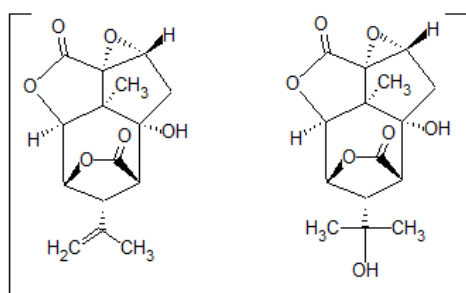


ANALEPTICI

Analeptici su lekovi koji se koriste za stimulisanje CNS-a, oživljavanje krvotoka i disanja, a ne utiču na druge organe. Naročito su aktivni posle uzimanja narkotika (opštih anestetika) i hipnotika. Kao lekovi se koriste posle respiratornih depresija zbog kumulacije ugljendioksida posle anestezije, u slučajevima intoksikacije lekovima ili usled duže upotrebe. Analeptici antagonizuju delovanje depresora CNS-a. Prema mestu delovanja, dele se na kortikalne (cerebralne) i medularne stimulanse.

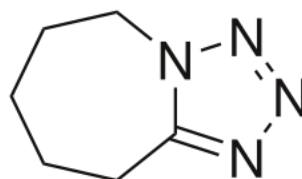
Medularni stimulansi CNS

Tradicionalne analpetike čine potentna jedinjenja koja neselektivno stimulišu CNS. Ova jedinjenja deluju na medularne centre, naročito na respiratorni i vazomotorni.



Pikrotoksinin

Pikrotin

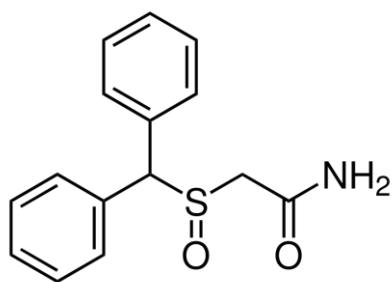


Pentilentetrazol

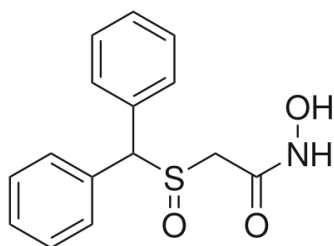
Pikrotoksin je prirodno jedinjenje, izolovano iz biljaka. Ime potiče od grčke reči “*picros*”-gorak i “*toxicon*”-otrov. Predstavlja ekvimolarnu smešu dva jedinjenja: pikrotoksina i pikrotin. Pikrotoksin deluje kao nekompetitivni antagonista GABA_A receptora (jonski kanal za hlor). Značajno za delovanje je prisustvo butirolaktona preko koga se ostvaruje veza sa receptorom. Kako je GABA inhibitorni neurotransmiter, injekcija pikrotoksina izaziva stimulaciju CNS i konvulzije. Pripada obsolentnim lekovima koji se danas koriste u eksperimentalne svrhe za ispitivanje delovanja sedativno-hipnotičkih i antikonvulzivnih jedinjenja.

Pentilentetrazol, 6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-tetrazolo(1,5-*a*) azepin; 1,5-pentametilen tetrazol, je obsolentni lek koji se danas koristi isključivo u istraživanju. Deluje kao antagonista GABA_A receptora mada postoje studije koje pokazuju da povećava propustljivost membrane i za druge jone: natrijumove, kalijumove i kalcijumove. Pentilentetrazol je prototip anksiozenog leka i koristi se za izazivanje anksioznosti kod eksperimentalnih životinja. U novije vreme javlja se povećano interesovanje za ovo jedinjenje zbog mogućnosti korišćenja u tetmanu Daunovog sindroma.

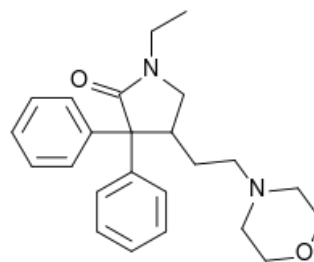
Noviji medularni analgetici su modafinil i doksapram koji pokazuju selektivno delovanje i koriste se za lečenje narkolepsije i kao respiratorni stimulansi.



