

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

Антипаркинسونици

Проф. др Слободан Новокмет

Петнаеста недеља наставе

Зимски семестар школске 2017 / 2018. године

# Антипаркинсонци

- Неуропротективна стратегија за лечење Паркинсонове болести је доживела неуспех.
- Даље стратегије заснивају се на палијативној или симптоматској терапији, и представља надокнаду допамина у стријатуму.
- Допамин не пролази кроз крвно-мождану баријеру јер му је у физиолошким условима амино група протонована ( $pK_a=10,6$ ) што га чини хидрофилним молекулом.
- Са друге стране, леводопа је базан ( $pK_a=8,72$ ) и поларан на физиолошкој  $pH$ , па је способан да продре кроз ЦНС, при чему је део транспорта до мозга олакшан другим ароматичним и неутралним алифатичним амино киселинама.

# Биосинтеза и метаболизам леводопе

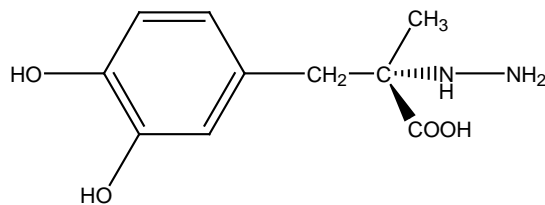
- Леводопа је интрамедијер у биосинтези катехоламина.
- Лако се декарбоксиљује посредством цитоплазматског ензима DOPA-декарбоксилазе до допамина.
- Главни метаболички производ допамина је 3,4-дихидроксифенилсирћетна киселина (*DOPAC*) и хомованилинска киселина (3-метокси-4-хидроксифенилсирћетна киселина).
- Егзогени леводопа брзо подлеже декарбоксилацији до допамина у периферном ткиву (јетри, срцу, плућима, бубрезима).

## Антипаркинсонци - леводопа

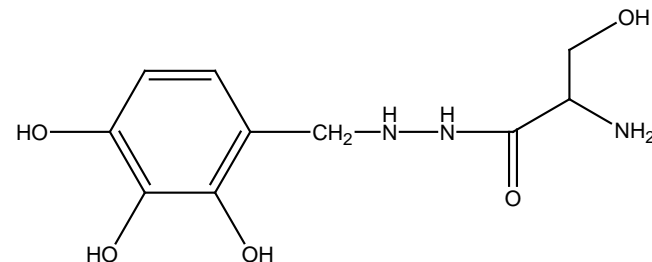
- Леводопа представља најефикаснију фармакотерапију за лечење симптома Паркинсонове болести (златни стандард).
- Развој леводопе са циљем лечења Паркинсонове болести је редак пример рационалног предвиђања и логичког клиничког третмана у неуропсихијатријским обољењима, базираним на неурохемијској патологији и основама фармаколошке теорије.
- Ефикасност лечења леводопом огледа се кроз њено доспеће до ЦНС-а и декарбоксилације у допамин, на локалном нивоу.

## Антипаркинسونици - леводопа

- Само 1% од *per os* унете дозе леводопе доспе до мозга због чега има ограничену дозну ефикасност.
- Декарбоксилација леводопе може да се компетитивно инхибира коадминистрацијом карбидопе или бенсеразида.
- Ови поларни декарбоксилни инхибитори не продиру до мозга и не могу да инхибирају церебралне декарбоксилазе, при чему се знатно повећава концентрација леводопе која доспева до мозга, и која се конвертује до допамина, на локалном нивоу.



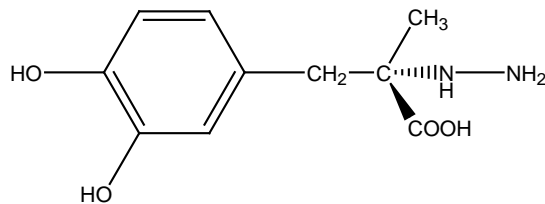
S (-) - карбидопа



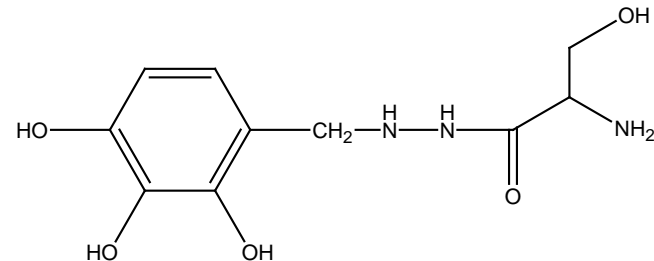
бенсеразид

# Антипаркинسونици - леводопа

- Ткивно преузимање леводопе зависи од конкуренције са другим ароматичним и неутралним аминокиселинама и може се знатно смањити протеинским оброцима.
- У високим дозама пиридоксин (витамин Б<sub>6</sub>), кофактор за ензим DOPA-декарбоксилазу, може да узрокује супротне ефекте леводопамина, повећавајући периферну декарбоксилацију.
- Компетитивна блокада периферне декарбоксилације карбидопом или бенсеразидом, умањује ира потенцијалне ефекте пиридоксина.



