

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Интегрисане академске студије фармације

В20 Фармацеутска хемија 2

11. Антидепресиви

наставник:

Доц. др Марина Мијајловић

Природа депресије

Депресија је најчешћи афективни поремећај (поремећај расположења).

Симптоми депресије:

1. Емоционални симптоми

- Апатија, песимизам
- Недостатак самопоуздања
- Неодлучност, губитак мотивације

2. Биолошки симптоми

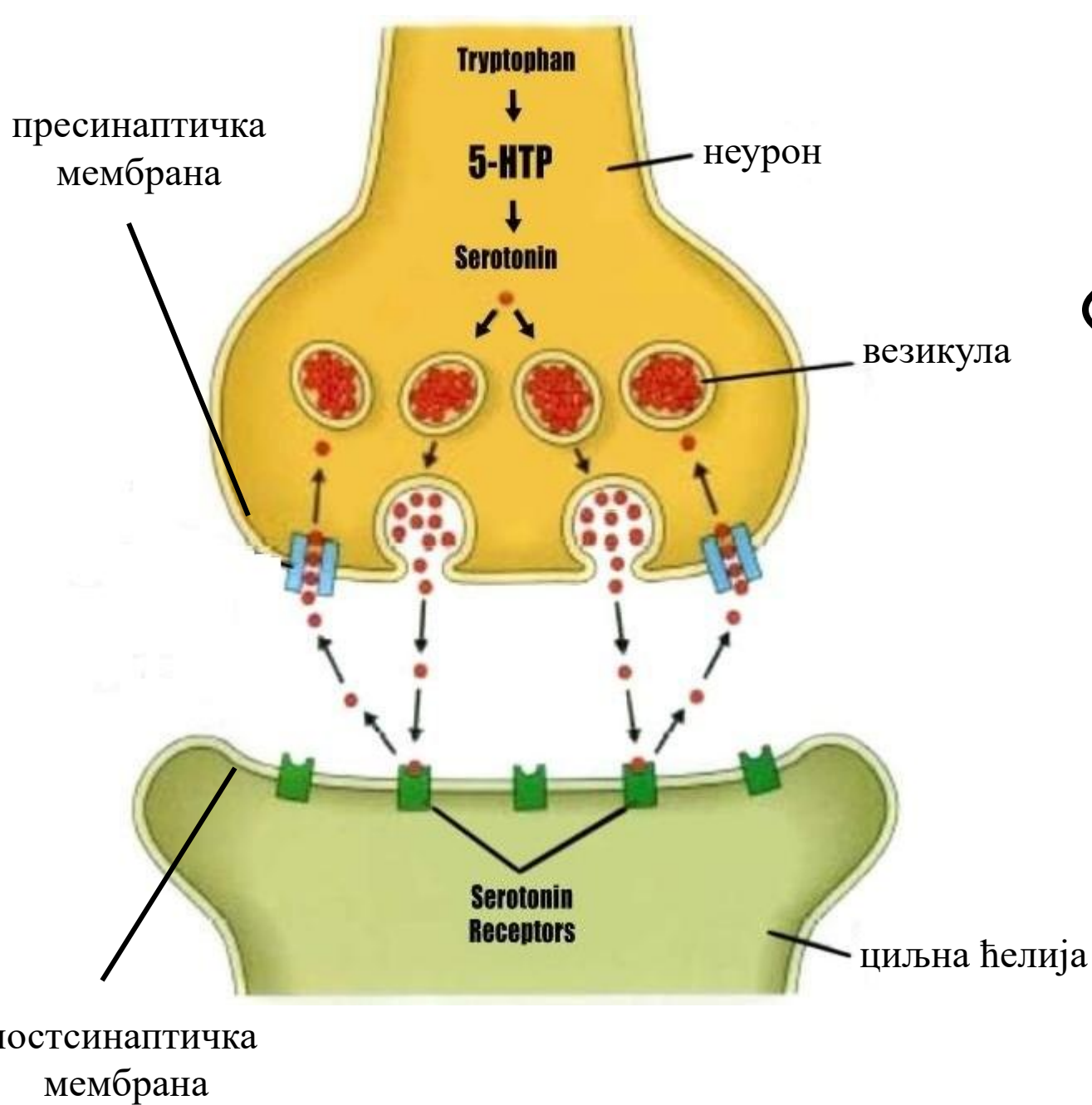
- Успореност мисли и деловања
- Губитак либида
- Поремећај сна и губитак апетита

Природа депресије

- Униполарна депресија (промене расположења се крећу увек у истом смеру)
- Биполарни афективни поремећај (депресија се смењује манијом)

Депресију изазива функционални дефицит моноаминских трансмитера у одређеним регијама мозга, док је манија резултат њиховог функционалног вишка.

Сматра се да је недостатак серотонина одговоран за појаву емоционалних симптома, а норадреналина за биолошке симптоме, међутим за неке симптоме су одговорна оба неуротрансмитера.

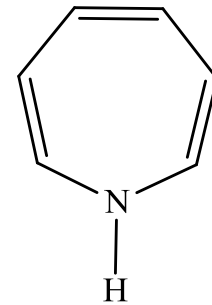
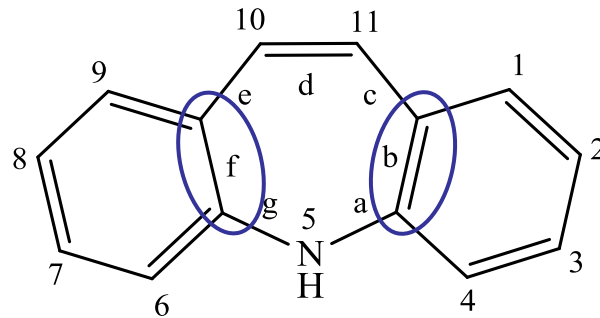


Трициклични антидепресиви

- Трициклични антидепресиви су неселективни инхибитори преузимања норадреналина и серотонина. У терапијским концентрацијама не блокирају преузимање допамина. Због овога долази до нагомилавања моноамина у синаптичкој пукотини.
- Блокадом одређених рецептора изазивају многа нежељена дејства:
 1. Блокада мускаринских рецептора - замућен вид, сува уста, ретенција мокраће, затвор;
 2. Блокада алфа адренергичких рецептора - ортостатска хипотензија, вртоглавица, рефлексна тахикардија;
 3. Блокада хистаминских H_1 рецептора - седација.
- Користе се у терапији умерене до озбиљне депресије.

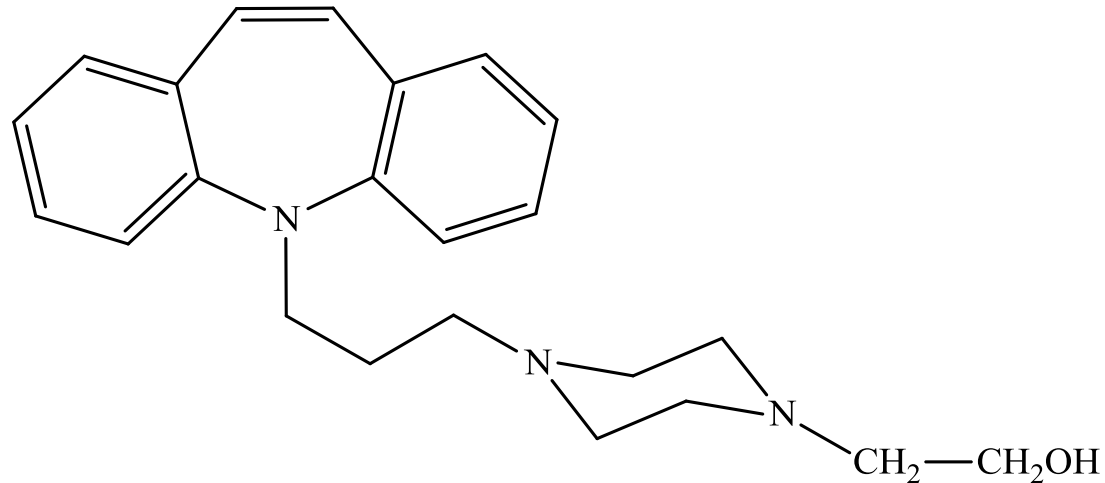
Трициклични антидепресиви

- Деривати дибензо[*b, f*]азепина су први трициклични антидепресиви.



