

# ANTIDEPRESIVI

## Pojam depresije

- Pojam depresije se najčešće odnosi na depresiju (poremećaj) raspoloženja.
- SZO-poremećaji raspoloženja su četvrti uzrok smrtnosti.
- Svake godine u svetu oboli oko 100 miliona ljudi.
- Česta bolest celokupne "zdrave" populacije.
- tek jedna trećina pacijenata pozitivno reaguje na antidepresive i oporavi se od bolesti.
- **15% ljudi koji boluju od depresije izvrši samoubistvo !!!**

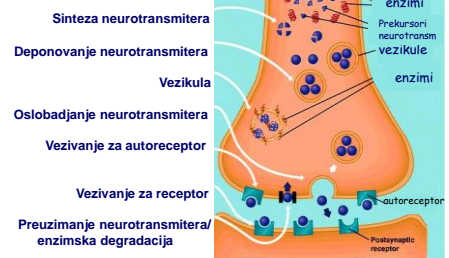
## Simptomi depresije:



## Monoaminska hipoteza depresije:

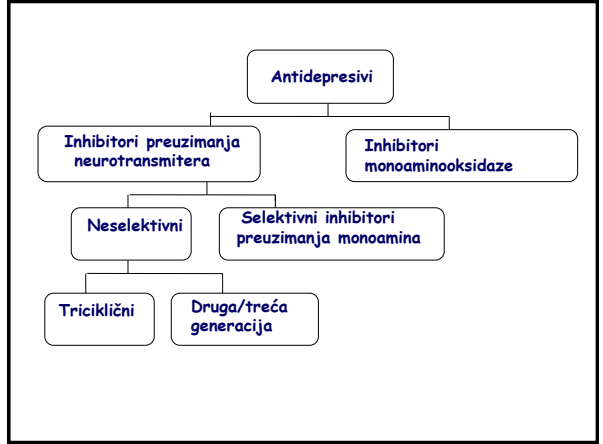
depresija je posledica deficita neurotransmitera na funkcionalno važnim receptorima u mozgu

Molekularni mehanizmi nepoznati !



Prenos signala između dve nervne ćelije

<p><b>DOPAMIN</b> 4-(2-aminoetil)-1,2-benzendiol</p>	
<p><b>NORADRENALIN</b> 4-[(1R)-2-amino-1-hidroksietil]-1,2-benzendiol</p>	
<p><b>SEROTONIN</b> 3-(2-aminoetil)-1H-indol-5-ol</p>	



**Inhibitori preuzimanja neurotransmitera-Neselektivni**

**Triciklični antidepresivi**

**Imipramin**

dihidrodibenzazepin (iminodibenzil)

Ser, NORA

-brza i dobra apsorpcija posle oralne primene, visoka bioraspoloživost  
 -oksidativna demetilacija-N-demetil derivati biološki aktivni  
 -oksidacije aromatičnog ili alifatičnog tipa-neaktivni metaboliti  
 -terapijska kašnjenje, neselektivni  
 -terapija drugog izbora, uzan terapeutsko-toksični odnos

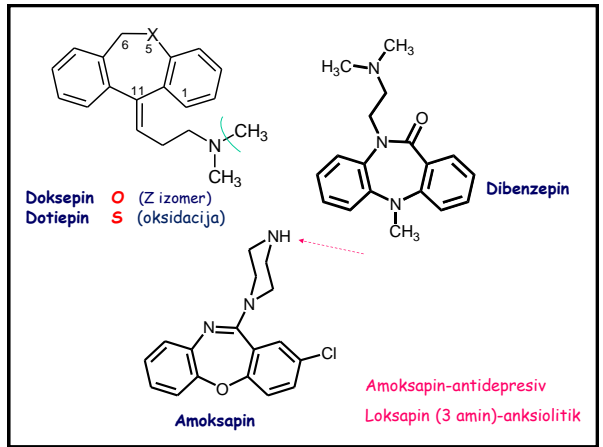
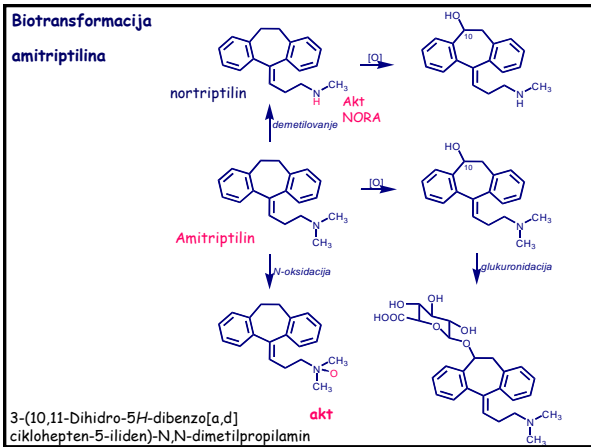
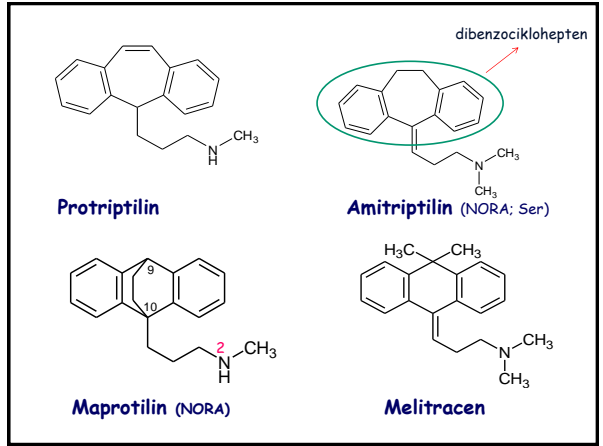
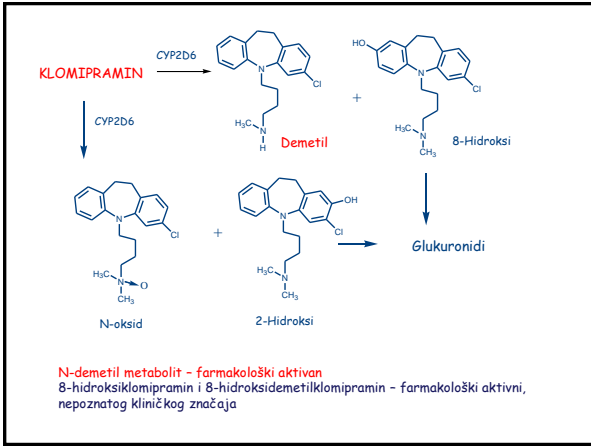
**Desipramin NORA**