S (-) - карбидопа



бенсеразид

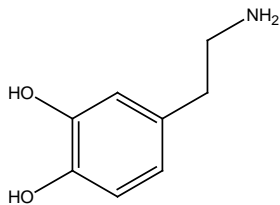
# Антипаркинсонци - агонисти допаминских рецептора

- Агонисти допаминских рецептора су неселективни и делују на D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>- тип рецептора.
- Лекови који се примењују у терапији су парцијални или пуни агонисти који делују на D<sub>2</sub>- тип рецептора.
- Примена агониста допаминских рецептора као монотерапије (без леводопамина) представља иницијалну терапију за лечење Паркинсонове болести, јер оксидационим метаболизмом допамина (насталог од ендогеног или егзогеног леводопамина) настају неуротоксични метаболити.
- Агонисти допаминских рецептора се обично примењују у комбинацији са редукованим дозама леводопе/карбидопе, док се као монотерапија може користити код млађих пацијената који могу боље да поднесу нежељена дејства.

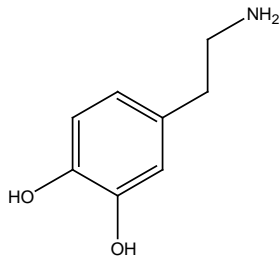
## SAR приступ антипаркинсоника - агониста допаминских рецептора

- Захваљујући студијама које су спроведене на овим ригидним допаминергичким агонистима утврђено је да је пожељнија *trans* конформација ( $\alpha$  или  $\beta$  ротамер).
- Резултати добијени молекулским моделовањем и применом хемоинформатике утврђено је да активност лиганада према D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-типу рецептора зависи од позиције протонованог азота који утиче на везивање са анјонским бочним низом аспарагинске киселине у трансмембранском  $\alpha$ -хеликсу.

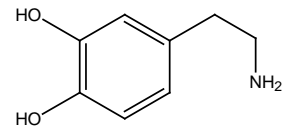




допамин  
*trans*,  $\alpha$ -ротамер

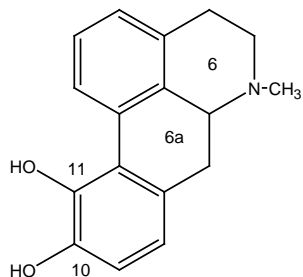


допамин  
*trans*,  $\beta$ -ротамер

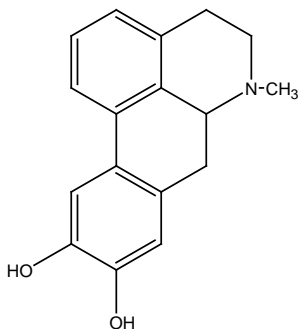


допамин  
*cis*,  $\alpha$ -ротамер

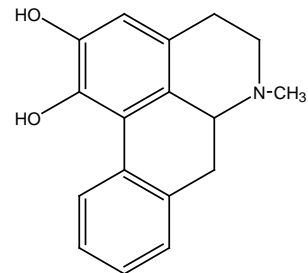
### Флексибилни $\beta$ -фенетиламини



апоморфин

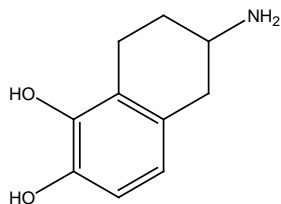


изоапоморфин  
9,10-дихидроксиапоморфин

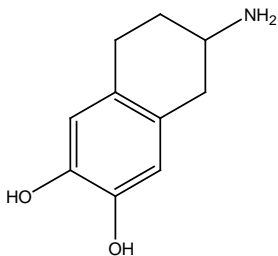


1,2-дихидроксиапоморфин

### Ригидни апорфини



A-5,6-DTN

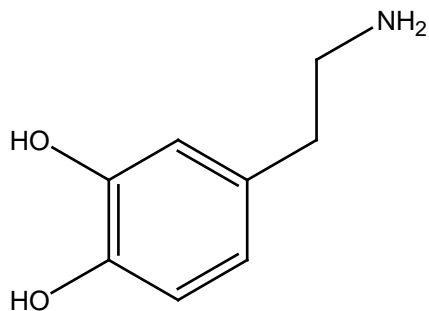


A-6,7-DTN

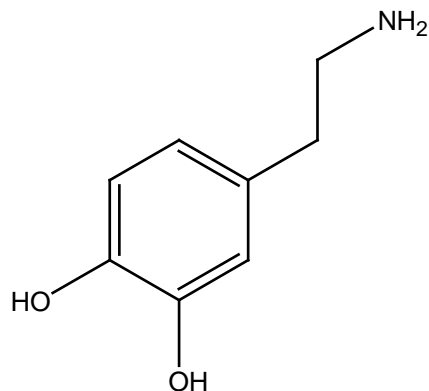
### Семиригидни дихидроокситетралини

# SAR приступ антипаркинсоника - агониста допаминских рецептора

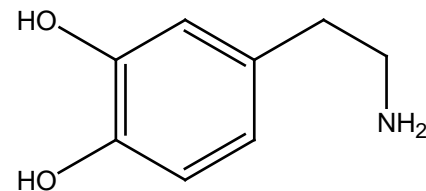
- Етилендиамински бочни ланац је јако флексибилан и омогућава ротацију везе између  $\beta$ -угљеника и фенилног прстена.