Азепин

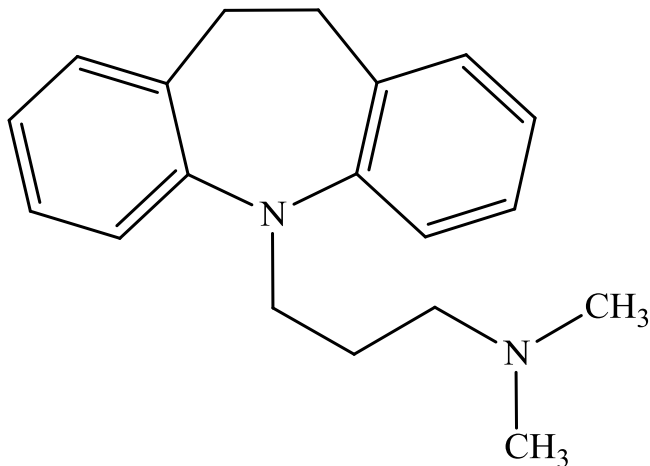
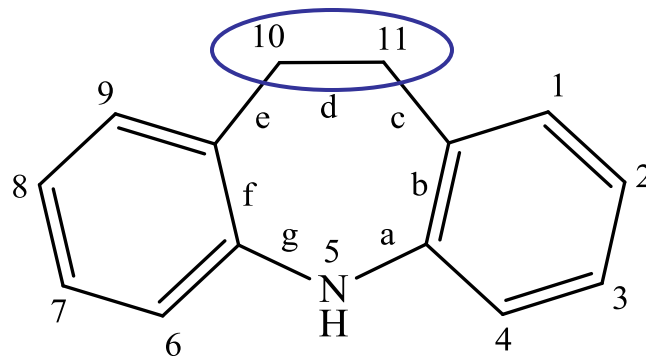
Опипрамол



- Бројна нежељена дејства, најзначајнија кардиотоксичност
- Повећан ризик од суицида

Трициклични антидепресиви

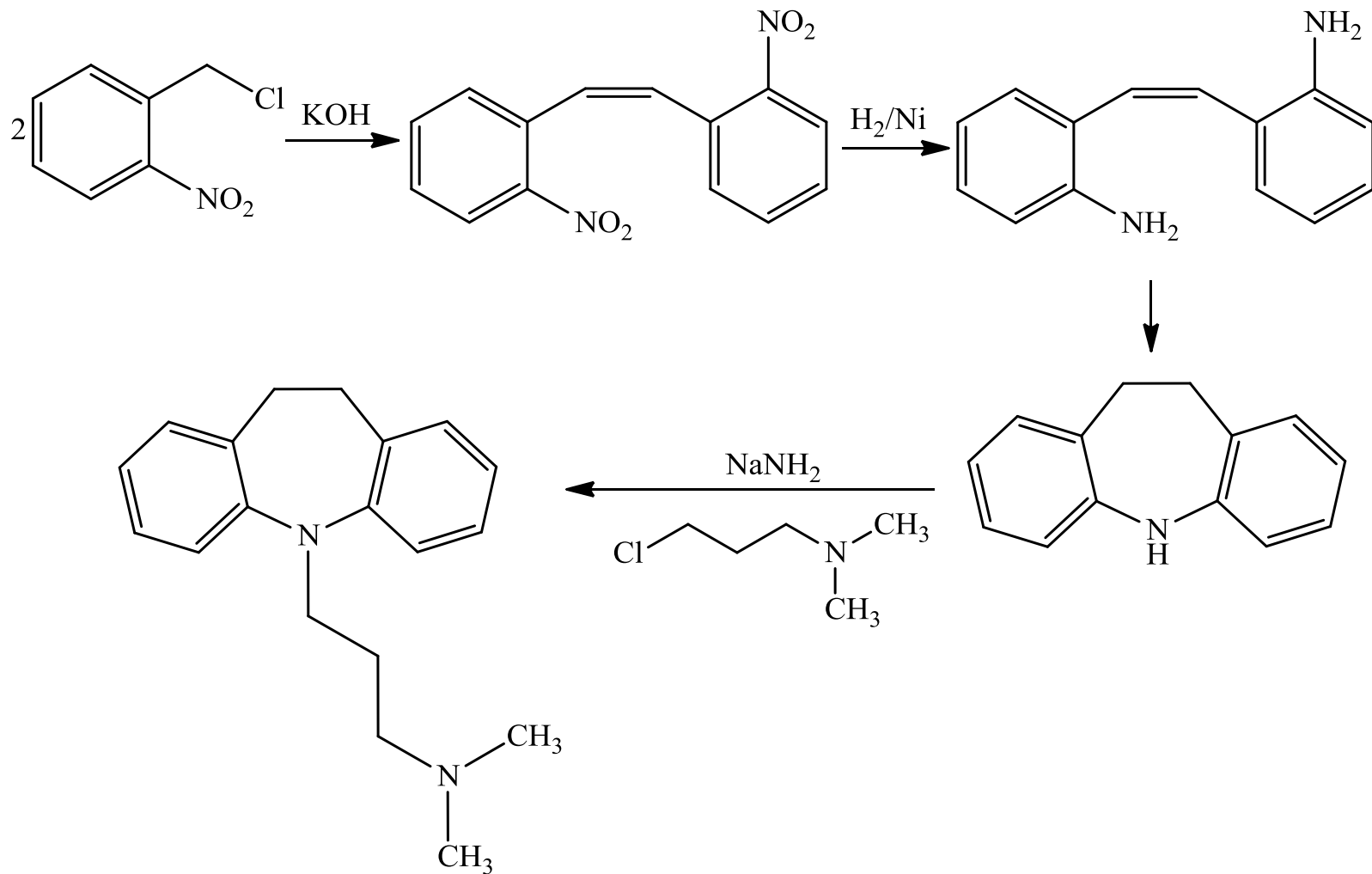
- 10,11-дихидродеривати имају већи терапијски значај пошто имају мање изражене нежељене ефекте.



Имипрамин

Трициклични антидепресиви

Синтеза имипрамина

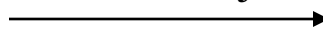


Трициклични антидепресиви

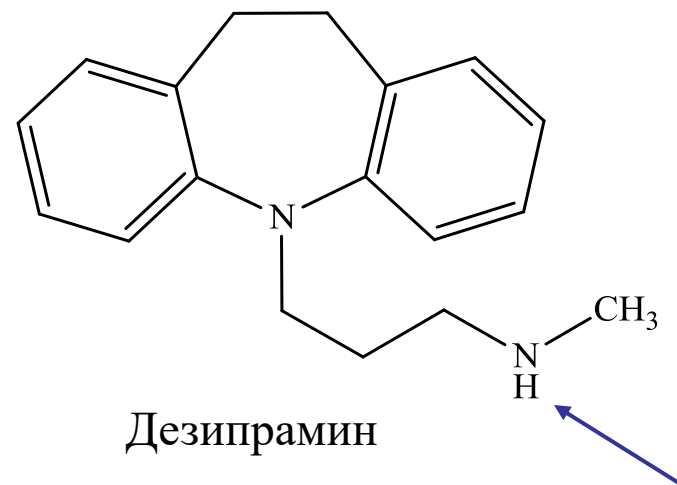
10,11-дихидродеривати дибензо[*b, f*]азепина