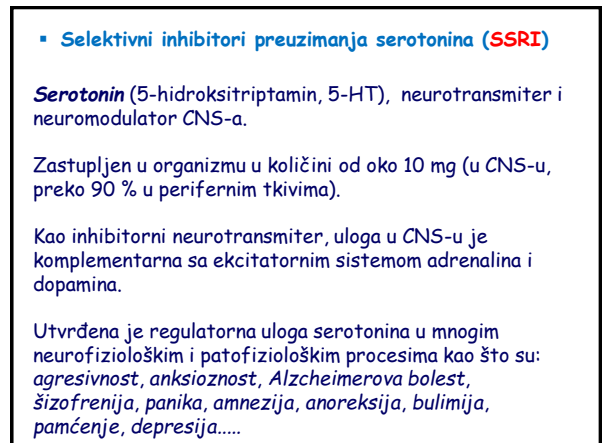
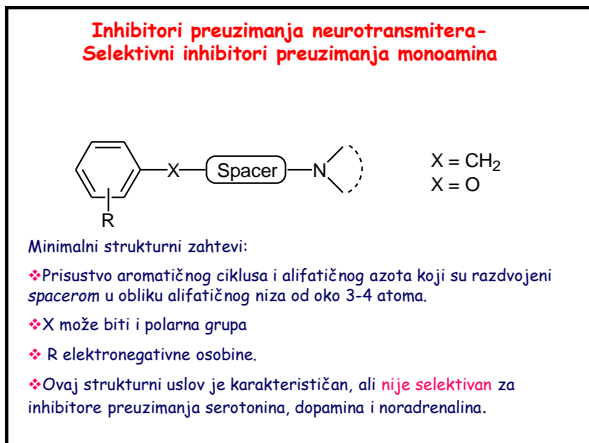
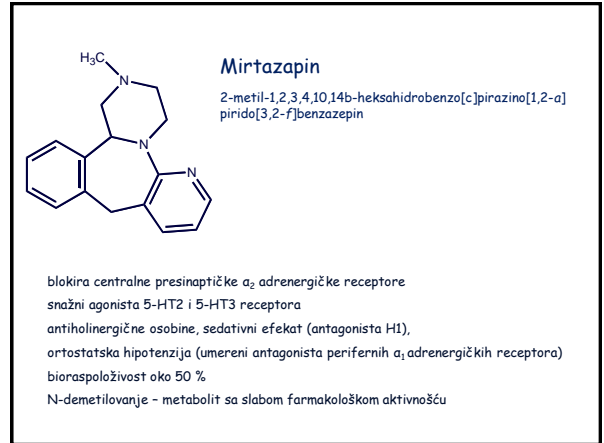
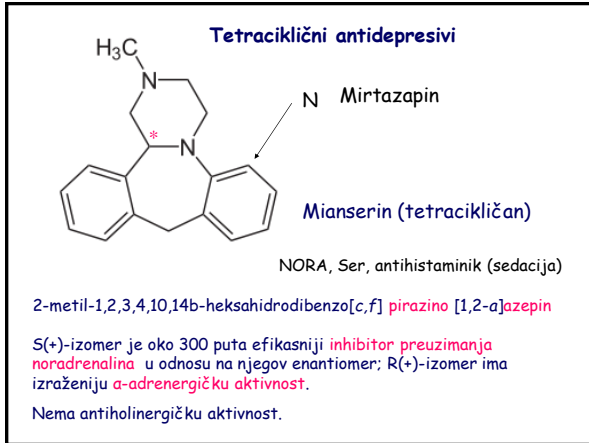
**Trimipramin**

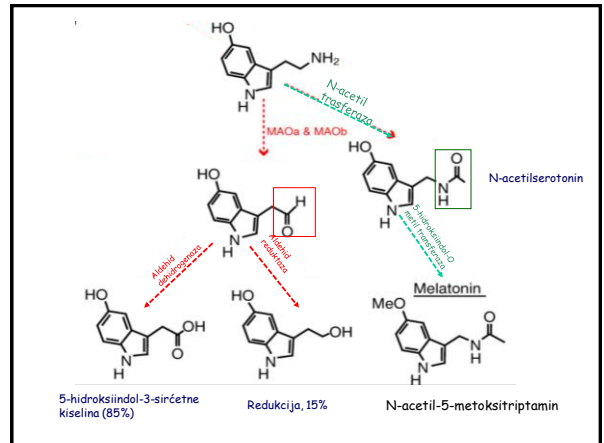
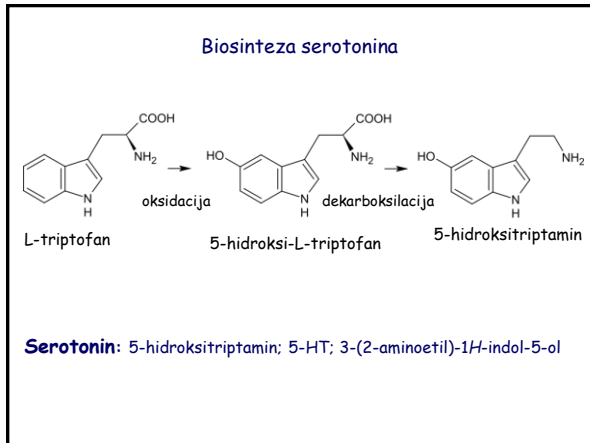
**Klomipramin**

**Lofepramin**

metabolizmom nastaje desipramin







Receptori serotonina se u literaturi označavaju kao 5-HT receptori.

Sedam tipova serotonininskih (5-HT) receptora (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> do 5-HT<sub>7</sub>)

Podtipovi receptora (npr. 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>).

Do sada je opisano i literaturi više od 22 podtipova serotonininskih receptora.

Utvrđeno je da izvesni **agonisti** 5-HT<sub>1A</sub> i **antagonisti** 5-HT<sub>2</sub> receptora, deluju antidepresivno.

5-HT<sub>1A</sub>-CNS: inhibicija neurona, efekat na ponašanje (spavanje, termoregulacija, agresija, anksioznost)

5-HT<sub>1B</sub>-CNS: presinaptička inhibicija,

-vaskularni: pulmonalna vazokonstrikcija

5-HT<sub>1D</sub>-CNS: pokretljivost, anksioznost,

-vaskularni: cerebralna vazokonstrikcija

5-HT<sub>2A</sub>-CNS: ekscitacija, učenje, anksioznost

-glatka muskulatura: kontrakcija, vazokonstr/vazodilatacija

-trombociti: agregacija

5-HT<sub>2B</sub>-stomak: kontrakcija

5-HT<sub>2C</sub>-CNS: anksioznost, sekrecija cerebrospinalne tečnosti

5-HT<sub>3</sub>-CNS, PNS: nervna ekscitacija, anksioznost, emeza

5-HT<sub>4</sub>-GIT: gastrointestinalna pokretljivost

-CNS: nervna ekscitacija, učenje, memorija

5-HT<sub>5A</sub>-CNS: nepoznat

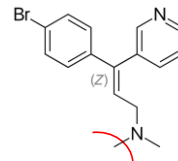
5-HT<sub>6</sub>-oslobađanje glutamata i acetilholina

5-HT<sub>7</sub>-CNS, GIT, krvni sudovi-nepoznat

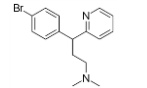
### Lekovi koji deluju na 5-HT receptore

Antidepresivi  
Antipsihotici  
Anksiolitici  
Psihodelici  
Antimigrenici  
Antiemetici

### prvi selektivni inhibitor preuzimanja serotonina



Zimelidin (Ser) **SSRI**



Bromfeniramin

Norzimelidin (akt)

(Z)-3-(4-bromfenil)-N,N-dimetil-3-(3-piridinil)-2-propen-1-amin

Sličan antihistaminiku bromfeniraminu

3-piridil, halogen u C4 fenilnog prstena

(E) zimelidin - inhibitor preuzimanja 5-HT i NA

povučen sa tržišta (autoimuno oboljenje, povećan broj suicida)

### Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

**Najčešće korišćeni** antidepresivi zbog dokazane bezbednosti.

**Nisu efikasniji** u odnosu na TCA ali, zbog izuzetno male kardiotoksičnosti, **bezbedniji** su u slučajevima predoziranja.

