatten B, Megarbane B, Palmer R, White J. Critical Care Toxicology. Springer, 2017, str 955-964.

Bruno CD, Harmatz JS, Duan SX, Zhang Q, Chow CR, Greenblatt DJ. Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(8), 3197-3205.

Brunton LL, Knollman B. Goodman and Gilman`s The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Graw Hill, 2023, str. 23-42, 427-442.

Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Gregory MB. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res*, 2012, 52, 365-375.

Chandramouleeshwaran S, Khan WU, Inglis F, Rajji TK. Impact of psychotropic medications on cognition among older adults: a systematic review. *Int Psychogeriatr*, 2023, 1-18.

Chung JY, Cho JY, Yu KS, Kim JR, Lim KS, Sohn DR, Shin SG, Jang IJ. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction of Lorazepam and Valproic Acid in Relation to UGT2B7 Genetic Polymorphism in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 83(4), 595-600.

Circadin, INN-melatonin 2012., www.ema.eu, pristupljeno 07.01.2024.

Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, Deuster PA. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J*, 2014, 13:106.

Crescenzo FD, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Franco VD, Watanabe N, Kurtulmus A, Tomlinson A, Mitrova Z, Foti F, Giovane CD, Quested DJ, Cowen PJ, Barbui C, Amato L, Efthimiou O, Cipriani A. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 2022, 400(10347), 170-184.

Crnković D. Anksioznost i kako ju liječiti. *Medicus*, 2017, 26(2), 185-191.

Dayvigo, 2019., www.accessdata.fda.gov, pristupljeno 12.02.2024.

Drover DR. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Short-Acting Hypnosedatives. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(4), 227-238.

Drug metabolism, 2023., www.ncbi.nlm.nih.gov, pristupljeno 10.04. 2024.

Drug-Facilitated Sexual Assault Cases. *J Anal Toxicol*, 2023, 47, 1-25.

Ernst BJ, Clark GF, Grundmann O. The Physicochemical and Pharmacokinetic Relationships of Barbiturates – From the Past to the Future. *Curr Pharm Des*. 2015, 21, 3681-3691.

Fernandez C, Martin C, Gimenez F, Farinotti R. Clinical Pharmacokinetics of Zopiclone. *Clin Pharmacokinet*, 29(6), 431-441.

Follesa P, Mancuso L, Biggio F, Cagetti E, Franco M, Trapani G, Biggio G. Changes in GABAA receptor gene expression induced by withdrawal of, but not by long-term exposure to, zaleplon or zolpidem. *Neuropharmacology*, 2002, 42, 191-198.

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

Garnier R, Guerault E, Muzzard D, Azoyan P, Chaumet-Riffaud AE, Efthymiou ML. Acute Zolpiden Poisoning - Analysis of 344 Cases. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1994, 32(4), 391-404.

Gorwood P, Benichou J, Moore N, Martines EA, Mertens J, Aguglia E, Figueira ML, Falkai P, Olivier V, Wattez M, Picarel-Blanchot F, Bodinat C. The safety of agomelatine in standard medical practice in depressed patients: A 26-week international multicentre cohort study. *Hum Psychopharmacol*, 2021, 36(1), 1-11.

Gunja N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol*, 2013, 9(2), 155-162.

Hardeland R, Poeggeler B. Melatonin and Synthetic Melatonergic Agonists: Actions and Metabolism in the Central Nervous System. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 2012, 12(3), 189-216.

Hernandez JP, Mota LC, Baldwin WS. Activation of CAR and PXR by Dietary, Environmental and Occupational Chemicals Alters Drug Metabolism, Intermediary Metabolism, and Cell Proliferation. *Curr Pharmacogenomics Person Med*, 2009, 7(2), 81-105.

Hesse LM, Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically Important Drug Interactions with Zopiclone, Zolpidem and Zaleplon. *CNS Drugs*, 2003, 17(7), 513-532.

Hetlioz, 2020., www.accessdata.fda.gov, pristupljeno 14.01.2024.