оксидативна
деметилација



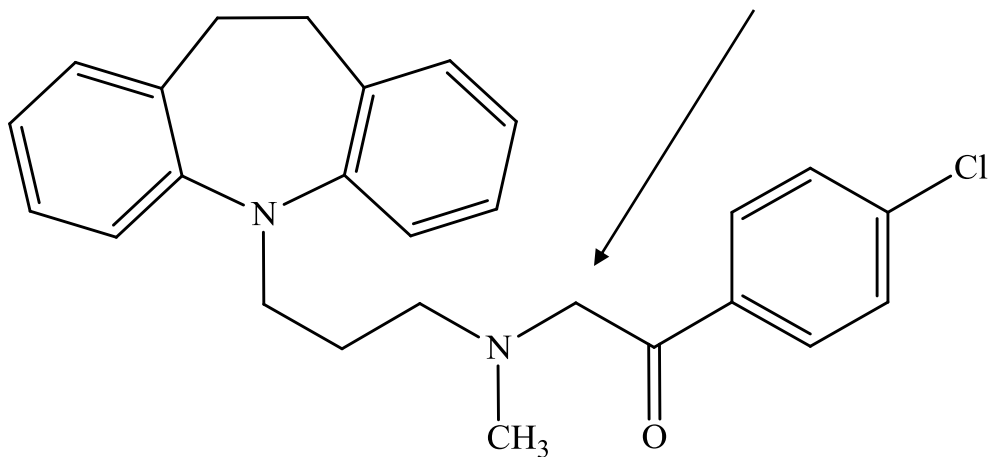
активан метаболит



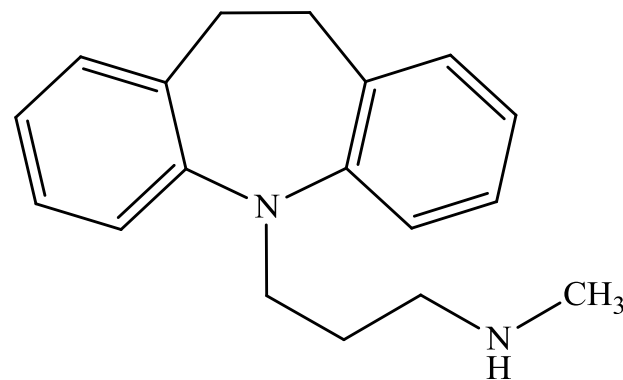
У терапији се користе орално,
као хидрохлориди.

Трициклични антидепресиви

10,11-дихидродеривати дибензо[*b, f*]азепина



Лофепрамин

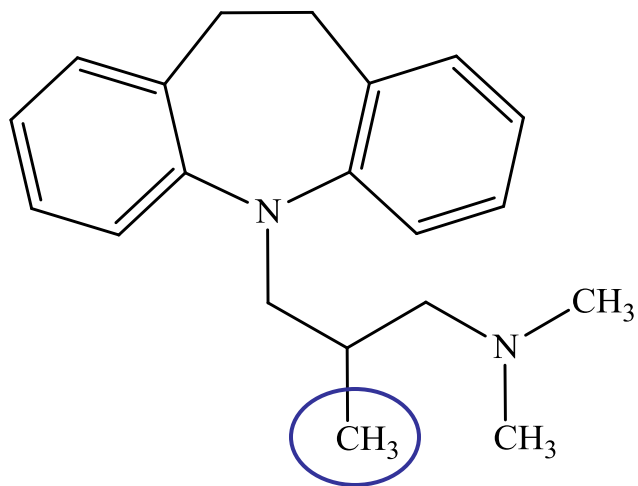


Дезипрамин

Лофепрамин припада групи новијих деривата имипрамина са мање израженим нежељеним дејствима, у терапији се користи као хидрохлорид.

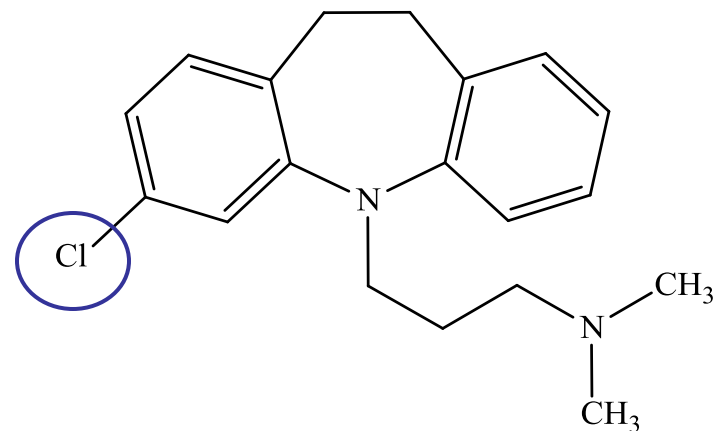
Трициклични антидепресиви

10,11-дихидродеривати дибензо[*b, f*]азепина



Тримипрамин

Примењује се и парентерално као со малеат.

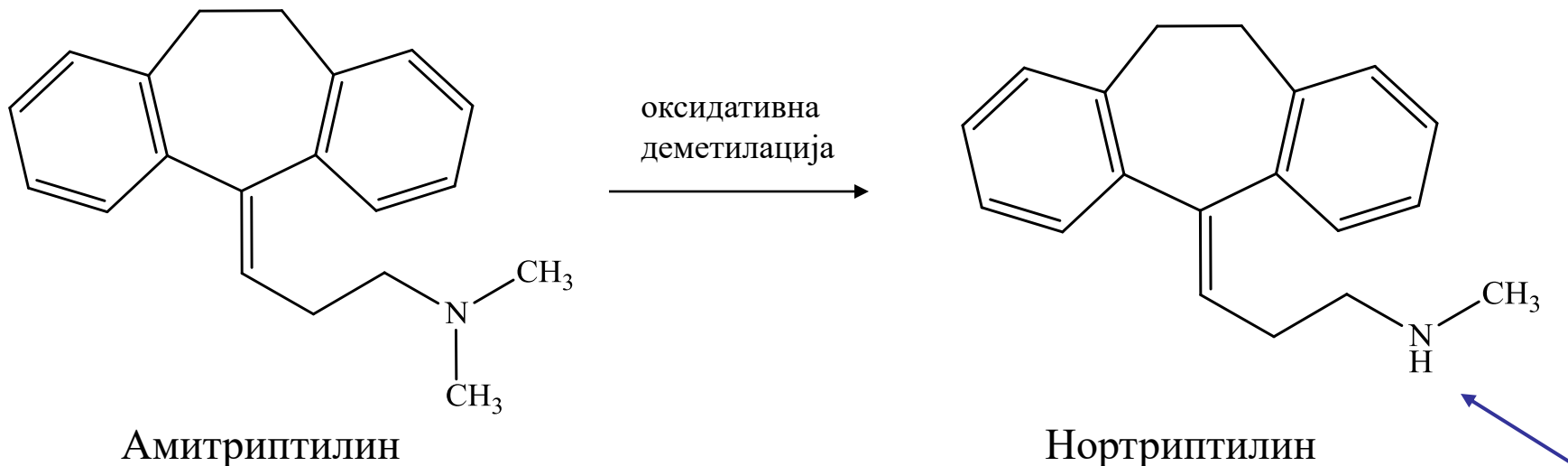


Кломипрамин

Примењује се орално, као со хидрохлорид.