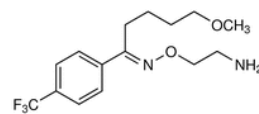
U terapijskim dozama su **bez holinergičkih neželjenih efekata, sedacije i hipotenzije**.

Dovode do smanjenja apetita i do redukcije telesne mase, serotoniniski sindrom.

Dobra apsorpcija posle oralne primene.

Visoko lipofilna jedinjenja, vezana za proteine plazme.

Obimni metabolizam pod dejstvom CYP izoformi (aktivni N-demetilovani metaboliti).



Fluvoksamin

(Z)-5-metoksi-1-[4-(trifluorometil)fenil] pentan-1-on O-2-aminoetil oksim

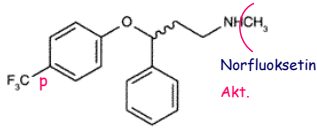
Monociklična struktura

O-demetilovanje (alkohol), oksidacija do kiseline,

N-acetilovanje, oksidativna deaminacija

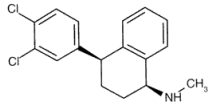
9 metabolita

Opsesivno-kompulzivni poremećaj kod dece (od 1997.)



**Fluoksetin (1987)**  
 Racemat (S):  
 Metabolizam uslovljen genetskim polimorfizom

N-metil-3-fenil-3-[4- (trifluorometil) fenoksi] propan-1-amin

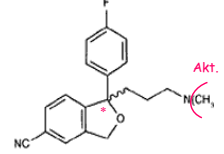


**Sertralin (Pfizer, 1991)**

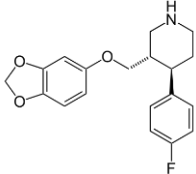
[(1S-4S)-4-(3,4-dihlorfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamin]-hidrohlorid

Depresivni poremećaj, opsesivno-kompulzivni, panika, posttraumatski stres....  
 Sindrom diskontinuiteta (simptomi slični prehladi, poremećaj spavanja, raspoloženja, mišljenja...)

**Norfluoksetin**  
Akt.



**Escitalopram- S (+) izomer citaloprama.**



**Paroksetin**

(3S,4R)- 3-([benzo[d] [1,3]dioxol-5-iloksi] metil)- 4-(4-fluorofenil) piperidin

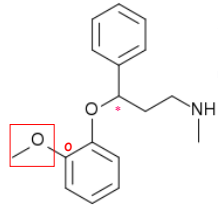
Povećan rizik od suicida, **porast telesne mase!**  
 Sindrom **diskontinuiteta**: nauzea, anksioznost, insomnia, noćne more....

**Citalopram**  
 ne koristi se sa inhibitorima MAO, racemat

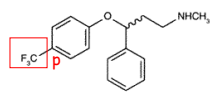
1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroizobenzofuran-5-karbonitril

▪ **Selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina (SNRI)**

Desipramin, maprotilin, nortriptilin...nizoksetin, viloksazin, reboksetin  
 Supstitucija fenoksi radikala u pol 2 (orto)

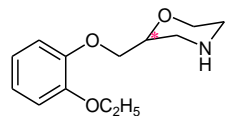


**Nizoksetin (NORA) SNRI**  
 racemat



**Fluoksetin (SSRI)**

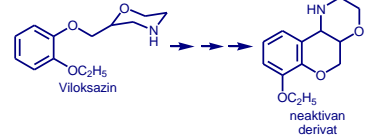
1970.



**Viloksazin (NORA) NRI**

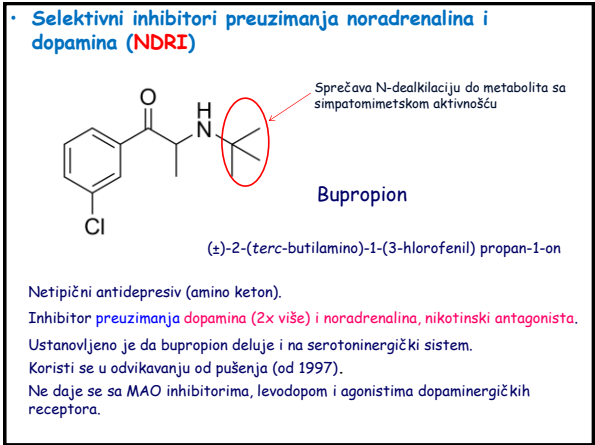
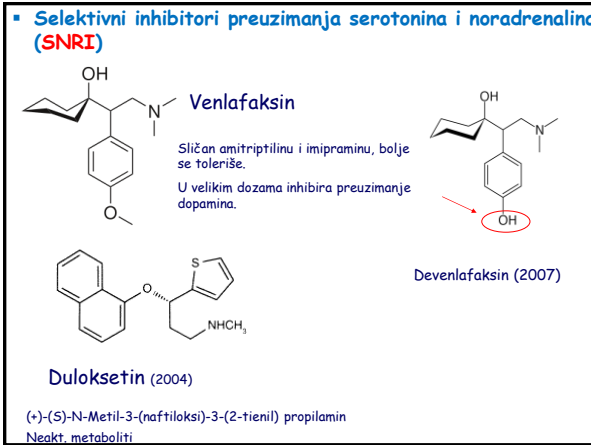
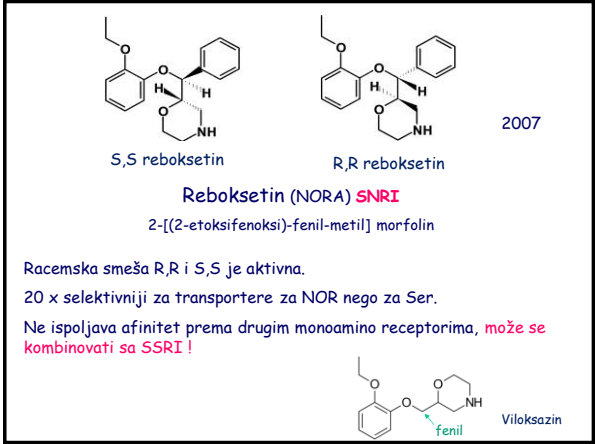
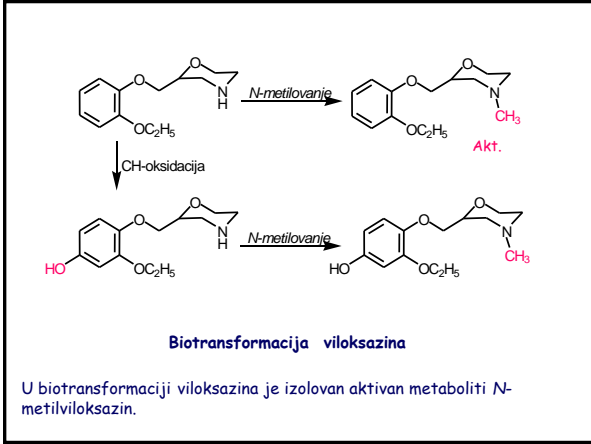
2-[(2-etoksifenoksi)metil]morfolin

Sintetisan kao potencijalni β-blokator (ariloksipropanolamin)  
 S(-) 5 x aktivniji; racemat  
 Bez antiholinergičnih efekata, ne inhibira MAO, bez neželjenih dejstava TCA  
 1976 sepojavi o na tržištu, povučen 2000 iz ekonomskih razloga.