Modafinil



Adrafinil



Doksapram

Modafinil, (\pm)-2-(benzhidriilsulfinil)acetamid, je analgetik koji se koristi isključivo za lečenje narkolepsije. Iako mehanizam delovanja nije u potpunosti razjašnjen smatra se da povećava koncentraciju kateholamina, naročito noradrenalina i dopamina. Modafinil se pokazao efikasnim u lečenju ADHD, depresije, zavisnosti od kokaina, Parkinsonove bolesti. Modafinil se često zloupotrebljava kao lek za povećanje koncentracije, doping u sportu ili smanjenje apetita.

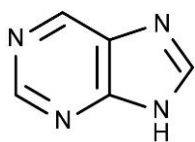
Adrafinil, (*RS*)-2-benzhidriilsulfiniletanhidroksamska kiselina, pro drug modafinila, aktivni metabolit. Armodafinil je aktivni (*-*)-(*R*)-enantiomer modafinila.

Doksapram, 1-etil-4-(2-morfolin-4-ilet)-3,3-difenil-pirolidin-2-on, je respiratorni stimulans čiji mehanizam delovanja na molekulskom nivou nije dovoljno poznat. On stimuliše disanje delovanjem na periferne karotidne hemoreceptore; koristi se isključivo intravenski. Doksapram je naročito koristan kod respiratorne depresije izazvane buprenorfinom na koju ne deluje nalokson.

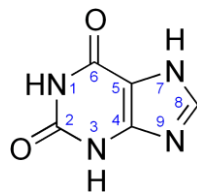
Kortikalni stimulansi CNS (metilksantini)

Kortikalni stimulansi, pored kore, verovatno aktiviraju i retikularni aktivacioni sistem (RAS) u mozgu, čime indirektno stimulišu koru velikog mozga. U ovu grupu spadaju metilksantini (kofein, teofilin, teobromin). Ksantin je derivat purina prisutan u brojnim tkivima i telesnim tečnostima u organizmu. Prirodni metilderivati ksantina su kofein, teofilin i teobromin. Kofein i teofilin su snažni stimulansi CNS-a dok teobromin deluje veoma slabo. Teofilin pokazuje diuretično delovanje dok je kofein slab diuretik. Metilksantini stimulišu koru velikog mozga, smanjuju pospanost, povećavaju psihomotornu izdržljivost. U velikim dozama stimulišu produženu moždinu i pojačavaju disanje. Kofein je naviše korišćena legalna, psihoaktivna supstanca. Stimulacijom vazomotornog centra, kofein prouzrokuje vazokonstrikciju i povišenje arterijskog krvnog pritiska. Istovremeno, direktnim delovanjem na krvne sudove, kofein prouzrokuje vazodilataciju i hipotenziju. Ovaj periferni efekat je obično jače izražen od centralnog

delovanja, tako da pritisak ostaje nepromenjen. Zbog centralnog vazokonstriktornog efekta kofein se koristi u tretmanu migrene. Metilksantini pojačavaju snagu kontrakcije srca, ubrzavaju srčani rad i povećavaju minutni volumen srca. Veće doze mogu izazvati ekstrasistole, a ponekad i aritmiju.



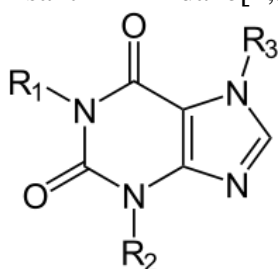
Purin



Ksantin

Purin = imidazo[4,5-d]pirimidin

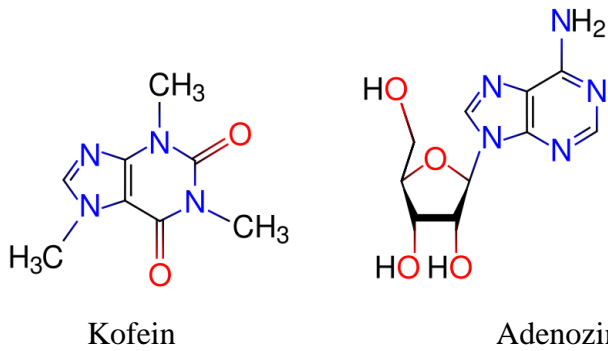
Ksantin = imidazo[4,5-d]pirimidin-2,6-dion; 3,7-Dihidropurin-2,6-dion