Трициклични антидепресиви

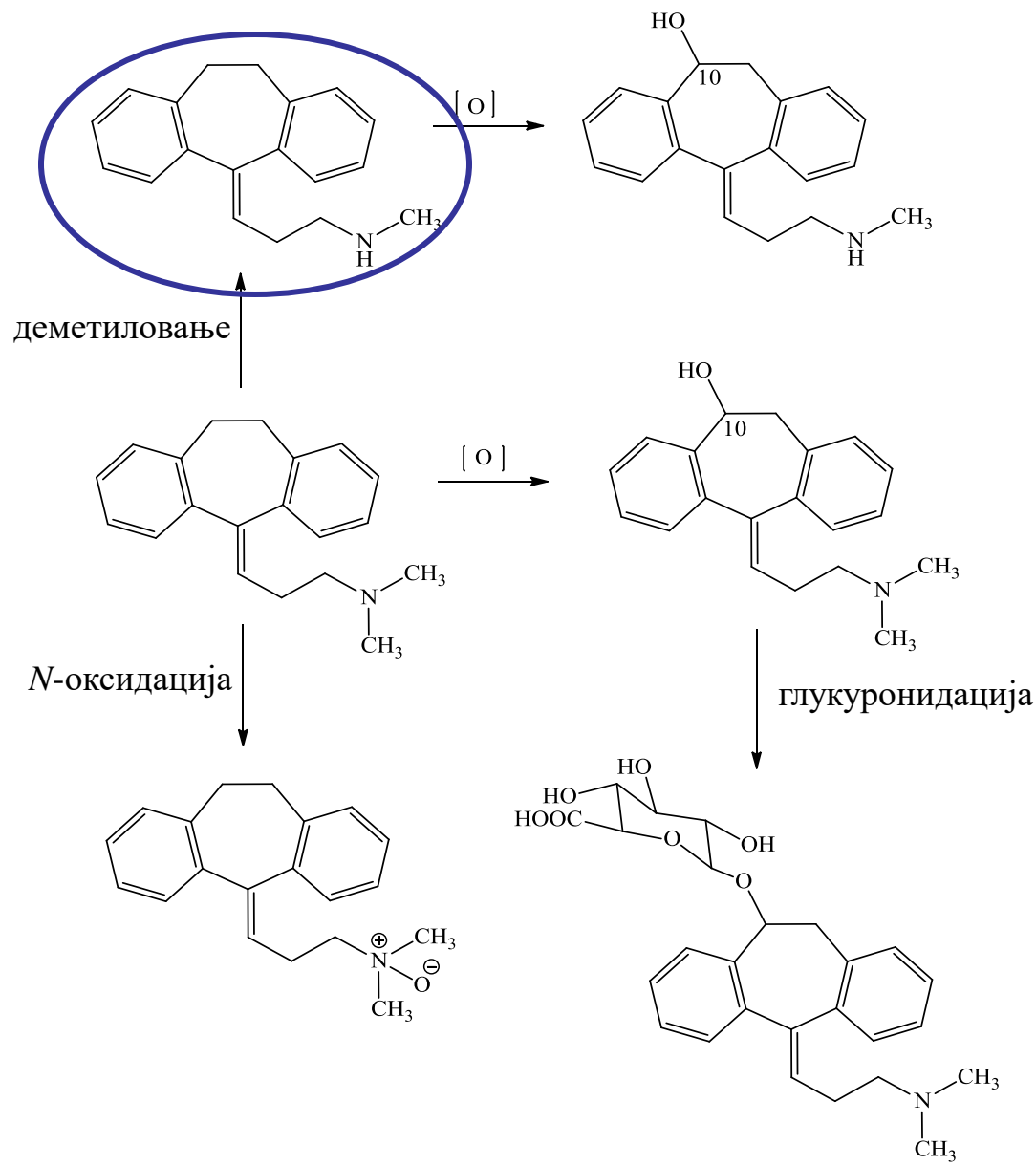
10,11-дихидродеривати дибензоциклохептена



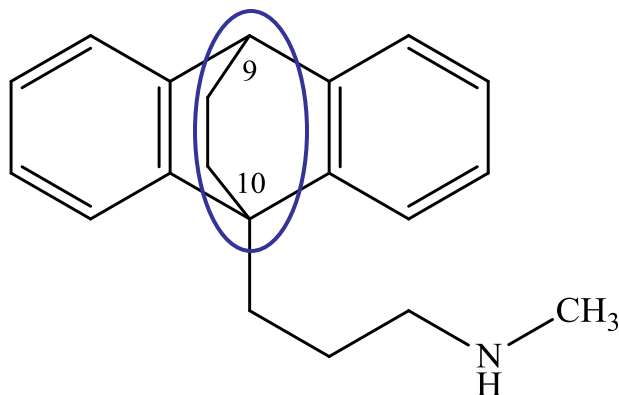
- Амитриптилин има малу селективност према транспортима норадреналина и серотонина, а метаболит нортриптилин је селективни инхибитор поновног преузимања норадреналина. У терапији се користе као хидрохлориди.
- Основни услов за испољавање активности је да централни циклус нема структурне и електронске услове да постане ароматичан (чиме се смањује потенцијална планарност, а планарност доводи до инактивације молекула).

Трициклически антидепресиви

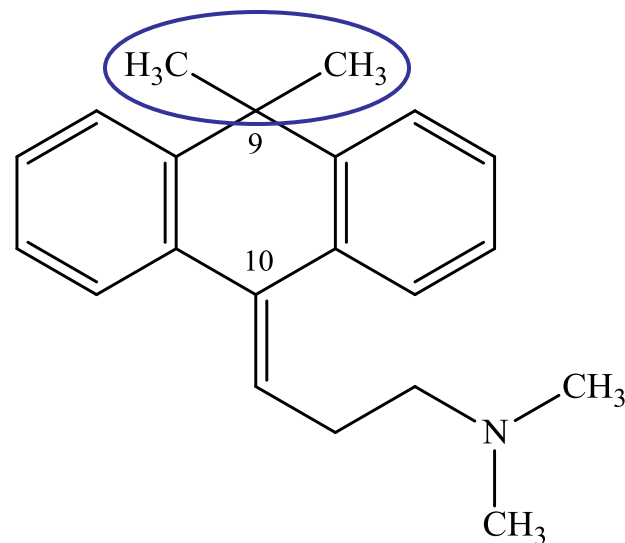
10,11-дихидродеривати дибензоциклохептена



Трициклични антидепресиви



Мапротилин

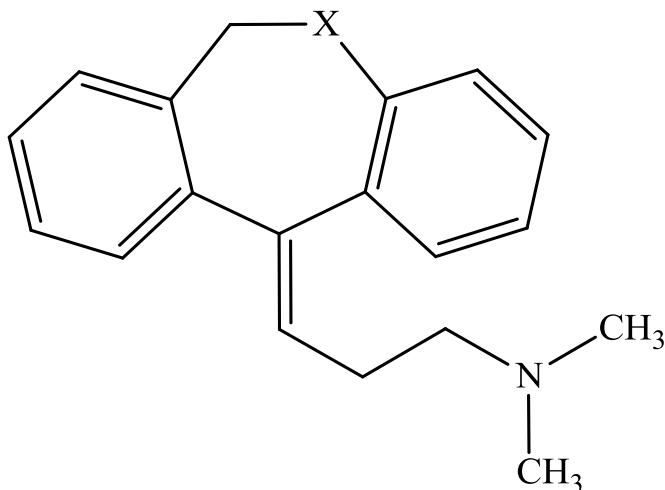


Мелитрацен

- Увођењем додатних група у положај C9 и C10 централног шесточланог циклуса, спречава потенцијалну планарност трициклуса. Добијени деривати имају веома изражену антидепресивну активност. Користе се у терапији као хидрохлориди.
- Мапротилин је селективнији инхибитор транспорта норадреналина (секундарни амин) !!!
- Спречена планарност мелитрацена увођењем две метил групе.

Трициклични антидепресиви

Трициклични деривати са другим хетероатомима

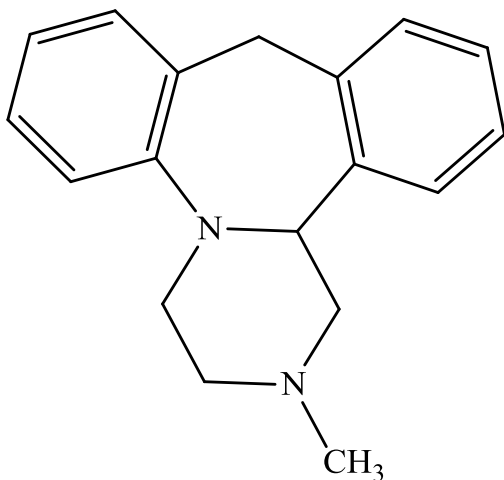


- Доксепин се користи и као локални антиалергик.
- Дотиепин се користи и као антипруритик.

Назив	X
Амитриптилин	C
Доксепин	O
Дотиепин	S

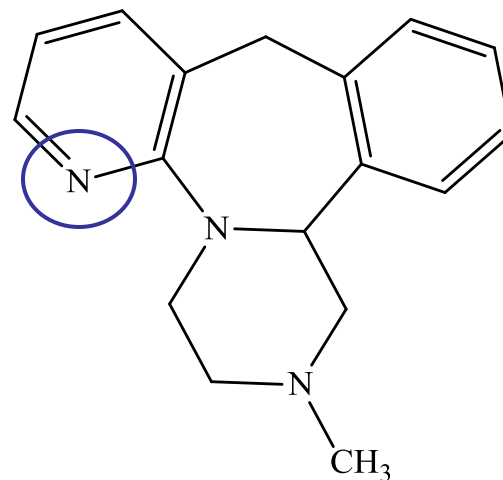
Трициклични антидепресиви

Тетрациклични антидепресиви са два хетероатома



Миансерин

Неселективни антидепресив, агонист је и 5-HT₁ и 5-HT₂ рецептора. У терапији се користи као хидрохлорид.