допамин  
*trans*,  $\alpha$ -ротамер



допамин  
*trans*,  $\beta$ -ротамер

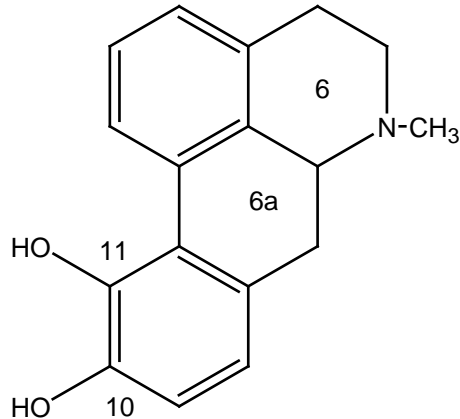


допамин  
*cis*,  $\alpha$ -ротамер

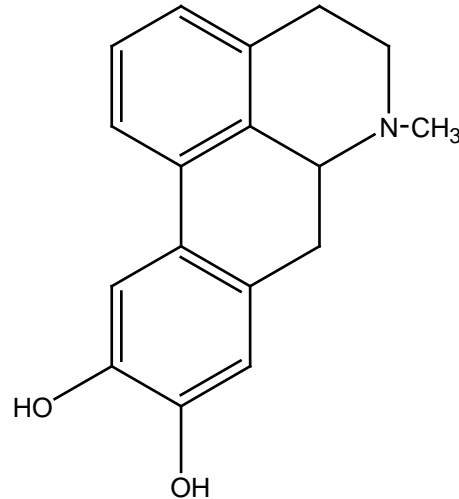
**Флексибилни  $\beta$ -фенетиламини**

# SAR приступ антипаркинсоника - агониста допаминских рецептора

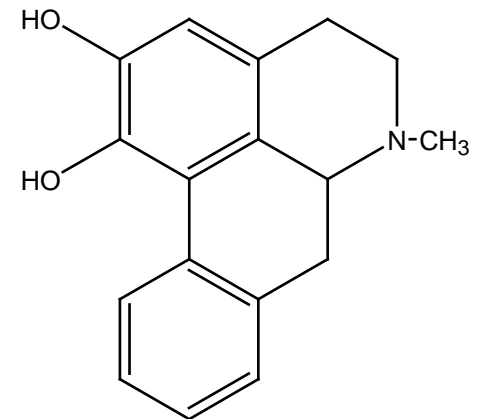
- Са циљем да се одреди способност рецептора да ступи у интеракције и да се одреде активна места, синтетисани су пробни молекули (апорфини) који су садржали катехолски прстен и аминокетил групу у ригидној конформацији, при чему се почело од R-(-) апоморфина.



апоморфин



изоапоморфин  
9,10-дихидроксиапорфин

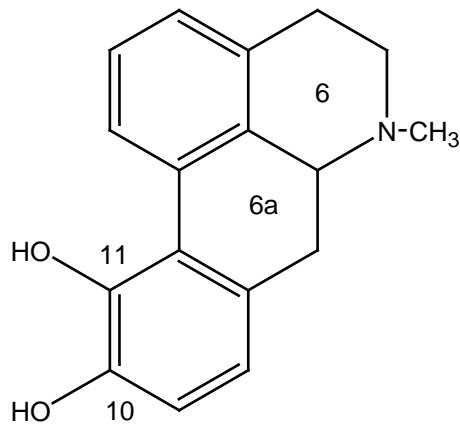


1,2-дихидроксиапорфин

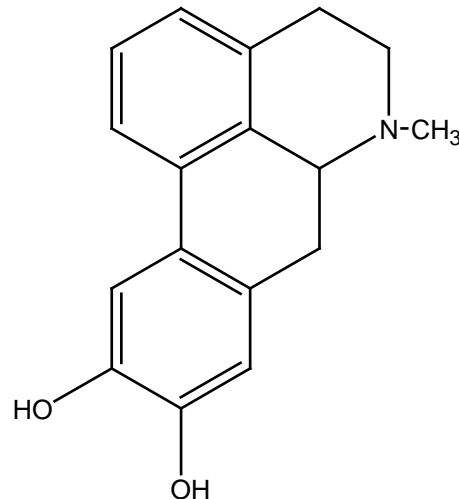
***Ригидни апорфини***

# SAR приступ антипаркинсоника - агониста допаминских рецептора

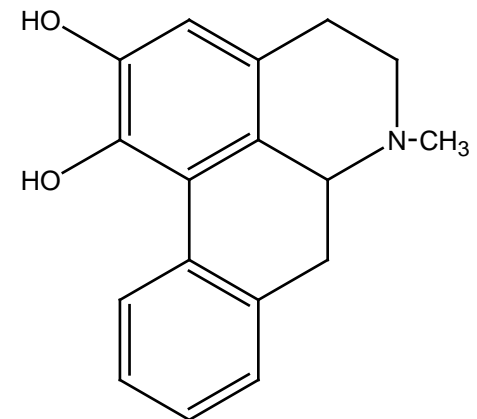
- Апоморфину највише одговара *trans-α* ротамерна конформација допамина. Супротно томе, R-(-) изоапоморфин мимикује структуру допамина у *trans-β* ротамерној конформацији и има мању активност од апоморфина као агониста допаминских рецептора. Аналог R-(-)-1,2-дихидроксиапорфин мимикује *cis-α*-ротамерну конформацију допамина и не делује као агониста допаминских рецептора (инактиван је).