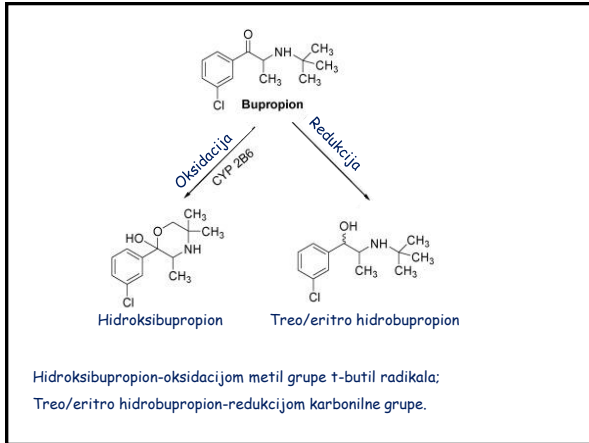


Viloksazin → neaktivan derivat

Uslov za delovanje: fleksibilnost hidriranog heterociklusa.





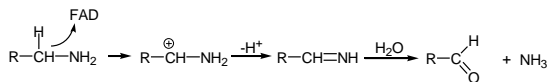


Stepen selektivnosti tricikličkih antidepresiva i inhibitora preuzimanja biogenih amina: *serotonina* (5-HT) *noradrenalina* (NA) i *dopamina* (DA)

Naziv	IC <sub>50</sub>			Odnos selektivnosti IC <sub>50</sub>	
	5-HT	NA	DA	NA/5-HT	DA/5-HT
<i>Sertalin</i>	0,058	1,2	1,1	21,0	19,0
<i>Fluvoksamin</i>	0,54	1,9	45,0	3,5	83,0
<i>Zimeldin</i>	4,5	12,0	43,0	2,7	9,6
<i>Norzimeldin</i>	0,45	0,36	21,0	0,8	47,0
<i>Fluoksetin</i>	0,27	0,74	12,0	2,7	44,0
<i>Klomipramin</i>	0,099	0,11	8,1	1,1	82,0
<i>Imipramin</i>	0,81	0,066	20,0	0,081	25,0
<i>Desipramin</i>	3,4	0,0056	21,0	0,0016	6,2
<i>Amitriptilin</i>	1,2	0,13	13,0	0,11	11,0
<i>Nortriptilin</i>	1,7	0,025	11,0	0,0014	6,5
<i>Paroksetin</i>	0,0011	0,35	-	35	-

## INHIBITORI MONOAMINO OKSIDAZE (MAO INHIBITORI)

### Biološka uloga monoamino oksidaze



> MAO<sub>A</sub> u noradrenergičnim i dopaminskim neuronima (*noradrenalin*, *adrenalin*, *serotonin*, *melatonin*)

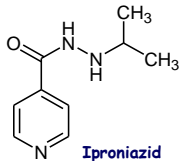
> MAO<sub>B</sub> u serotoninergičkim neuronima (*tiramin*, *feniletilamin*, *feniletanolamin* i *benzilamin*)

> Obe izoforme enzima imaju su uključene u metabolizam *dopamina* i *triptamina*.

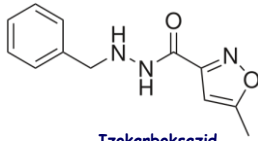
> MAO je prisutan i u jetri!

- Terapijski efekat inhibitora MAO enzima za razliku od TCA je brz!
- Opasnost od uzimanja ovih lekova krije se u kombinovanom uzimanju MAO inhibitora i hrane koja u sebi sadrži tiramin (npr. sir).
- Ireverzibilni i reverzibilni, neselektivni i selektivni.

### IREVERZIBILNI I NESELEKTIVNI INHIBITORI MAO ENZIMA



Iproniazid

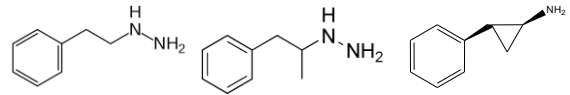


Izokarbonsazid

*N*-benzil-5-metilizoksazol-3-karbohidrazid

- Hepatotoksični
- Kardiotoksični
- Kumulativnost

Interakcije sa lekovima kao što su: *petidin*, *levodopa*, *amfetamin*, *efedrin*, *TCA* i inhibitori preuzimanja serotonina.



Fenelzin

Feniprazin

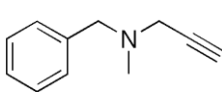
Tranilcipromin

*Tranilcipromin* je primarni amin koji hemijski predstavlja *trans*(±)-fenilciklopropilamin.

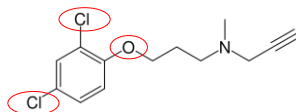
Uvođenje supstituenata u položaj C1 i C2 ciklopopana dovodi po pojave **stereoizomerije** i **stereoselektivne MAO inhibitorne aktivnosti**.

### IREVERZIBILNI I SELEKTIVNI INHIBITORI MAO ENZIMA

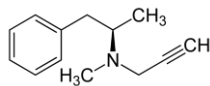
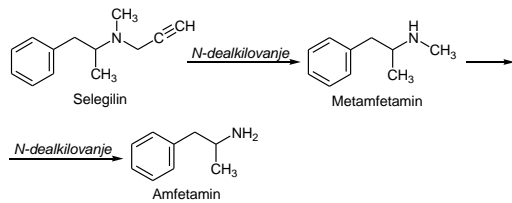
Propargilamini: pargilin, hlorogilin, selegilin

Pargilin (MAO<sub>B</sub>)

*N*-Benzil-*N*-metilprop-2-in-1-amin

Hlorogilin (MAO<sub>A</sub>)

Metamfetaminska struktura!  
Antiparkinsonik.