Миртазапин

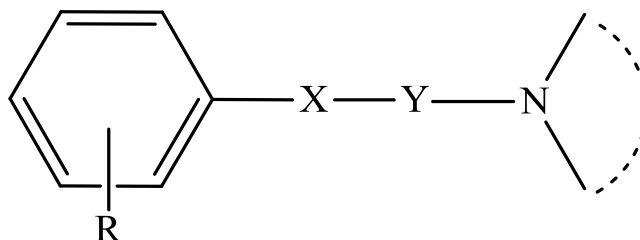
Показује већи афинитет везивања према серотонинским рецепторима.

Трициклични антидепресиви

- Опрезно код биполарног поремећаја, чак и у току депресивне фазе јер могу изазвати манију.
- Снажно се везују за протеине плазме, па су им ефекти појачани уз примену конкурентних лекова.
- Висок ризик у комбинацији са ЦНС депресивима (нарочито алкохолом и МАО инхибиторима).

Антидепресиви структуре арилалкиламина и арилоксиалкиламина

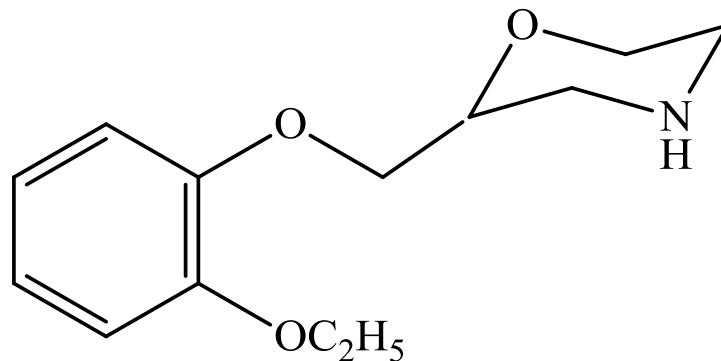
- За разлику од трицикличних антидепресива ови лекови су новији и имају већу селективност према инхибицији преузимања и транспорта серотонина, допамина и норадреналина из неуронских синапси ЦНС-а.
- Овој групи антидепресива припадају и инхибитори поновног преузимања серотонина и норадреналина: флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин.



Минимални структурни услови:

1. Присуство ароматичног циклуса
2. Присуство алифатичног азота
3. Y = алифатични низ од око 4C атома
4. X = кисеоник или нека поларна група
5. R = алкил радикал у различитим положајима фенил остатка

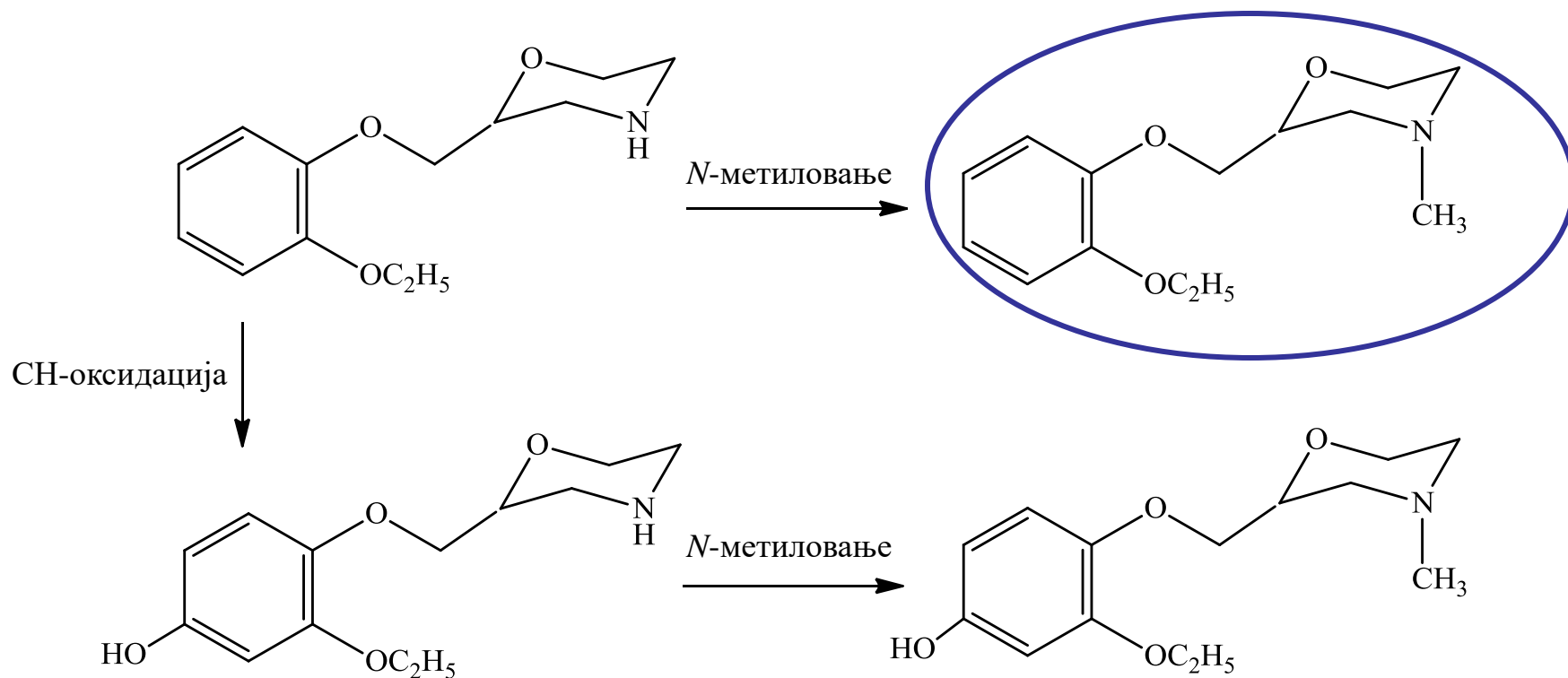
Антидепресиви структуре арилалкиламина и арилоксиалкиламина



Вилоксазин

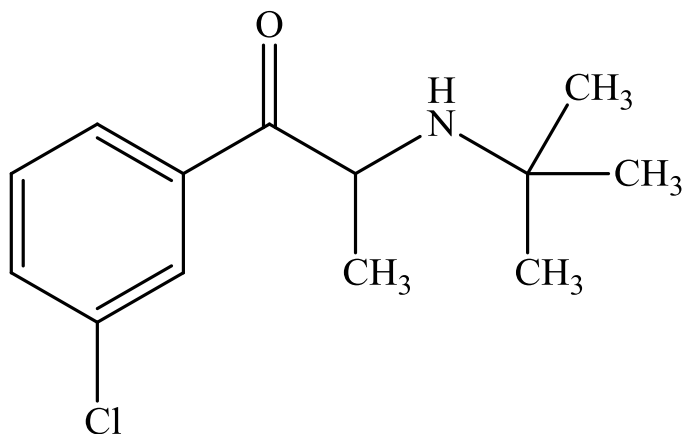
Вилоксазин је антидепресив који инхибира преузимање норадреналина, а доводи и до промене брзине ослобађања серотонина из неуронских везикула. Спада у атипичне антидепресиве.

Антидепресиви структуре арилалкиламина и арилоксиалкиламина



Биотрансформација вилоксазина

Антидепресиви структуре арилалкиламина и арилоксиалкиламина



Бупропион

- Бупропион је слаб инхибитор преузимања норадреналина и допамина. Има кратко време полу-елиминације па се примењује више пута у току дана (проблем за пацијенте).
- Једини антидепресив који смањује тегобе које настају у току апстиненцијалног синдрома код пушача (регистрован за ту индикацију).
- Има изузетно низак потенцијал интеракција са другим лековима.