апоморфин



изоапоморфин  
9,10-дихидроксиапорфин

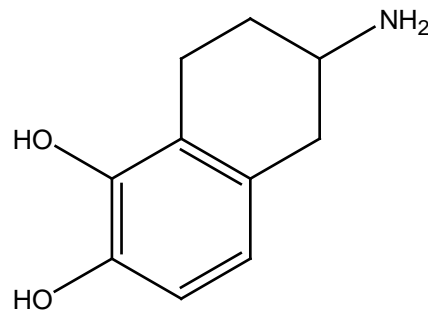


1,2-дихидроксиапорфин

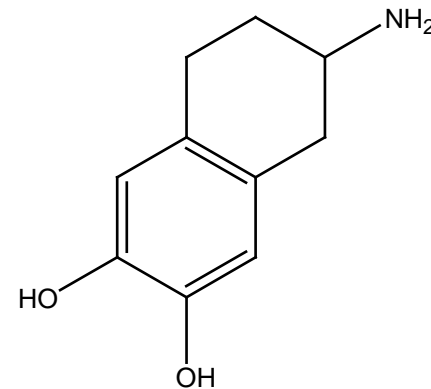
***Ригидни апорфини***

## SAR приступ антипаркинсоника - агониста допаминских рецептора

- Полуригидни аналог дихидрокситетралина, аминотетралин или 2-амино-5,6-дихидрокси-1,2,3,4-тетрахидронафтален (А-5,6-ДТН) садржи бензенов прстен и бочни амино ланац у *trans-α* ротамерној конформацији.
- А-5,6-ДТН је доста потентнији агониста допаминских рецептора у односу на 6,7-дихидрокси аналог (А-6,7-ДТН) који има *trans-β* ротамерну конформацију.



A-5,6-DTN

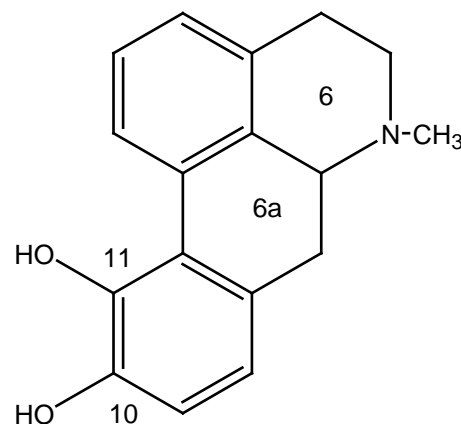


A-6,7-DTN

**Семиригидни дихидрокситетралини**

## Антипаркинсоници - апорфински агонисти допаминских рецептора

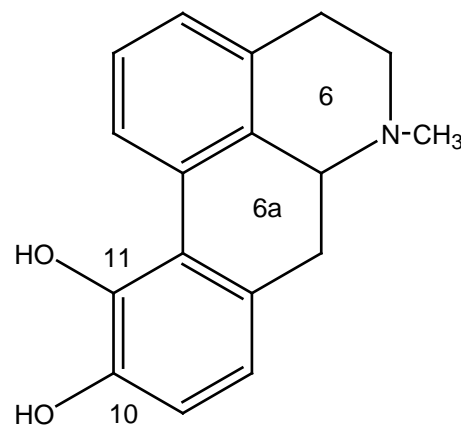
- R-(-)-апоморфин се користи као додатна терапија за лечење Паркинсонове болести. Поседује слабу биорасположивост након *per os* примене, кратко време дејства и изазива повраћање.
- Поред наведених недостатака регистрован је 1993. у Великој Британији за контролу рефракторне моторне дисфункције и код "on-off" синдрома изазваног применом леводопе или агониста допаминских рецептора.



апоморфин

## Антипаркинسونици - апорфински агонисти допаминских рецептора

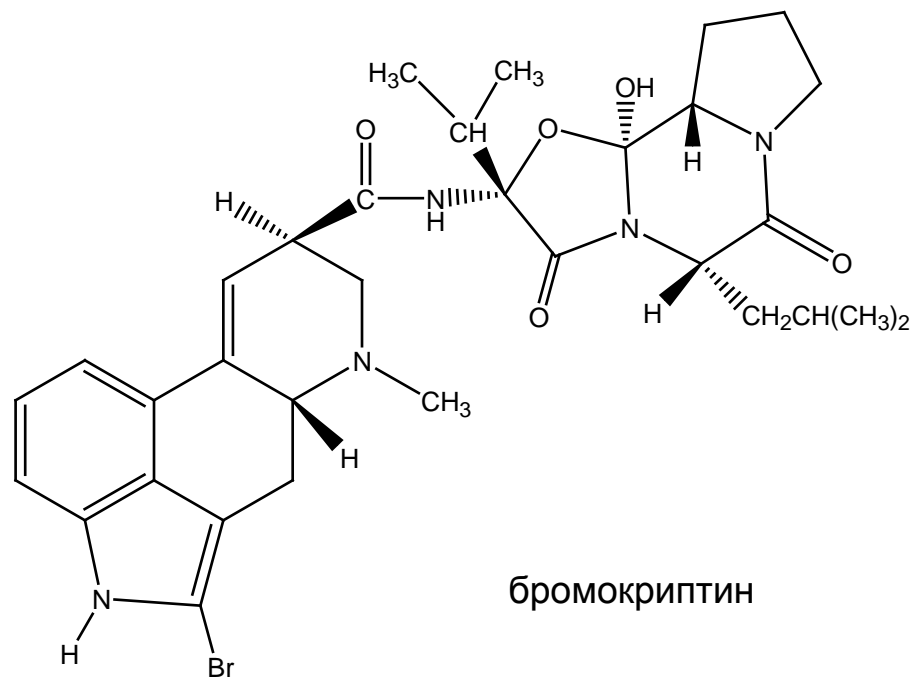
- Апоморфин делује на допаминске D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-рецепторе ( $pK_a \sim 9$ ), протонован је при физиолошкој  $pH$ , мада довољно липофилан да прође кроз крвно-мождану баријеру.
- Примењује се супкутано, помоћу пен-инјектора или у виду континуиране инфузије употребом преносиве минипумпе.