Ioannides C, Parke DV. Mechanism of induction of hepatic microsomal drug metabolizing enzymes by a series of barbiturates. *J Pharm Pharmac*, 1975, 27, 739-746.

Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2022. godini, 2023., www.halmed.hr, pristupljeno 02.11.2023.

Jacobson LH, Chen S, Mir S, Hoyer D. Orexin OX2 Receptor Antagonists as Sleep Aids. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 33:105, 105-136.

Jin M, Ande A, Kumar A, Kumar S. Regulation of cytochrome P450 2e1 expression by ethanol: role of oxidative stress-mediated pkc/jnk/sp1 pathway. *Cell Death Dis*, 2013, 4(3), e554.

Kakizaki S, Yamamoto Y, Ueda A, Moore R, Sueyoshi T, Negishi M. Phenobarbital induction of drug/steroid-metabolizing enzymes and nuclear receptor CAR. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1619(3), 239-242.

Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. Mc Graw Hill, 2017, str. 55-88, 381-396.

Lader M. Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addiction*, 2011, 106, 2086-2109.

Li L, Welch MA, Li Z, Mackowiak B, Heyward S, Swaan PW, Wang H. Mechanistic Insights of Phenobarbital-Mediated Activation of Human but Not Mouse Pregnane X Receptor. *Mol Pharmacol*, 2019, 96, 345-354.

McHugh RK, Votaw VR, Trapani EW, McCarthy MD. Prevalence and correlates of the misuse of z-drugs and benzodiazepines in the National Survey on Drug Use and Health. *Front Psychol*, 2023, 14, 1129447

Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Rušinović M. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus*, 2002, 11(2), 183-188.

Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FAJL. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016, 113(10), E1402-11.

Mozayani A, Raymon LP. Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide. Humana Press, 2004, str. 3-88.

Muehlan C, Roch C, Vaillant C, Dingemanse J. The orexin story and orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 2023, 32(6):e13902.

Mullington JM, Cunningham TJ, Haack M, Yang H. Causes and Consequences of Chronic Sleep Deficiency and the Role of Orexin. *Front Neurol Neurosci*, 2021, 45, 128-138.

Ogilvie BW, Torres R, Dressman MA, Kramer WG, Baroldi P. Clinical Assessment of Drug–Drug Interactions of Tasimelteon, a Novel Dual Melatonin Receptor Agonist. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(9), 1004-1011.

Orts MP, Asten A, Kohler I. The Evolution Toward Designer Benzodiazepines in Drug-Facilitated Sexual Assault Cases. *J Anal Toxicol*, 2023, 47(1), 1-25.

Park JY, Kim KA, Park PW, Lee OJ, Kang DK, Shon JH, Liu KH, Shin JG. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 2006, 79(6), 590-599.

Quviviq, 2022., www.accessdata.fda.gov, pristupljeno 12.02.2024.

Rendić S. Biotransformacija ksenobiotika. Zagreb, Medicinska naklada, 2016, str. 18-26.

Roberts DM, Buckley NA. Enhanced elimination in acute barbiturate poisoning – A systematic review. *Clin Toxicol*, 2011, 49, 2-12.

Sanger DJ. The Pharmacology and Mechanisms of Action of New Generation, Non-Benzodiazepine Hypnotic Agents. *CNS Drugs*, 2004, 18, Suppl1.

Sonata, INN-zaleplon, 2009., www.ema.eu, pristupljeno 05.12.2023.

Spadoni G, Bedini A, Lucarini S, Mor M, Rivara S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of ramelteon: an insomnia therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(7), 1145-1156.

Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2014, 36(7), 691-700.

Ueno T, Ishida T, Aluri J, Suzuki M, Beuckmann CT, Kameyama T, Asakura S, Kusano K. Disposition and Metabolism of [14C]Lemborexant in Healthy Human Subjects and Characterization of Its Circulating Metabolites. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49(1), 31-38.

Wecker L, Taylor DA, Theobald RJ. Brody's Human Pharmacology. *Elsevier*, 2018, str. 109-213.