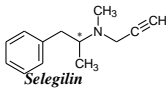
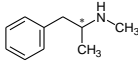
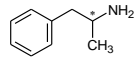
Selegilin (MAO<sub>B</sub>)

#### Biotransformacija selegilina

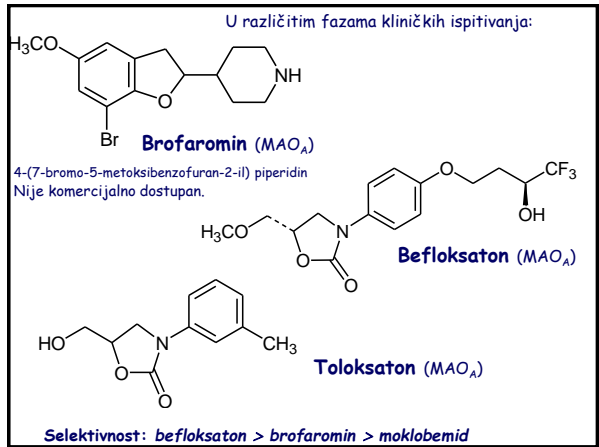
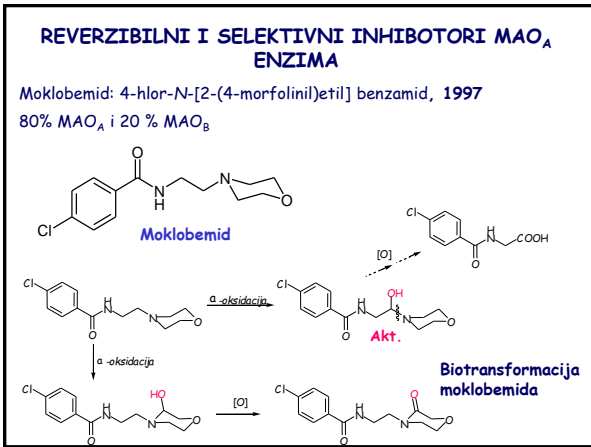
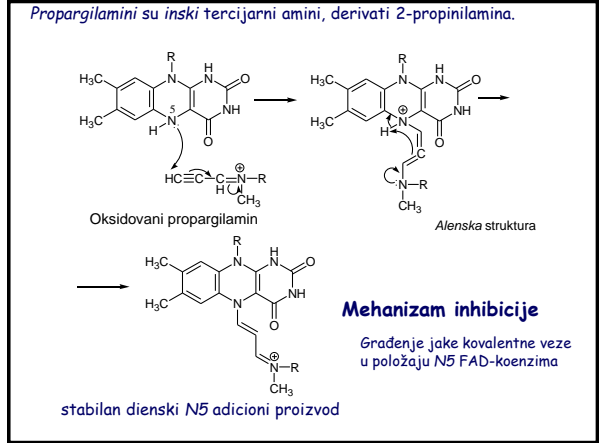
Amfetaminski metaboliti selegilina primarno odgovorni za insomniju i neke druge neželjene efekte.

Selegilin: ne ispoljava hepatotoksičnost, a hipotenzivni efekat je značajno izražen.

Struktura aktivnih metabolita selegilina i odnos aktivnosti stereooizomera

Formula i naziv	Aktivnost	Odnos
 <p><b>Selegilin</b></p>	<b>MAO<sub>B</sub> inhibicija</b>	(-) >> (+)
 <p><b>Metamfetamin</b></p>	<b>amfetaminski efekti</b>	(-) < (+)
 <p><b>Amfetamin</b></p>	<b>amfetaminski efekti</b>	(-) << (+)

L stereooizomeri nisu psihoaktivni !





**Anksiolitici:** lekovi za ublažavanje laganih psihičkih poremećaja, neuroza.

Neuroze:

- ❖ percepcija realnosti nije poremećena (kao u slučaju psihoza).
- ❖ nervoze, histerične reakcije, hipohondrije, fobije, kompulzivne neuroze, anoreksija

**Delovanje anksiolitika:** sedacija, smanjenje straha i napetosti, ali i kao: antikonvulzivi, centralni miorelaksansi, centralni antihipertenzivi.

**GABA**

NC(CCC)C(=O)O

**GABA**

Glavni inhibični neurotransmiter  
Sintetiše se iz glutamata  
cviter-jon  
aminokiselina?

GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>C</sub>-jonotropni  
GABA<sub>B</sub>-metabotropni

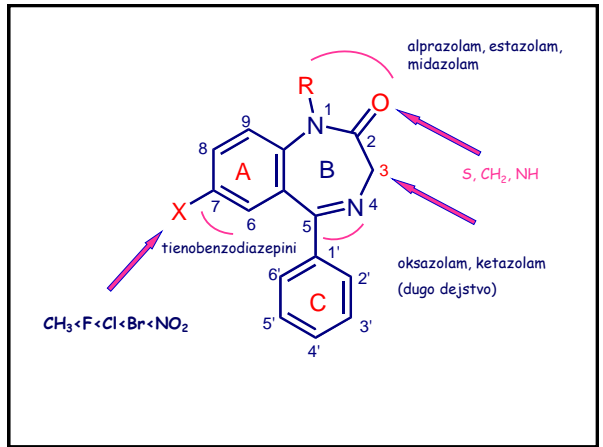
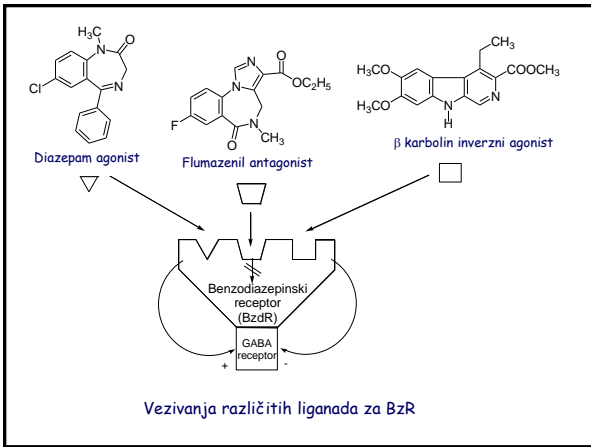
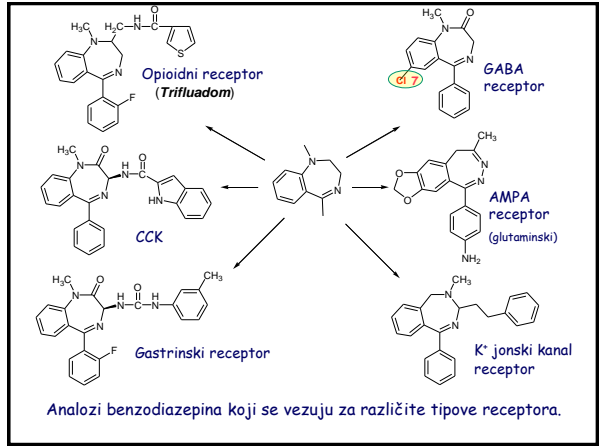
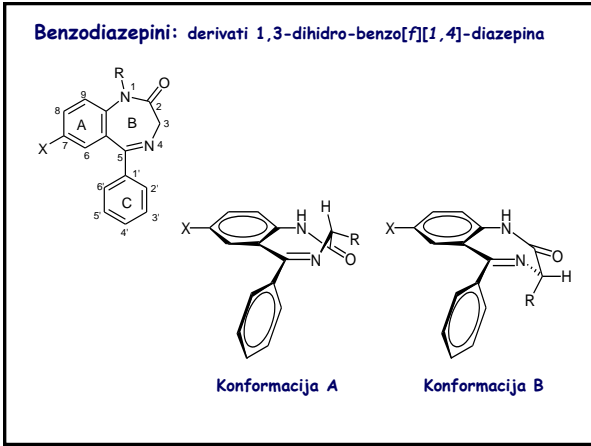
Agonisti: alkohol, barbiturati, benzodiazepini, muscimol, zopiklon....