апоморфин

## Антипаркинسونици - ерголински агонисти допаминских рецептора

- Бромокриптин је ергот-алкалоид, који је парцијални агониста допаминских  $D_2$ - и  $D_3$ -рецептора, без знатне активности према допаминским  $D_1$ - и  $D_4$ -рецепторима.
- При нижим дозама (1-5mg) инхибира ослобађање пролактина и користи се за лечење хиперпролактинемије код аденома хипофизе или да се супримира ослобађање пролактина код пролактин-сензитивног метастаског карцинома дојке.

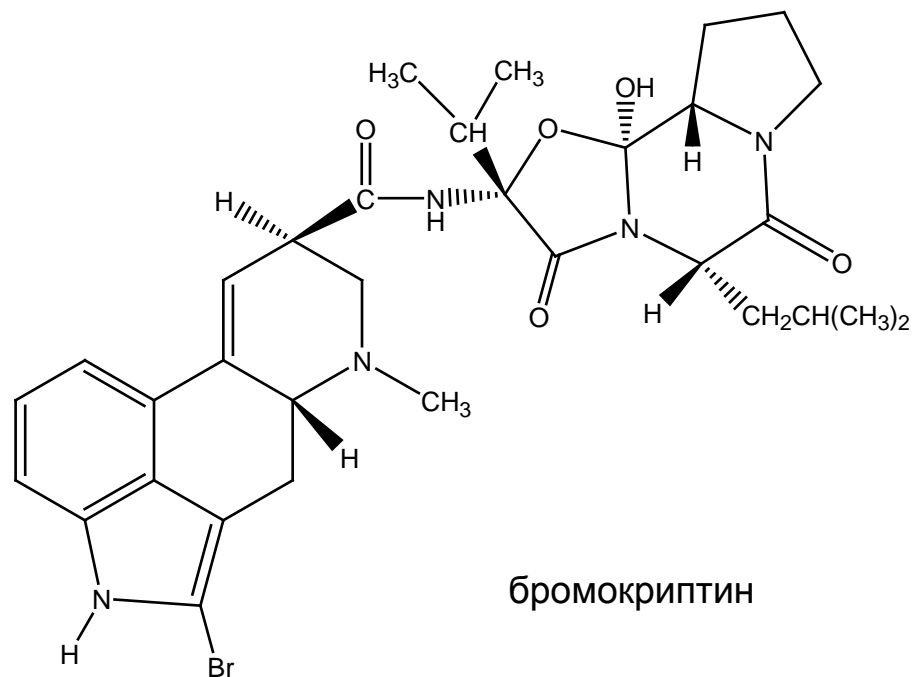


бромокриптин



## Антипаркинсоници - ерголински агонисти допаминских рецептора

- При вишим дозама (10-20mg) је потпуни агониста допаминских  $D_2$ -рецептора и користи се у лечењу Паркинсонове болести.



бромокриптин

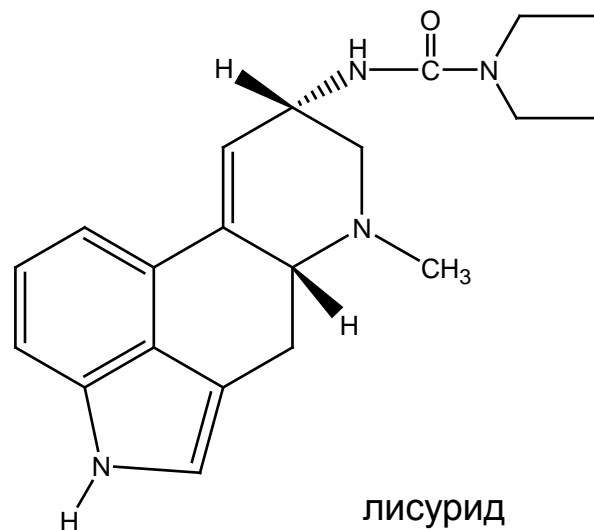
# Антипаркинсоныци - ерголински агонисти допаминских рецептора

- Карбеголин је потпуни агониста  $D_2$ -рецептора и парцијални агониста  $D_4$ -рецептора, при чему не делује на  $D_1$ -рецепторе.
- Овај лек има релативно дуго време полуетимације око 48 сати.



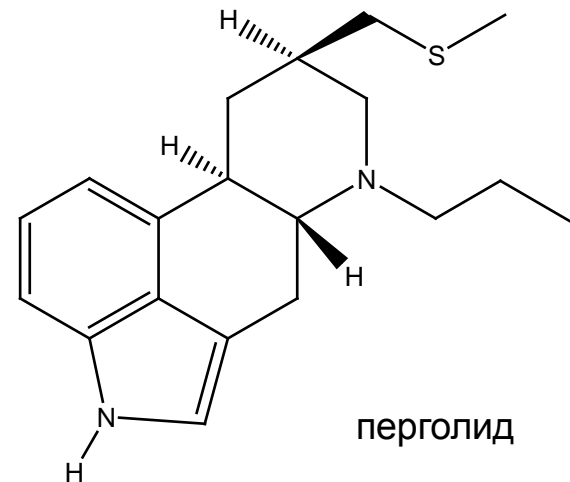
## Антипаркинسونици - ерголински агонисти допаминских рецептора

- Лисурид је парцијални агониста допаминских  $D_2$ -,  $D_3$ - и  $D_4$ -рецептора, који има малу активност према  $D_1$ -рецепторима.