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

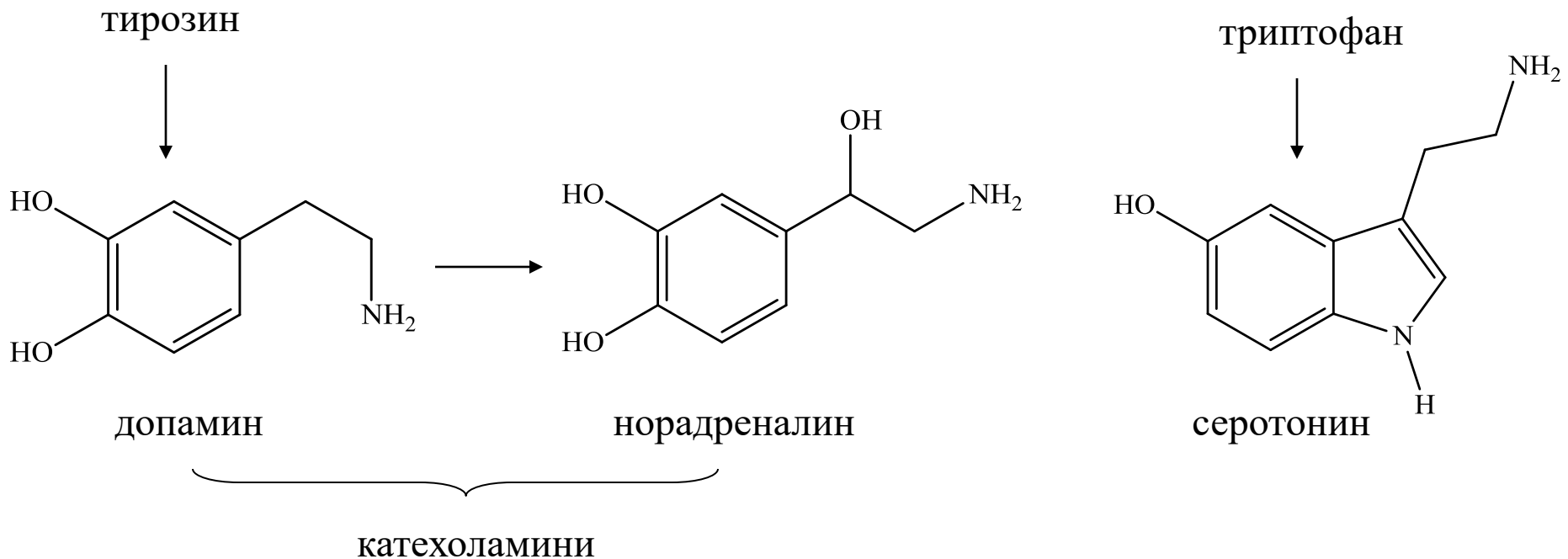
Биолошка улога моноамино-оксидазе

- Моноамино-оксидаза је митохондријални ензим који се налази у зиду црева, јетре, периферним адренергичким неуронима и неким подручјима мозга.
- Постоје две изоформе МАО ензима (МАО_A и МАО_B).

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Биолошка улога моноамино-оксидазе

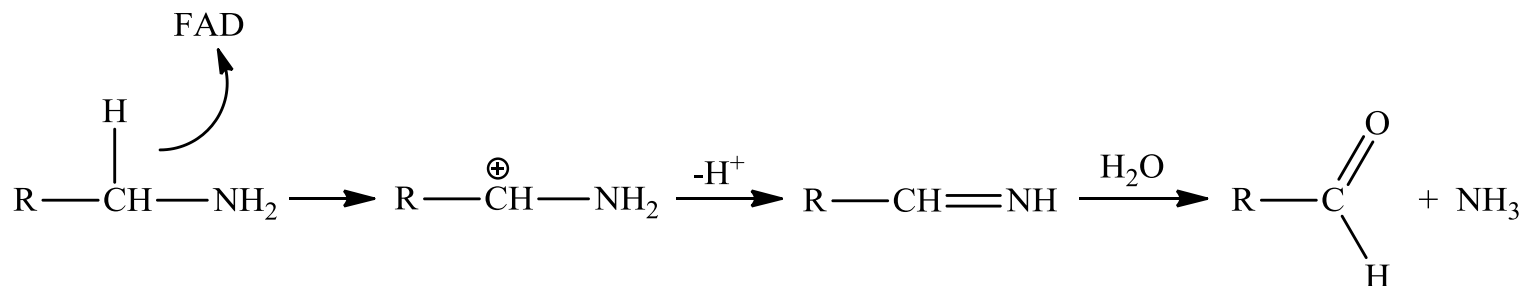
- Моноамино-оксидаза разграђује неуротрансмитере норадреналин, серотонин, допамин тако што катализује оксидативну деаминацију ових моноамина.



Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Биолошка улога моноамино-оксидазе

Механизам деаминације амина коју катализује моноамино-оксидаза



Присуство ароматичног циклуса, хидрофобним интеракцијама учествује у везивању за активни центар ензима.

За разлику од трицикличних антидепресива, терапијски ефекат МАО инхибитора је брз, доводе до повећања концентрације норадреналина и серотонина у синапсама и до ефективније стимулације постсинаптичких рецептора од стране неуротрансмitera.

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Иреверзибилни и неселективни МАО инхибитори

- Иреверзибилном инхибицијом се повећава концентрација биогених амина у неуронима ЦНС-а, што делује повољно у неким депресивним стањима.
- Примарни и секундарни амини су инхибитори ензима, док се за терцијарне аmine претпоставља да се биотрансформацијом преводе у активне метаболите (реакцијом *N*-деалкиловања).

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Ирверзибилни и неселективни МАО инхибитори

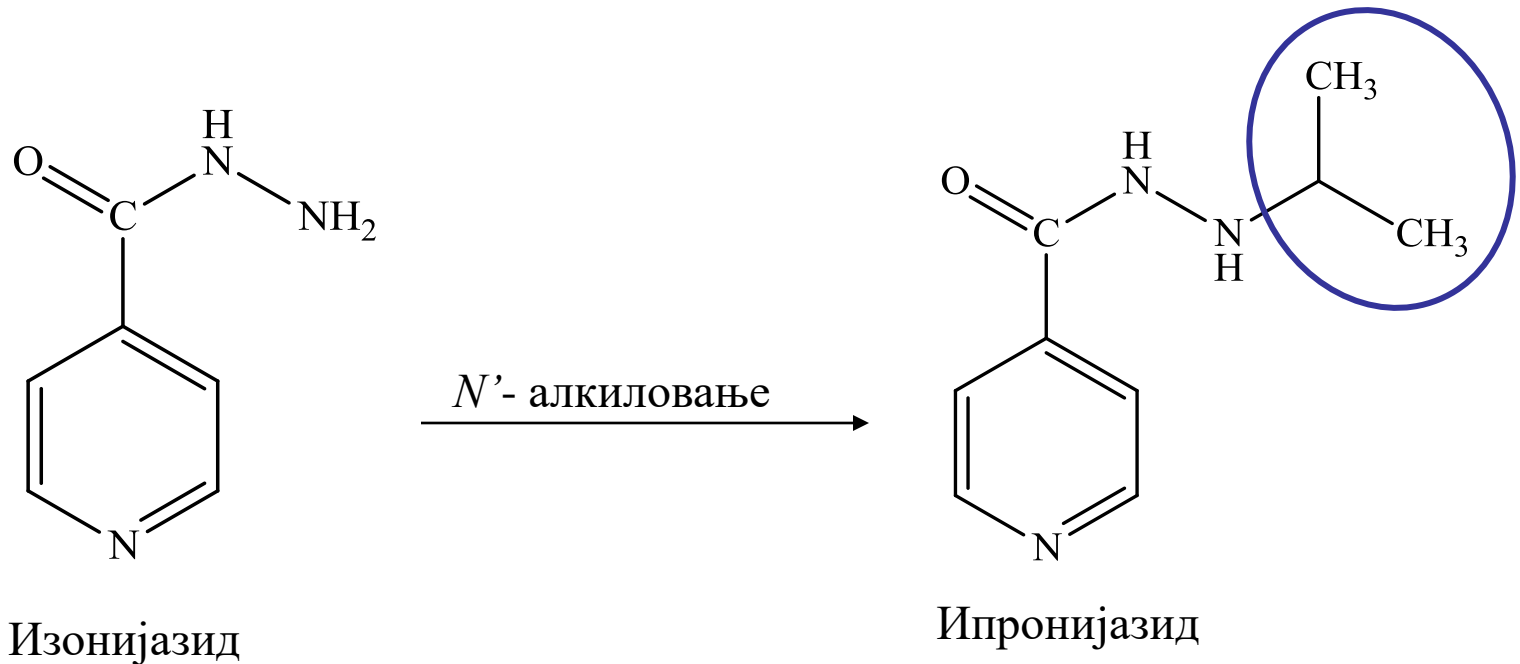
- Нежељена дејства: хепатотоксичност, кардиотоксичност (као последица лек-храна интеракција са намирницама које су богате тирамином)
- Хепатотоксичност потиче од метаболичких производа који настају из деривата хидразина (посебно изражена код популације људи код којих је изразито брза метаболичка реакција ацетиловања деривата хидразина у јетри).
- Кардиотоксичност се јавља као последица нагомилавања биогених амина егзогеног порекла у системској циркулацији.