Metilksantini	R ₁	R ₂	R ₃	
Kofein	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1,3,7-trimetil-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion
Teofilin	CH ₃	CH ₃	H	3,7-dihidro-3,7-dimetil-1H-purin-2,6-dion
Teobromin	H	CH ₃	CH ₃	1,3-dimetil-7H-purin-2,6-dion

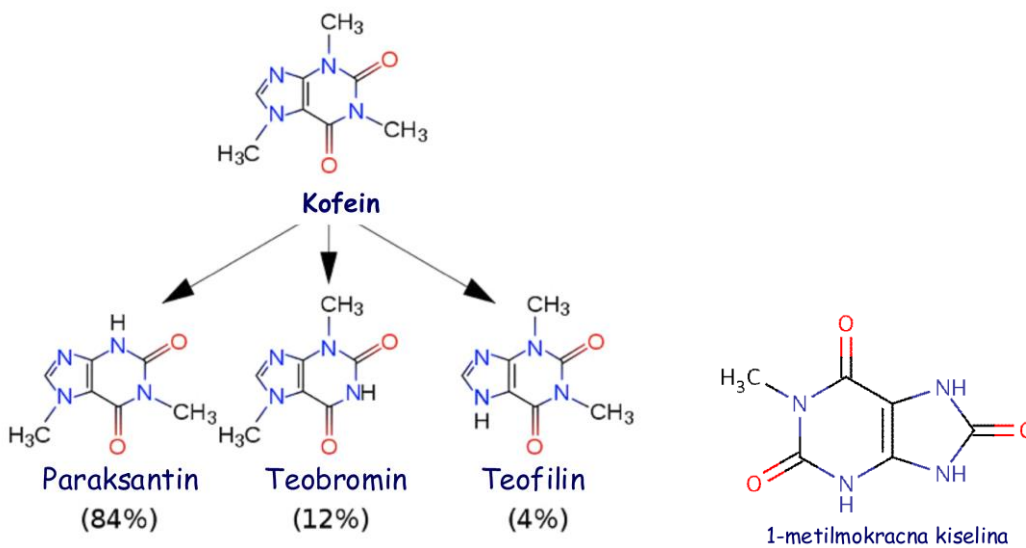
Prema Bronsted-Lowry teoriji, kofein i teofilin su slabe baze (baznost potiče od N9). Kao disupstituisani derivat ksantina teofilin pokazuje i kisele osobine (kiselost potiče od N7-H). I kofein i teofilin su slabo rastvorni u vodi na sobnoj temperaturi tako da se koriste u obliku smeša koje ima povećavaju rastvorljivost (kofein-natrijumbenzoat, teofilin-etilendiamin).

Na molekulskom nivou, metilksantini deluju tako što antagonizuju delovanje adenzina na adenzinskim receptorima (A₁ i A_{2A}). Adenzin je nukleozid koji se sastoji od purinske baze adenina i šećera riboze (ribofuranoze). Adenin nije neurotransmiter jer se ne deponuje u vezikulama niti se oslobadja nakon depolarizacije membrane već je neuromodulator koji se nalazi u ekstracelularnoj tečnosti kao rezultat ćelijske fiziologije. Adenzin ima značajnu ulogu u procesu prenosa energije (ATP), u ćelijskoj komunikaciji (cAMP) i pokazuje inhibitorski efekat na nivou CNS. Metilksantini, zbog sličnosti u strukturi sa adenzinom, vezuju se za adenzinske receptore i smanjuju njegovo inhibitorsko delovanje što ima za posledicu povećanu aktivnost neurotransmitera dopamina i glutamata.