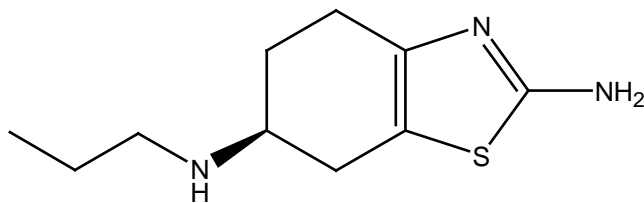
## Антипаркинсонци - ерголински агонисти допаминских рецептора

- Перголид је први непептидни ерголин који се са успехом користио у терапији Паркинсонове болести као и за инхибицију ослобађања бромокриптина.
- Показује већи агонистички ефекат према  $D_1$  и  $D_2$ -рецепторима у односу на бромокриптин, али је повучен из употребе јер може довести до валвуларне болести срца.
- Бромокриптин и лисурид који не делују на серотонинске  $5HT_{2B}$ -рецепторе не доводе до валвуларне болести срца.

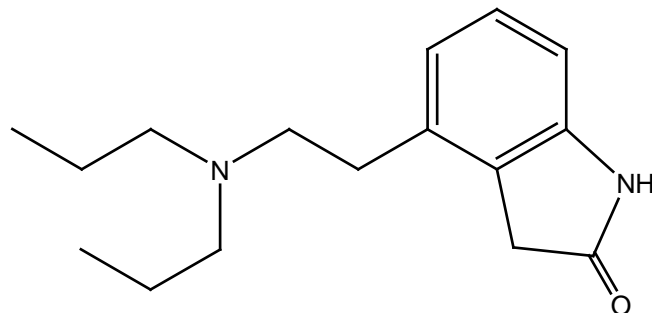


## Антипаркинсонци - остали агонисти допаминских рецептора

- Директни агонисти допаминских рецептора, примарно су се користили за лечење тежих стадијума Паркинсонове болести, да ограниче флукутације које настају услед примене леводопе и да повећају ефикасност леводопе.
- Доводе до повећане инциденце нежељених ефеката, као што су наузеја, повраћање, седација, халуцинације и других нежељена дејства на нивоу ЦНС-а нарочито код старијих пацијената.



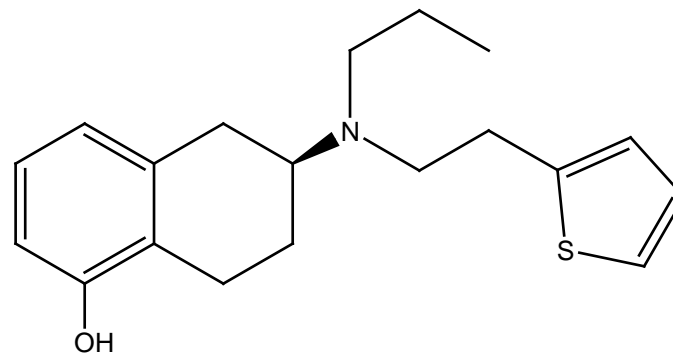
прамипексол



ропинирол

## Антипаркинсоници - остали агонисти допаминских рецептора

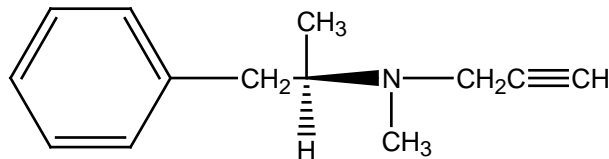
- Ротиготин је агониста допаминских  $D_1$ -,  $D_2$ - и  $D_3$ -рецептора који се примењује у виду трансдермалних фластера и користи се и у ранијим и унапредовалим стадијумима Паркинсонове болести.
- Липфилан је и подлеже интензивном метаболизму приликом првог проласка кроз јетру након *per os* примене.



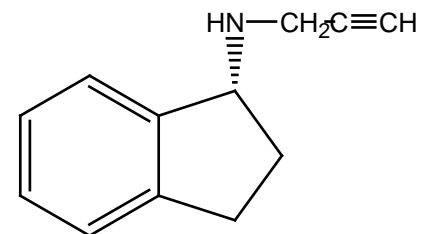
ротиготин

# Антипаркинсонци - инхибитори моноаминооксидазе (MAO)

- Код пацијената са Паркинсоновом болешћу повишен је ниво MAO-Б услед глиозе и оксидацијом допамина у присуству MAO настаје 3,4-дихидроксифенилацеталдехид, који је укључен у агрегацију  $\alpha$ -синуклеина.
- Селегилин и расагилин су пропаргиламински селективни инхибитори MAO-Б који потенцирају дејство допамина и тиме утичу на редукцију дозе леводопе.
- Имају предност код моторних флукуација јер имају штедљив ефекат на леводопу и подлежу интензивном метаболизму приликом првог проласка кроз јетру.



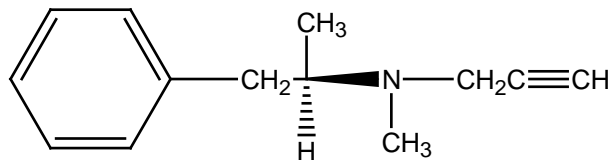
селегилин



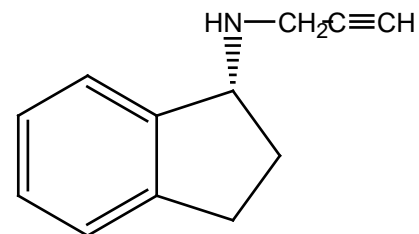
расагилин

# Антипаркинсонци - инхибитори моноаминооксидазе (МАО)

- Селегилин се N-деалкилује (CYP2B6 и CYP 2C19) до (-)-метамфетамина па потом до (-)-амфетамина, који има вазоконстрикторну активност слично као и (+)-амфетамин.
- Амфетамински метаболити селегилина:
  - доприносе допаминергичкој активности и инхибицији поновног преузимања норепинефрина, као и да потенцирају ефекат леводопе.
  - утичу и на настанак кардиоваскуларне (ортостатска хипотензија) и неуралне токсичности (халуцинације).
- Расагилин се N-деалкилује (CYP1A2) до (R)-1-аминоиндана који нема вазоактивност.