**Benzodiazepini**

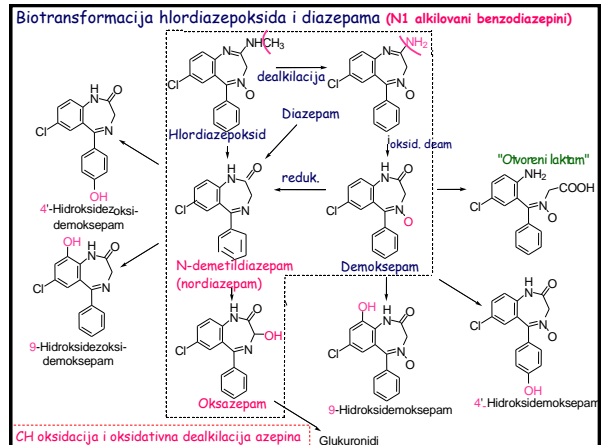
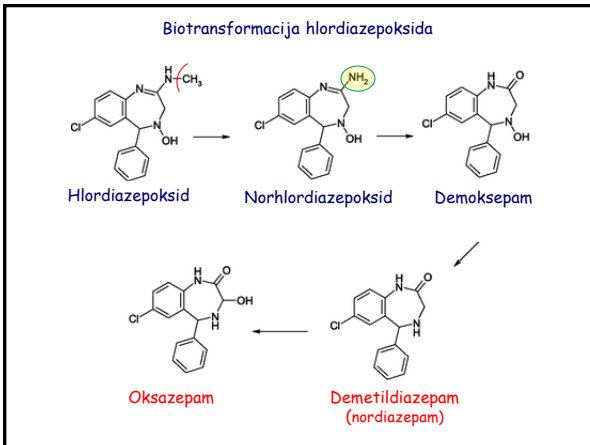
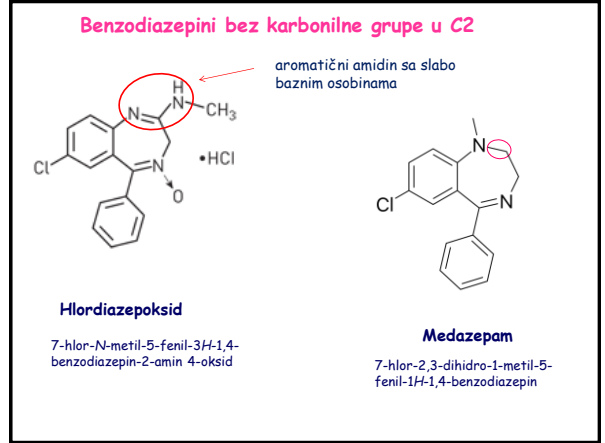
CN1C=NC2=C(Cl)C=CC=C2C1=O

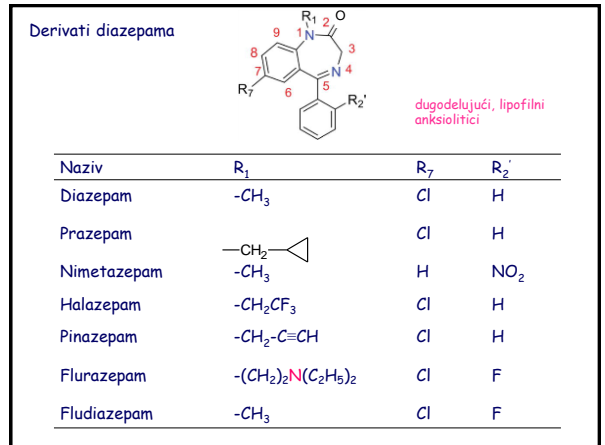
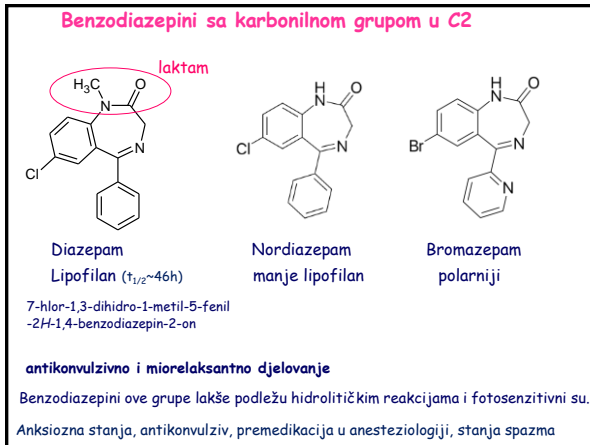
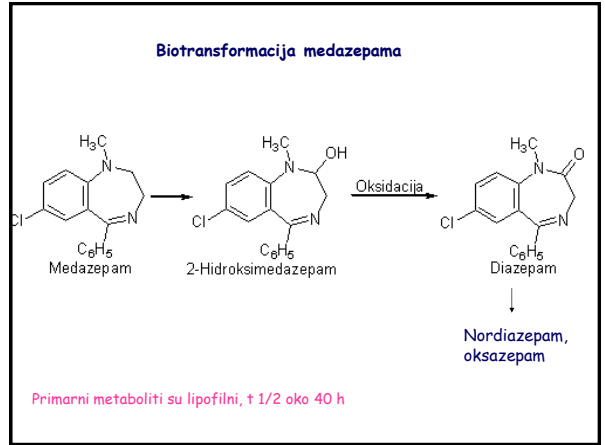
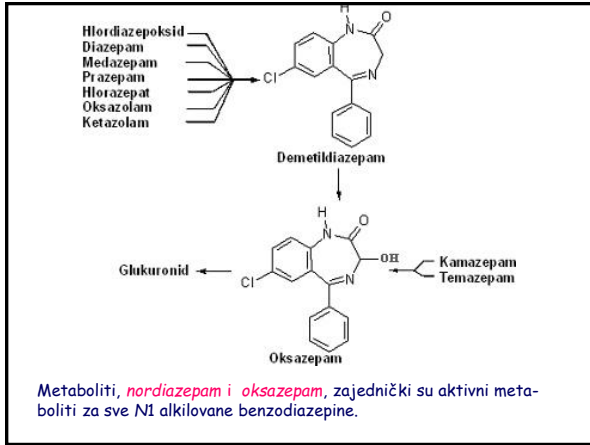
**BENZODIAZEPINI**

Derivati 1,3-dihidro-benzo[f][1,4]-diazepina



- Lipofilna jedinjenja
- Potpuna apsorpcija iz GIT, sporija u slučaju polarnijih benzodiazepina
- Vezuju se za proteine plazme
- Metabolizam u jetri (N-dealkilacija i alifatična hidrosilacija)





Derivati oksazepama

kraće biološko poluvremene eliminacije

Naziv	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> '
Cinolazepam	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	-OH	F
Lormetazepam	-CH <sub>3</sub>	-OH	Cl
Temazepam	-CH <sub>3</sub>	-OH	H
<b>Oksazepam</b>	<b>-H</b>	<b>-OH</b>	<b>H</b>
Lorazepam	-H	-OH	Cl
Hlorazepinska kiselina	-H	-COOH	H

Nestabilniji, fotosenzitivniji u odnosu na diazepam.