Adenozin: (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-(6-amino-9*H*-purin-9-il)-5-(hidroksimetil)oksolan-3,4-diol

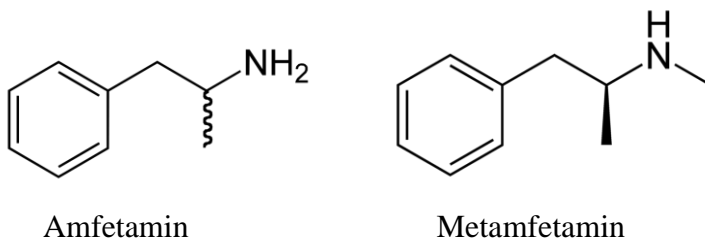
Kofein i teofilin metabolišu reakcijama N-delakilacije pr i čemu nastaju dimetil i monometil derivati ksantina ali i reakcijama C8 oksidacije dajući 1-metilmokraćnu kiselinu.



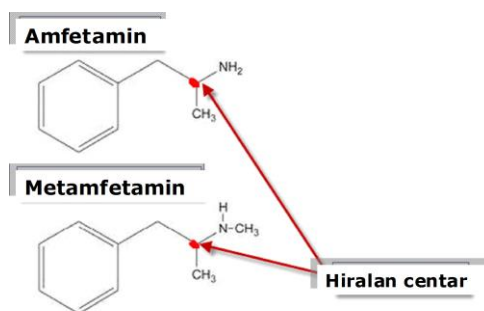
Ni kofein ni teofilin reakcijama biotransformacije ne daju mokraćnu kiselinu i nisu kontraindikovani kod gihta.

Centralni simpatomimetici (psihomotorni stimulansi)

Simpatomimetici su jedinjenja koja proizvode efekte slične stimulaciji simpatikusnog nervnog sistema. Centralni simpatomimetici su metabolički stabilnija jedinjenja i manje polarna tako da lakše prolaze krvno-moždanu barijeru i imaju više izraženu centralni u odnosu na periferni efekat. Na nivou CNS ova jedinjenja deluju slično noradrenalinu ali pokazuju i dopaminergički i serotoninergički efekat. Neka od ovih jedinjenja su i poznati anoreksici. Najznačajniji centralni simpatomimetici su amfetamin i metamfetamin.



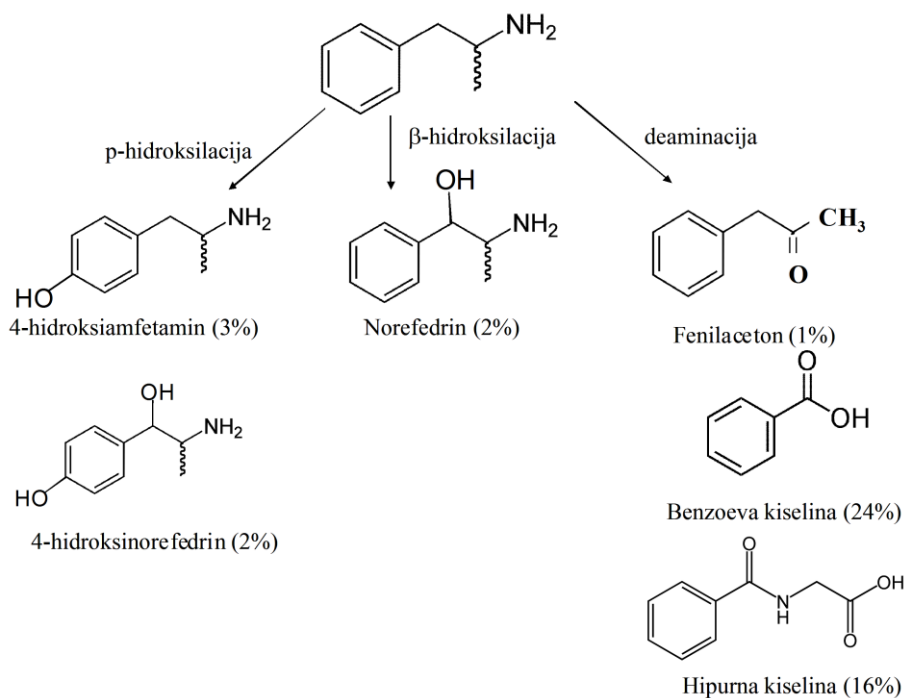
Amfetamin je strukturno sličan noradrenalinu ali zbog odsustva katehola lipofilni je i lakše prolazi krvno-moždanu barijeru. Amfetamin ima jedan stereogeni centar; *S*(+)amfetamin (dekstroamfetamin) je 10 puta aktivniji od *R*(-)amfetamina.