селегилин



расагилин

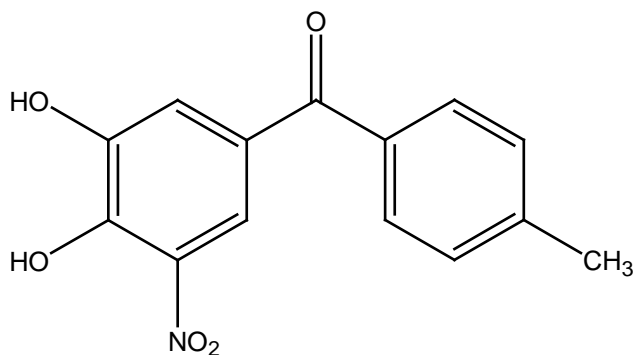


# Антипаркинсонци - инхибитори катехол-О-метил-трансферазе

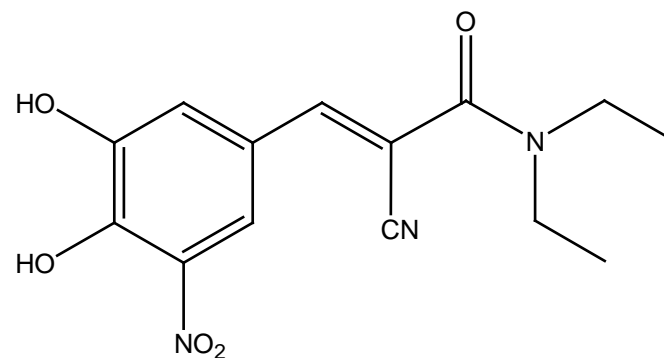
- Инактивација леводопе и допамина може да се успори употребом COMT-инхибитора.
- COMT преводи леводопу и катехолаимне до њихових m-метокси деривата (3-О-метил-ДОПА (3-метокси-тирамин) и 3-О-метил-допамин (3-метокси-4-хидрокси-фенилетиламин), као и 3-О-метиловано деаминовано једињење HVA, који је најзначајнији метаболит допамина код људи.
- Третман леводопом може да доведе до смањења контетрације SAM у ткиву, али ограничено када се истовремено примењују COMT-инхибитори.
- COMT делује и на периферна и на централна ткива, док су COMT-инхибитори потенцирају ефекат леводопе вероватно само на периферна ткива.

# Антипаркинسونици - инхибитори катехол-О-метил-трансферазе

- Толкапон и ентакапон су реверзибилни COMT-инхибитори са сличним механизмом дејства и фармакотераписким ефектом.
- Разликују у погледу њихових фармакокинетских особина и нежељених ефеката.
- Толкапон има дуже време деловања (8-12 сати) и делује и на мозак и на периферна ткива, док ентакапон има краће време деловања (око 2 сата) и примарно делује на периферна ткива.



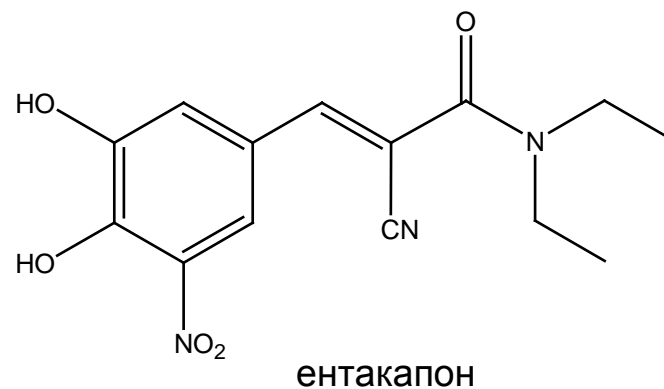
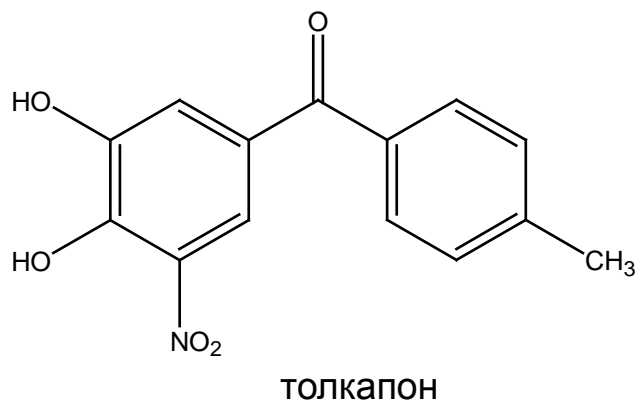
толкапон