Gem diol

Antikonvulziv, miorelaksans.

Hlorazepinska kiselina-dvobazna kiselina

7-hlor-2,3-dihidro-2-okso-5-fenil-1H-1,4-benzodiazepin-3-karboksilna kiselina

Monokalijumova so: higroskopna, fotosenzitivna i nestabilna.  
Dikalijumova so (dikalijum-hlorazepat)-stabilnija.

*In vivo* -dekarboksilacija-nordiazepam koji ima duže bpe.

Hemijske osobine benzodiazepina

Hlordiazepoksid

Nordizepam

Dizepam

Oksazepam

Hlorazepinska kiselina

Degradacija oksazepama i N1-nesupstituisanih benzodiazepina

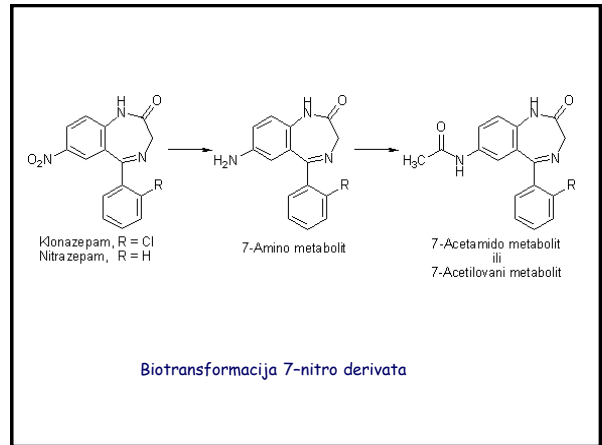
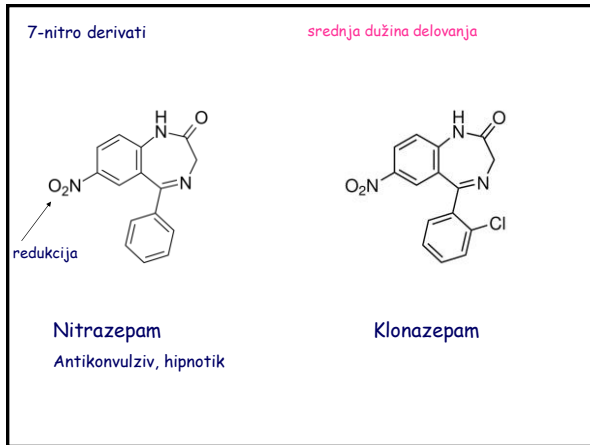
Hidrolitička degradacija diazepama (N1-metil supstituisani benzodiazepin) u kiseloj sredini daje 2 Ar amin.

1 Ar amin

2-amino-5-hlorbenzofenon

Nečistoća!





**ZA**

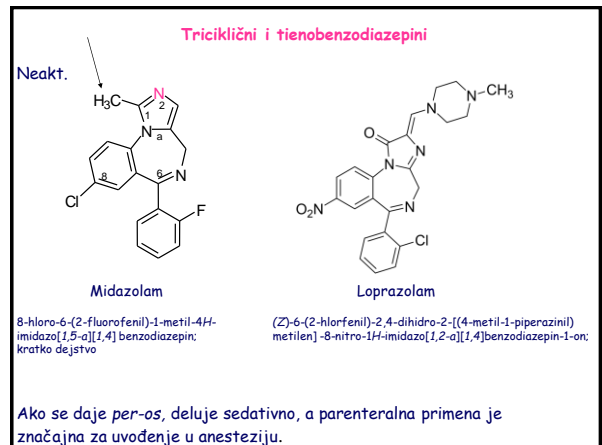
↓

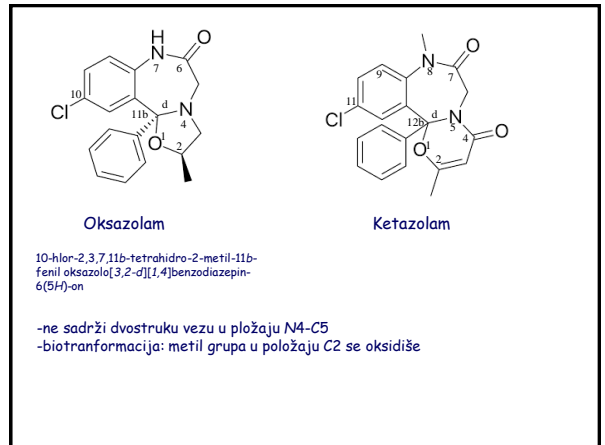
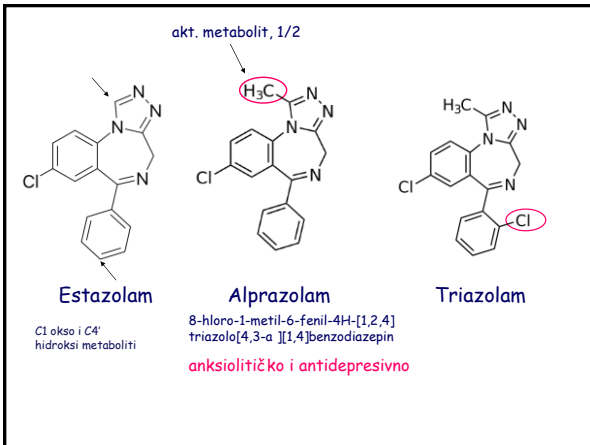
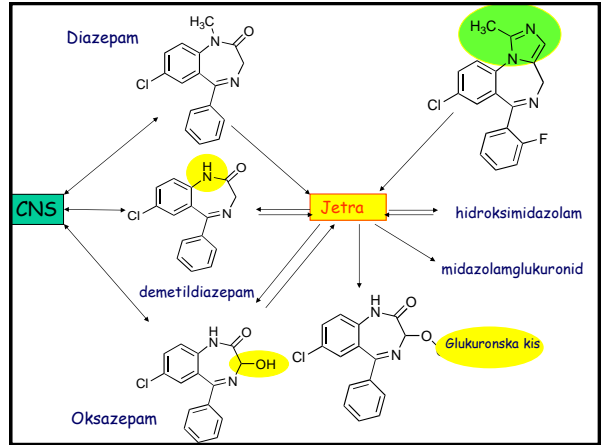
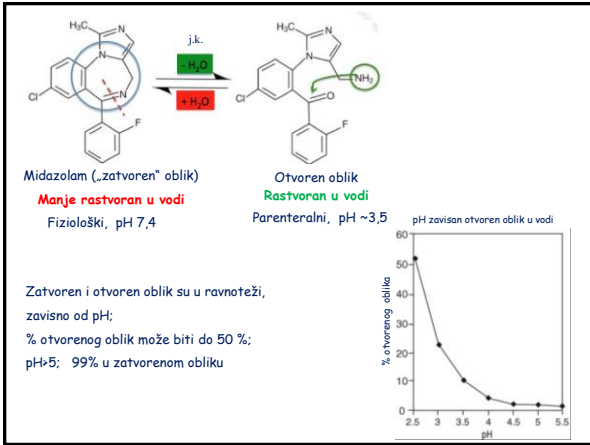
- Poznat mehanizam delovanja
- Velika terapijska širina
- Mala toksičnost
- Brzo delovanje
- Širok spektar primene: (anksiolitici, miorelaksansi, antiepileptici, intravenski anestetici, antikonvulzivi).