Amfetamin; (*S*) izomer se koristi za tretman ADHD, narkolepsije, umora, gojaznosti; (*R*) isomer-nazalni dekongestiv

Metamfetamin; (*S*) izomer ilegalan, stimulans; (*R*) isomer-nazalni kongestiv

Amfetamin u organizmu podleže reakcijama oksidacije aromatičnog prstena, β -C atoma ili oksidativnoj deaminaciji.



Slika 1: Metabolizam amfetamina

Amfetamin pokazuje i centralno i periferno simpatomimetsko delovanje. Dejstvom na CNS prouzrokuje nesanicu, povećanje psihomotorne aktivnosti što se manifestuje smanjenjem osećaja umora i poboljšanjem raspoloženja. Periferno, amfetamin dovodi do vazokonstrikcije, povišenja arterijskog krvnog pritiska, povećanja frekvencije rada srca i dilatacije bronhija.

Amfetamin ima izražene neželjene efekte a jedan od najznačajnijih je zavisnost. Zbog toga je promet amfetamina regulisan posebnim zakonskim propisima. Danas se amfetamin u medicini koristi isključivo za lečenje poremećaja u koncentraciji kod dece (attention-deficit hyperactivity disorder; ADHD) i za lečenje narkolepsije.

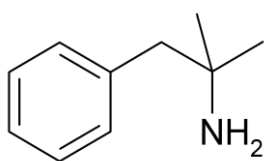
Proučavanja veze strukture i dejstva pokazala su da je za aktivnost značajno postojanje fenetilaminskog dela molekule. Oksidacija aromatičnog prstena (benzena) ili oksidacija β C-atoma smanjuje aktivnost jer se povećava polarnost i u velikoj meri smanjuje mogućnost prolaska kroz krvno-moždanu barijeru. Halogenovanje aromatičnog prstena smanjuje simpatomimetičku aktivnost, dok se ostala dejstva mogu pojačati. Tako *p*-hloro amfetamin ima jaku serotoninergičku aktivnost. *N*-metilovanje povećava, a *N*-dimetilovanje smanjuje aktivnost.

Dekstroamfetamin je S(+) (S), desnoaktivni stereoizomer amfetamina; aktivniji je od R stereoizomera sa manje izraženim perifernim dejstvom. Deluje tako što oslobadja noradrenalin i dopamin iz depoa; u manjoj meri inhibira preuzimanje noradrenalina. Dekstroamfetamin je baza sa pK_a 9,77 - 9,94. U organizmu metaboliše N-dealkilacijom do fenilacetona (koji se dalje degradira do benzoeve kiseline) i amonijaka. Oksidacijom aromatičnog prstena i β -C atoma daje 4-hidroksinorefedrin, aktivni metabolit, koji je odgovoran za oslobadjanje noradrenalina i dopamina.