ентакапон

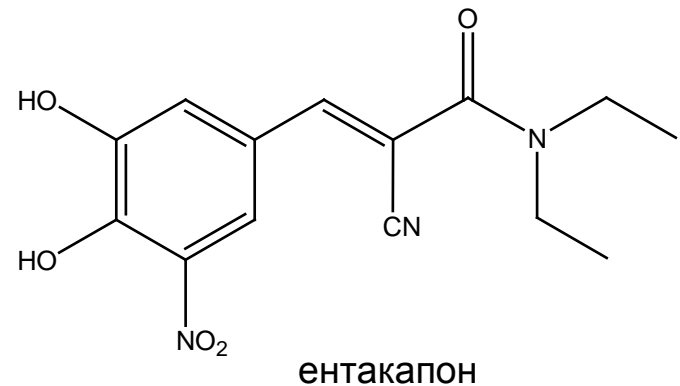
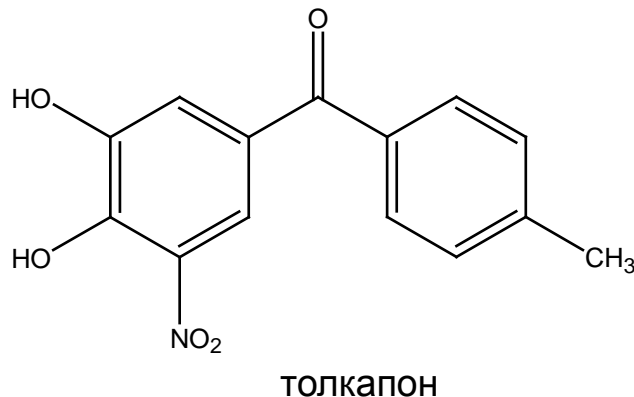
# Антипаркинсоници - инхибитори катехол-О-метил-трансферазе

- Толкапон изазива фатално нежељено дејство услед инсуфицијенције јетре (индукује оксидациони стрес који доводи до оштећења хепатоцита), што је довело до његовог повлачења из клиничке примене.
- У неким земљама се ограничено користи код пацијената који нису реаговали на другу терапију, где је обавезно праћење хепатичке функције.



# Антипаркинсонци - инхибитори катехол-О-метил-трансферазе

- Ентакапон је једини *COMT*-инхибитор који је у широкој клиничкој употреби.
- Оба *COMT*-инхибитора могу да доведу до дијареје и повећања дискинезија што може резултовати редукцијом дозе леводопе.

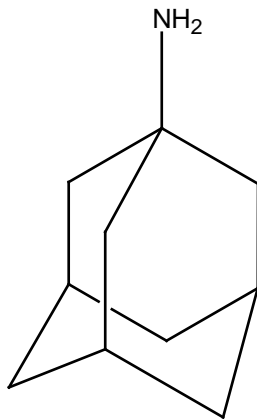


# Недопаминергички антипаркинсонци - антагонисти глутамата

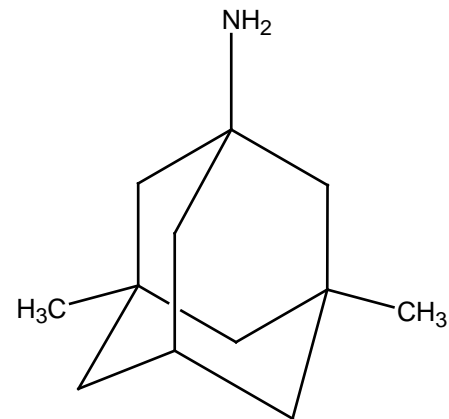
- Активација  $A_{2A}$ -рецептора инхибира ослобађање GABA у стријатум.
- Блокадом  $A_{2A}$ -рецептора долази до повећања GABA-посредоване инхибиције излазних неурона средњег спинума који помажу у компензацији губитка допамина  $D_1$ -рецептором стимулисано ослобађање GABA и  $D_2$ -рецептором посредована инхибиција ових неурона у Паркинсоновој болести.
- Амантадин и његов диметилловани конгенерички аналог, мемантин су антагонисти NMDA-глутаматских рецептора са неуропротективним ефектима.
- Показују умерене корисне ефекте у ранијим стадијумима Паркинсонове болести, могу повећати ефекте леводопе и ограничити појаву дискинезија услед примене леводопе.

# Недопаминергички антипаркинсоници - антагонисти глутамата

- Мемантин се користи и као спазмолитик у терапији Паркинсонове болести и деменције.
- Амантадин је примарно развијен као антивирални лек, али је показано да може да утиче и на побољшање симптома код Паркинсонове болести.  $pK_a$  примарне амино групе износи 10,8 и на физиолошкој  $pH$  вредности налази се у протонованом облику.



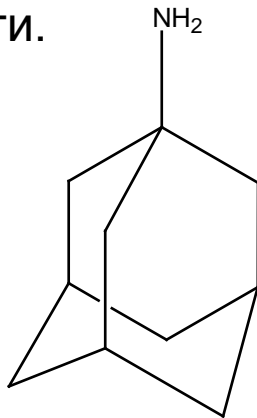
амантадин



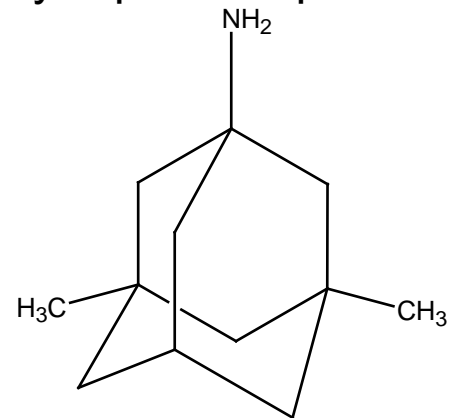
мемантин

# Недопаминергички антипаркинсоници - антагонисти глутамата

- Због липофилних и структурних карактеристика, амантадин и мемантин олакшано пролазе до мозга и отпорнији су на метаболизам посредован оксидационим ензимима.
- У највећој мери се излучују непромењени, путем урина.
- Амантадин узрокује ослобађање допамина и у почетку је разматран као допамин-потенцирајући лек за лечење умерене Паркинсонове болести.



амантадин



мемантин