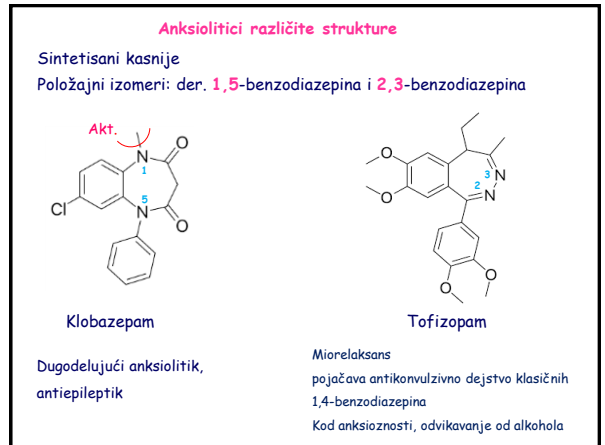
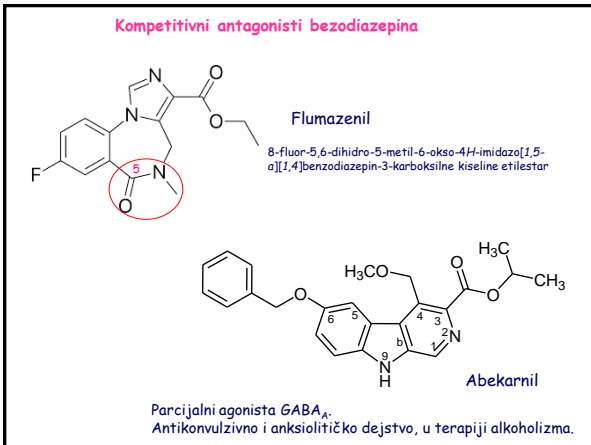
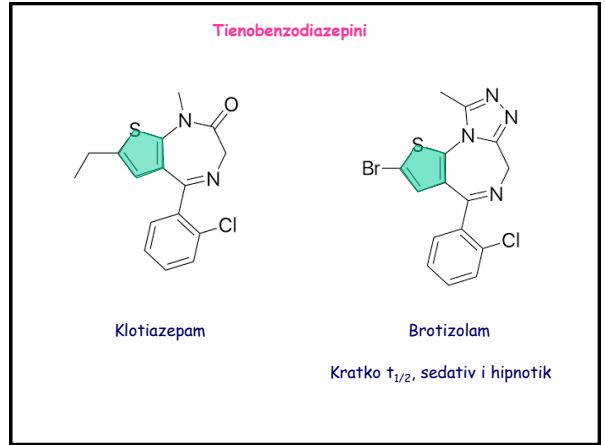
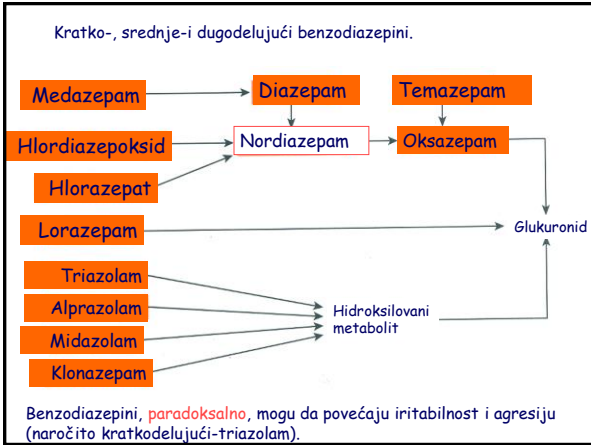
**PROTIV**

↓

- Tolerancija i zavisnost
- Zloupotreba
- Deluju simptomatski a ne kauzalno
- Pokazuju paradoksalne efekte (agresivnost, suicidalnost).



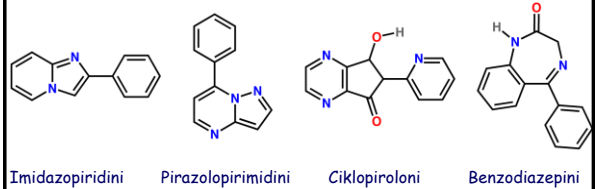




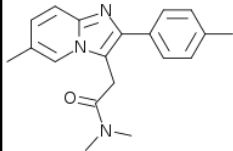
**Interakcije benzodiazepina**

- Alkohol i drugi depresori CNS** -sinergistički efekat, moguća pojava depresije i suicida
- Antacidi i antiholinergici** -smanjuju apsorpciju i terapijski efekat
- Oralni kontraceptivi, izonijazid** -smanjuju brzinu eliminacije, produžavaju poluživot i mogućnost akumulacije
- Cimetidin** -inhibira metabolizam benzodiazepina, mogući toksični efekti
- Rifampicin**-povećava brzinu metabolizma i smanjuje poluživot
- Disulfiram**-usporava metabolizam i povećava efekat benzodiazepina

**Noviji nebenzodiazepinski anksiolitici**



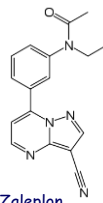
**"Z-drugs"**



**Zolpidem**  
N,N,6-Trimetil -2-p-tolil imidazo [1,2-a]piridin-3-acetamid

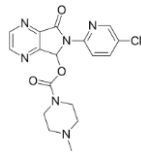
Ne deluje miorelaksantno i antikonvulzivno.

- Samo za lečenje insomnije !
- Duža upotreba-zavisnost.
- Nisu miorelaksansi.



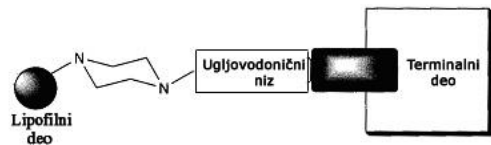
**Zaleplon**  
N-(3-(3-cijanopirazolo[1,5-a] pirimidin-7-il)fenil)-N- etilacetamid

Kratko i brzo delovanje,  $t_{1/2}$  = 1h, za uvođenje u san.



**Zopiklon**  
[8-(5-hloropiridin-2-il)-7-okso-2,5,8-triazabociklo [4.3.0]nona-1,3,5-trien-9-il] 4-metilpiperazin-1-karboksilat

**Agonisti serotoninskih 5-HT<sub>1</sub>-receptora: anksiolitici**



Utvrđen je antidepressivni efekat **arilpiperazina** koji sadrže različitu dužinu niza između baznog piperazina i hidrofilnog terminalnog dela molekula. Optimalna dužina niza je od 2C do 4C atoma.