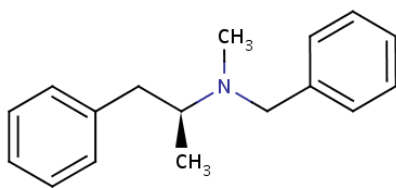
Metamfetamin, *N*-metil-1-fenilpropan-2-amin, je stimulans CNS, metil derivat amfetamina. Prisutna metil grupa pojačava aktivnost (u poredjenju sa amfetaminom) jer utiče na lipofilnost jedinjenja (brže prolazi krvno-moždanu barijeru) i povećava stabilnost prema MAO. Ima jedan hiralan centar i dva stereoizomera. Levometamfetamin ne pokazuje delovanje na CNS i koristi se u inhalatorima kao nazalni dekongestiv. Dekstrometamfetamin je centralno aktivan stereozomer koji oslobadja noradrenalin, dopamin i serotonin. Metamfetamin metaboliše u jetri do amfetamina (glavni, aktivni metabolit) i 4-hidroksimetamfetamina. Drugi metaboliti, prisutni u manjoj meri su 4-hidroksiamfetamin, norefedrin i 4-hidroksinorefedrin.

Proučavanje odnosa strukture i dejstva omogućilo je sintezu velikog broja jedinjenja strukturno sličnih amfetaminu. Potvrđeno je da mono-*N*-supstituenti veći od metil radikala smanjuju

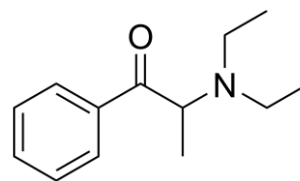
ekscitatorne osobine ali suprimiraju apetit pa se dobijena jedinjenja koriste kao anoreksici. Anoreksično delovanje nastaje kao posledica agonističkog vezivanja za centralne β receptore.



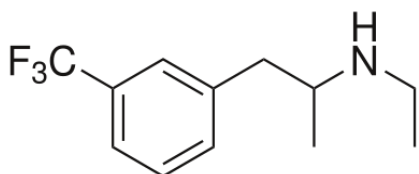
Fentermin



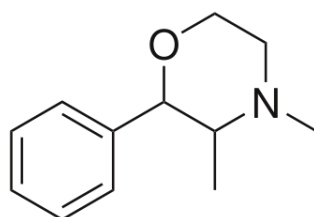
Benzfetamin



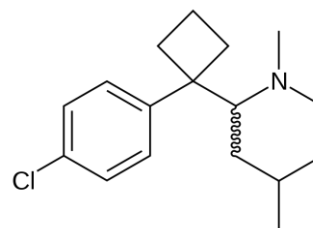
Dietilpropion



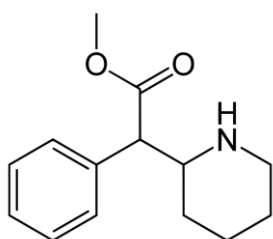
Fenfluramin



Fendimetrazin



Sibutramin



Metilfenidat

Fentermin, 2-metil-1-fenilpropan-2-amin, **fenil-tercijarni-butilamin**, je feniletilaminski derivat, strukturno sličan amfetaminu. Sadrži kavetnorni C atom sa dve metil grupe koje su prostorno orijentisane kao metil grupa S i R stereoizomera amfetamina tako da pokazuje delovanje oba stereoizomera. Fentermin, preko hipotalamusa, stimulše oslobadjanje noradrenalina iz srži nadbubrega koji se vezuje za β -receptore u masnom tkivu izazivajući lipolizu. Kao simpatomimetik vezuje se i za receptore u srcu, ubrzva frekvencu srčanog rada, uklanja umor i potencijalno može izazvati zavisnost. Koristi se kao anoreksik.

Benzfetamin, (2S)-N-benzil-N-metil-1-fenilpropan-2-amin), je N-benzilsupstituisani derivat metamfetamina. Voluminozni supstituent na azotu smanjuje ekscitatorne osobine.