хронична терапија —————> комплетна инхибиција ензима у јетри !!!

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Ирверзибилни и неселективни МАО инхибитори

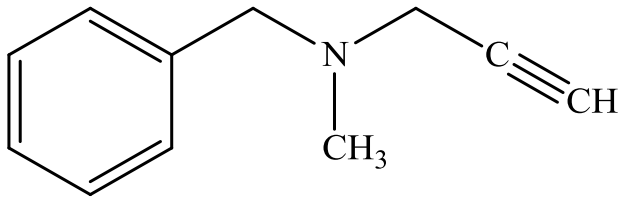
- МАО инхибитори су први антидепресиви који су уведени у терапију психијатријских болести.



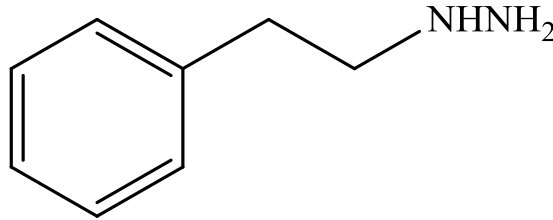
хепатотоксичност !

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

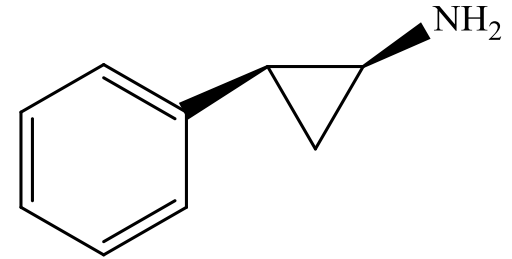
Иреверзибилни и неселективни МАО инхибитори



Паргилин



Фенелзин



Транилципромин

Структурни услов за инхибиторну активност је присуство примарне или секундарне амино групе, као и хидрофобни ароматични циклус на растојању од 4,5 до 5 Å у односу на базни центар.

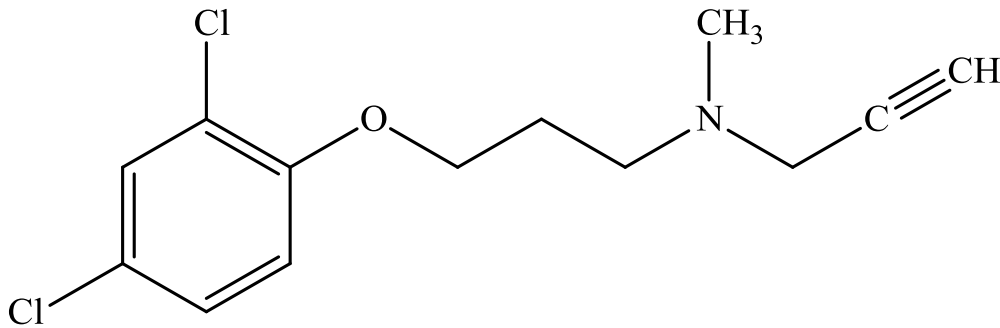
Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Ирверзибилни и селективни МАО инхибитори

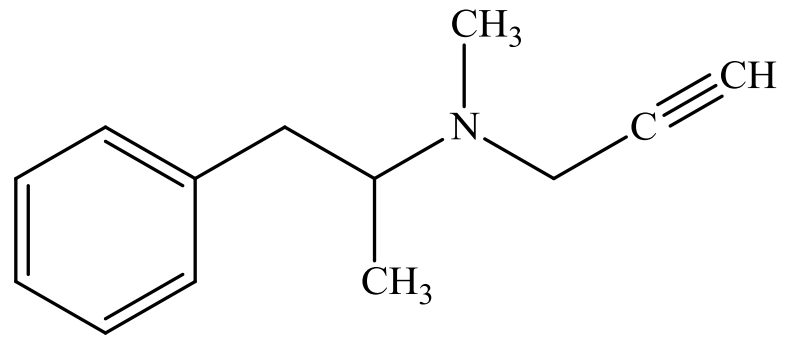
- Већа селективност према МАО_А изоензиму је постигнута увођењем хетероатома, који је везан за ароматични хетероциклус на растојању од око 5Å у односу на базни центар, као и увођењем електрон-акцепторских група (халогени, метокси групе).
- Изоензим МАО_А се селективније везује за серотонин, а МАО_В се селективније везује за норадреналин.
- Инхибитори МАО_А ензима су хидрофилнији у односу на инхибиторе МАО_В.

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Ирверзибилни и селективни МАО инхибитори



Хлорогилин



Селегилин

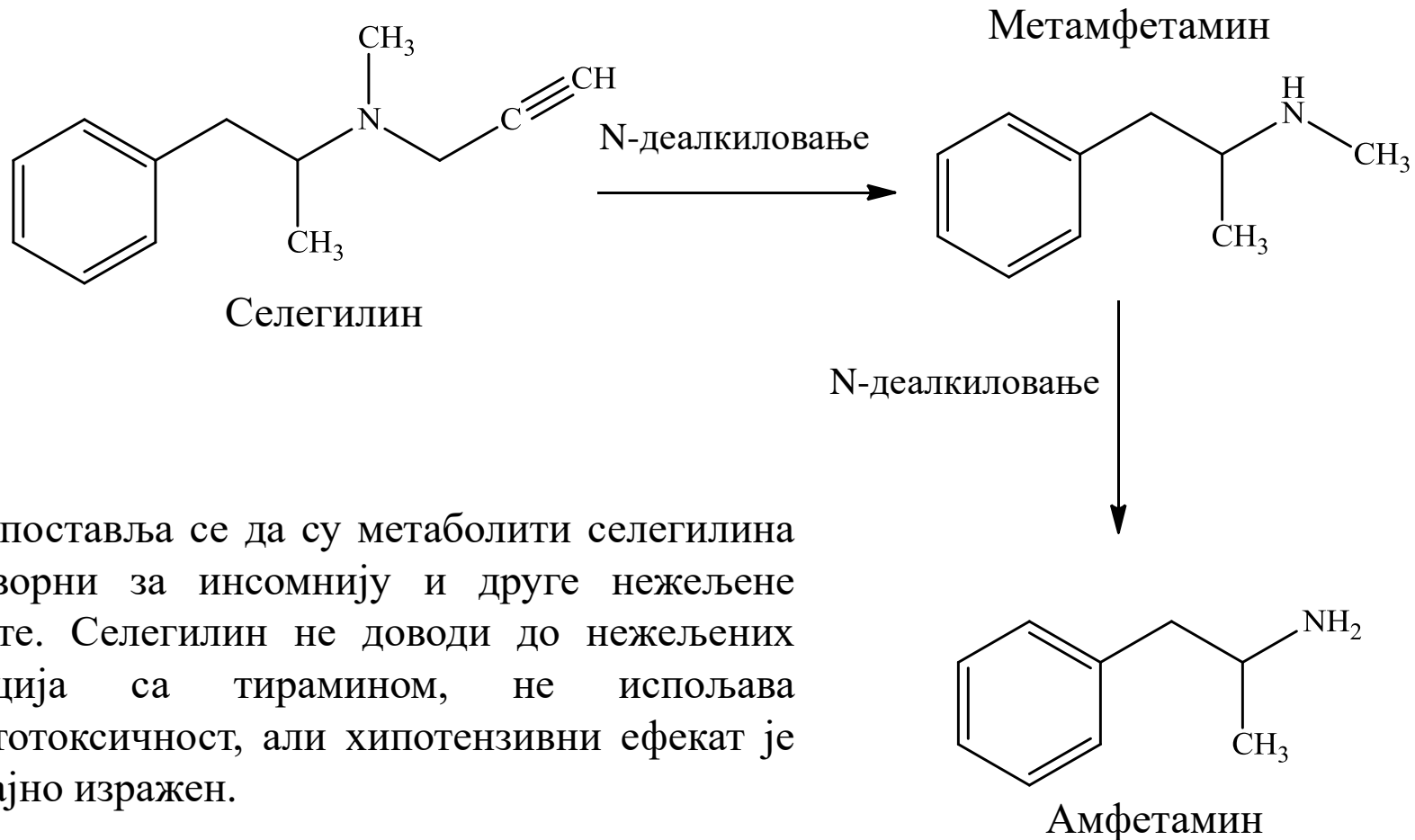
- Селективност према инхибицији МАО_А изоензима (зависи од дозе).
- За активност значајан бочни низ од 4 атома који раздваја базни центар од ароматичног циклуса и 3C атома од протонованог азота и водоничне везе коју гради етарска група у интеракцији са ензимом.