Yee KL, McCrea J, Panebianco D, Liu W, Lewis N, Cabalu T, Ramael S, Wrishko RE. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Suvorexant: A Randomized Rising-Dose Trial in Healthy Men. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(7), 631-638.

Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(1),103-141.

Ziemichód W, Grabowska K, Kurowska A, Biała G. A Comprehensive Review of Daridorexant, a Dual-Orexin Receptor Antagonist as New Approach for the Treatment of Insomnia. *Molecules*, 2022, 27(18):6041.

7. SAŽETAK

Sedativi i hipnotici jedni su od najpropisivanijih skupina lijekova. Anksioznost i nesanica, bolesti za koje su ti lijekovi indicirani, veliki su problem suvremene medicine. Obje bolesti imaju značajan učinak na pacijentovu svakodnevicu stoga njihovo neadekvatno liječenje dovodi prvenstveno do smanjenog blagostanja i kvalitete života pacijenata, a na društvenoj razini do povećanih izdavanja za zdravstvo i smanjene produktivnosti.

Benzodiazepini koji su zamijenili barbiturate u navedenim indikacijama pokazali su niz prednosti koje ih čine sigurnijom terapijom. No razvitak tolerancije i ovisnosti na terapiju benzodiazepinima jedni su od glavnih problema njihove primjene. Selektivnošću prema podtipu $GABA_A$ receptora i kraćim djelovanjem Z-lijekovi su trebali riješiti ili barem smanjiti taj problem. Iako Z-lijekovi imaju neke prednosti nad benzodiazepinima, farmakološke značajke su im vrlo slične. Stoga su se razvili agonisti melatoninskih i antagonisti oreksinskih receptora koji zaobilaze GABA-ergički sustav. Iako su uvelike smanjili problem tolerancije i ovisnosti, nisu toliko učinkoviti poput benzodiazepina i Z-lijekova u indukciji sna.

Sedativi i hipnostici smatraju se vrlo sigurnim lijekovima u kratkotrajnoj terapiji. No, neracionalnim propisivanjem i dugotrajnom uporabom sigurnost primjene značajno pada te može doći do ozbiljnih posljedica po zdravlje pacijenta. Poznavanje parametara poput apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije lijeka igra presudnu ulogu u odabiru ispravnog lijeka za pojedinog pacijenta s ciljem maksimalne učinkovitosti i minimalnog rizika.

7. SUMMARY

Anxiolytics and hypnotics are one of the most commonly prescribed groups of drugs. Anxiety and insomnia, the diseases for which these drugs are indicated, are significant problems in modern medicine. Both conditions have a significant impact on patients' daily lives, so inadequate treatment primarily leads to reduced well-being and quality of life for patients, and at the societal level, it leads to increased healthcare expenditures and decreased productivity.

Benzodiazepines, which have replaced barbiturates in the indicated conditions, have shown a number of advantages that make them a safer therapy. However, the development of tolerance and dependence to benzodiazepine therapy is one of the main problems with their use. Selectivity towards the subtype of $GABA_A$ receptors and shorter duration of action were supposed to solve or at least reduce this problem with Z-drugs. Although Z-drugs have some advantages over benzodiazepines, their pharmacological characteristics are very similar. Therefore, agonists of melatonin receptors and antagonists of orexin receptors have been developed, bypassing the GABAergic system. Although they have greatly reduced the problem of tolerance and dependence, they are not as effective as benzodiazepines and Z-drugs in inducing sleep.