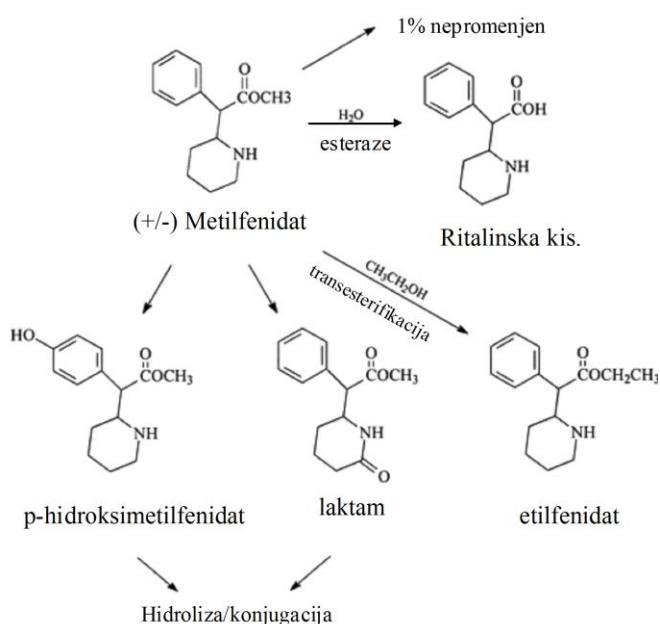
Dietilpropion, (RS)-2-dietilamino-1-fenilpropan-1-on, sadrži dva dietil supstituenta na azotu i ima manje izraženo stimulatorno dejstvo na CNS i kardiovaskularni sistem. Može se koristiti kao anoreksik kod osoba sa hipertenzijom i kardiovaskularnim oboljenjem. U organizmu podleže N-delakilaciji dajući aktivni metabolit etkatinon.

Fenfluramin, (*RS*)-*N*-etil- 1-[3-(trifluorometil)fenil]propan- 2-amin, je jedinstven u grupi anoreksika jer pokazuje uzraženo serotoninergičko delovanje. Koristio se u obliku racemata, ali je povučen iz upotrebe zbog kardiotsičnosti.

Fendimetrazin, 3,4-dimetil-2-fenilmorfolin, je morfolinski derivat koji sadrži u strukturi osnovni skelet metamfetamina. To je *pro drug* i u organizmu podleže *N*-dealkilaciji pri čemu nastaje aktivni metabolit fenmetrazin. Fendimetrazin manje stvara zavisnost od fenmetrazina.

Sibutramin, (\pm)-dimetil-1-[1-(4- hlorofenil) ciklobutil]-*N,N*,3-trimethylbutan- 1-amin, je centralno delujući inhibitor preuzimanja serotonina i noradrenalina. Po mehanizmu delovanja razlikuje se od klasičnih anoreksika koji dominatno oslobadjaju neurotransmitere iz depoa. Anoreksični efekat se pripisuje delovanju serotonina. Iako nije zabeležen značajan antidepressivni efekat, kontraindikovano je istovremeno uzimanje sibutramina i inhibitora MAO.

Metilfenidat, metilfenil(piperidin-2-il)acetat, je piperidinski derivat koji povećava nivo dopamina i noradrenalina inhibicijom preuzimanja i povećanim oslobadjenjem neurotransmitera. Metilfenidat ima dva hiralna centra i 4 stereoizomera. *Treo* racemat je nekoliko stotina puta aktivniji od *eritro* racemata. Ispitivanja su pokazala da je (+)-(2*R*, 2'*R*) *treo* izomer nosilac aktivnosti. Metilfenidat je baza (pKa 8,5-8,8) i na fiziološkom pH se protonuje. Protonovani oblik metilfenidata je otporan na hidrolizu estera u kiseljoj sredini želuca. Hidroliza estera se dešava nakon apsorpcije i nastaje inaktivna ritalinska kiselina.



Slika 2: Metabolizam metilfenidata

Mali procenat unete doze se oksidiše u jetri do inaktivnog cikličnog amida a svega 4% stiže do CNS gde se oksidiše do p-hidroksimetilfenidata koji je aktivan metabolit.