- Селегилин показује селективност према инхибицији МАО_В изоензима.
- Има липофилне особине.

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Ирверзибилни и селективни МАО инхибитори

Биотрансформација селегилина

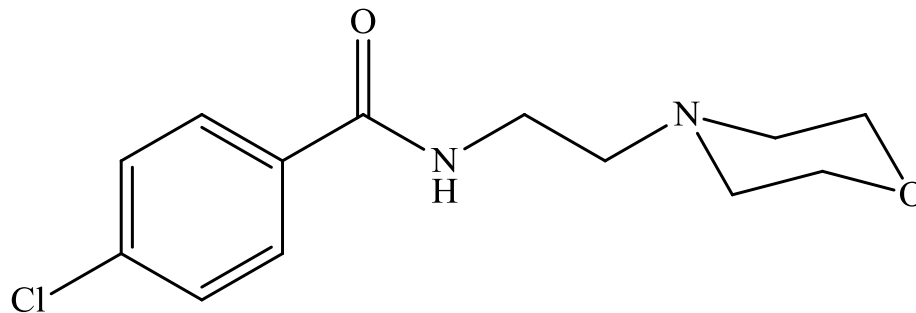


Претпоставља се да су метаболити селегилина одговорни за инсомнију и друге нежељене ефекте. Селегилин не доводи до нежељених реакција са тирамином, не испољава хепатотоксичност, али хипотензивни ефекат је значајно изражен.

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Реверзибилни и селективни инхибитори МАО_А ензима

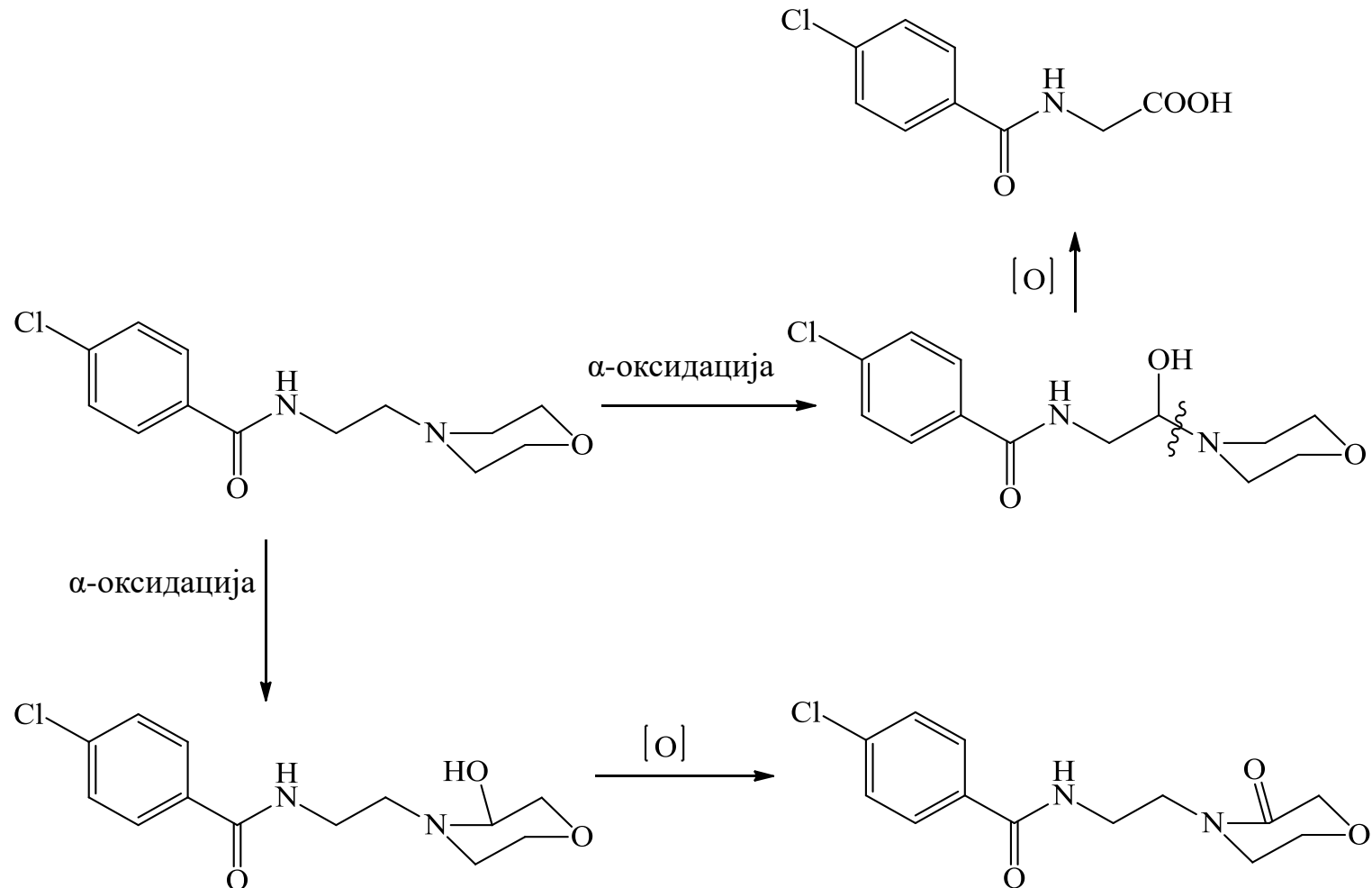
Моклобемид делује инхибиторно само на МАО_А изоформу ензима, док периферни МАО_В ензим јетре остаје у активном облику. У терапији се користи хидрохлорид.



Моклобемид

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

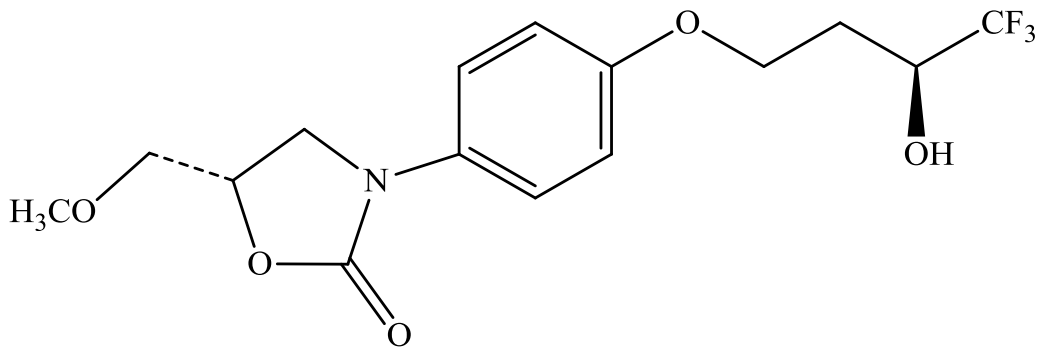
Реверзибилни и селективни инхибитори МАО_A ензима



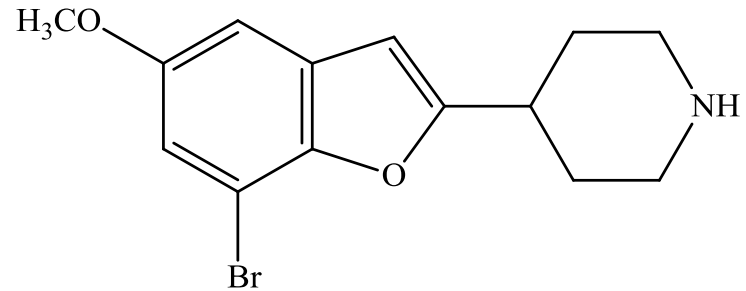
Биотрансформација моклобемида

Инхибитори моноамино-оксидазе (МАО инхибитори)

Реверзибилни и селективни инхибитори МАО_А ензима



Бефлоксатон



Брофаромин

Редослед опадајуће селективности МАО_А инхибиције

бефлоксатон > брофаромин > моклобемид