Anxiolytics and hypnotics are considered very safe drugs in short-term therapy. However, irrational prescribing and long-term use significantly reduce the safety of their use, and serious health consequences to the patient can occur. Understanding parameters such as absorption, distribution, metabolism, and elimination of the drug plays a crucial role in choosing the correct drug for each patient with the aim of maximizing effectiveness and minimizing risk.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmaceutsku kemiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Metabolizam odabranih sedative i hipnotika

Marko Lovrek

SAŽETAK

Sedativi i hipnotici jedni su od najpropisivanijih skupina lijekova. Anksioznost i nesanica, bolesti za koje su ti lijekovi indicirani, veliki su problem suvremene medicine. Obje bolesti imaju značajan učinak na pacijentovu svakodnevicu stoga njihovo neadekvatno liječenje dovodi prvenstveno do smanjenog blagostanja i kvalitete života pacijenata, a na društvenoj razini do povećanih izdavanja za zdravstvo i smanjene produktivnosti. Benzodiazepini koji su zamijenili barbiturate u navedenim indikacijama pokazali su niz prednosti koje ih čine sigurnijom terapijom. No razvitak tolerancije i ovisnosti na terapiju benzodiazepinima jedni su od glavnih problema njihove primjene. Selektivnošću prema podtipu GABAA receptora i kraćim djelovanjem Z-lijekovi su trebali riješiti ili barem smanjiti taj problem. Iako Z-lijekovi imaju neke prednosti nad benzodiazepinima, farmakološke značajke su im vrlo slične. Stoga su se razvili agonisti melatoninskih i antagonisti oreksinskih receptora koji zaobilaze GABA-ergički sustav. Iako su uvelike smanjili problem tolerancije i ovisnosti, nisu toliko učinkoviti poput benzodiazepina i Z-lijekova u indukciji sna.
Sedativi i hipnostici smatraju se vrlo sigurnim lijekovima u kratkotrajnoj terapiji. No, neracionalnim propisivanjem i dugotrajnom uporabom sigurnost primjene značajno pada te može doći do ozbiljnih posljedica po zdravlje pacijenta. Poznavanje parametara poput apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije lijeka igra presudnu ulogu u odabiru ispravnog lijeka za pojedinog pacijenta s ciljem maksimalne učinkovitosti i minimalnog rizika.

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

Rad sadrži: 47 stranica, 19 grafičkih prikaza, 1 tablicu i 66 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Sedativi, hipnotici, metabolizam, farmakokinetika

Mentor: **Dr. sc. Monika Barbarić,** *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Monika Barbarić,** *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Ana Karković Marković, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: svibanj 2024.

Basic documentation card

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

Diploma thesis

Metabolism of selected sedatives and hypnotics

Marko Lovrek

SUMMARY

Anxiolytics and hypnotics are one of the most commonly prescribed groups of drugs. Anxiety and insomnia, the diseases for which these drugs are indicated, are significant problems in modern medicine. Both conditions have a significant impact on patients' daily lives, so inadequate treatment primarily leads to reduced well-being and quality of life for patients, and at the societal level, it leads to increased healthcare expenditures and decreased productivity. Benzodiazepines, which have replaced barbiturates in the indicated conditions, have shown a number of advantages that make them a safer therapy. However, the development of tolerance and dependence to benzodiazepine therapy is one of the main problems with their use. Selectivity towards the subtype of GABAA receptors and shorter duration of action were supposed to solve or at least reduce this problem with Z-drugs. Although Z-drugs have some advantages over benzodiazepines, their pharmacological characteristics are very similar. Therefore, agonists of melatonin receptors and antagonists of orexin receptors have been developed, bypassing the GABAergic system. Although they have greatly reduced the problem of tolerance and dependence, they are not as effective as benzodiazepines and Z-drugs in inducing sleep. Anxiolytics and hypnotics are considered very safe drugs in short-term therapy. However, irrational prescribing and long-term use significantly reduce the safety of their use, and serious health consequences to the patient can occur. Understanding parameters such as absorption, distribution, metabolism, and elimination of the drug plays a crucial role in choosing the correct drug for each patient with the aim of maximizing effectiveness and minimizing risk.

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

Thesis includes: 47 pages, 19 figures, 1 table and 66 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Sedatives, hypnotics, metabolism, pharmacokinetics

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

Reviewers: **Dr. sc. Monika Barbarić,** *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.*
Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, *Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.*
Dr. sc. Ana Karković Marković, *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.*

The thesis was accepted: May 2024.