

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 !!!**

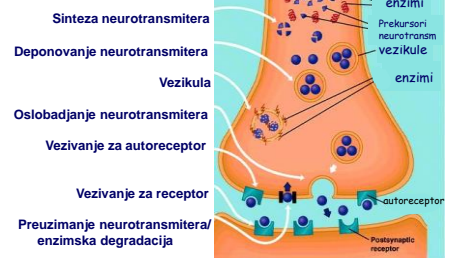
Simptomi depresije:



Monoaminska hipoteza depresije:

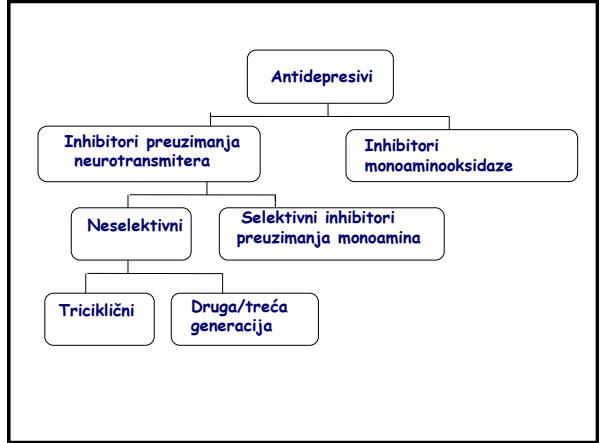
depresija je posledica deficita neurotransmitera na funkcionalno važnim receptorima u mozgu

Molekularni mehanizmi nepoznati !



Prenos signala između dve nervne ćelije

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



Inhibitori preuzimanja neurotransmitera-Neselektivni

Triciklični antidepressivi

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

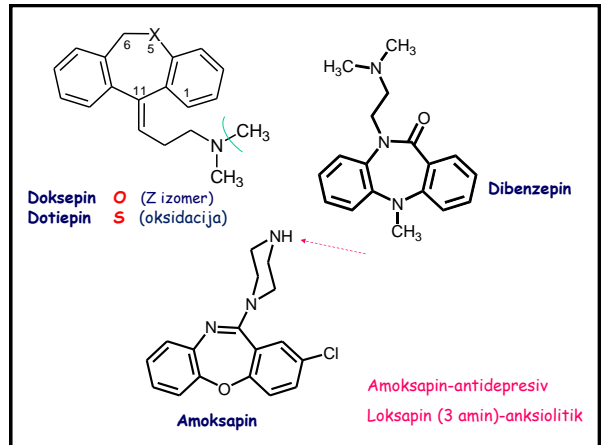
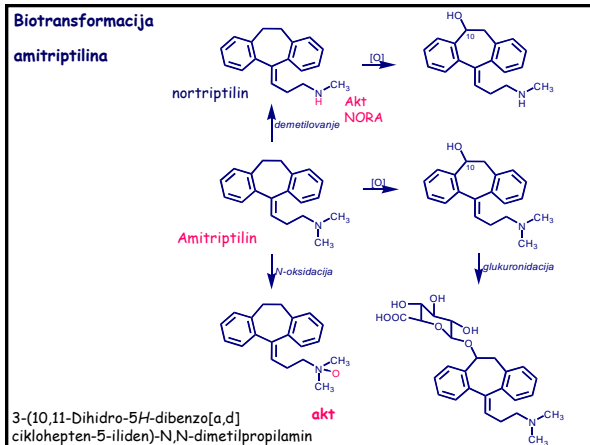
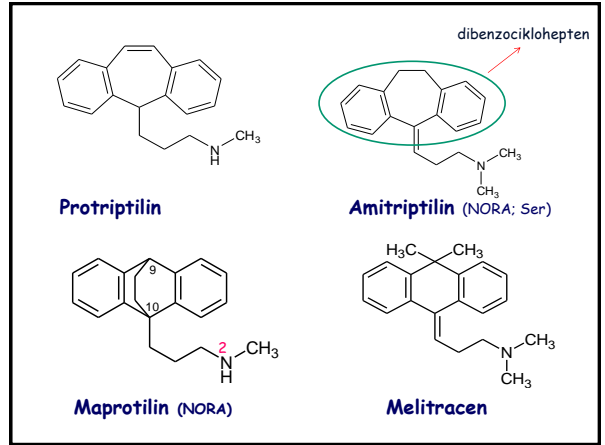
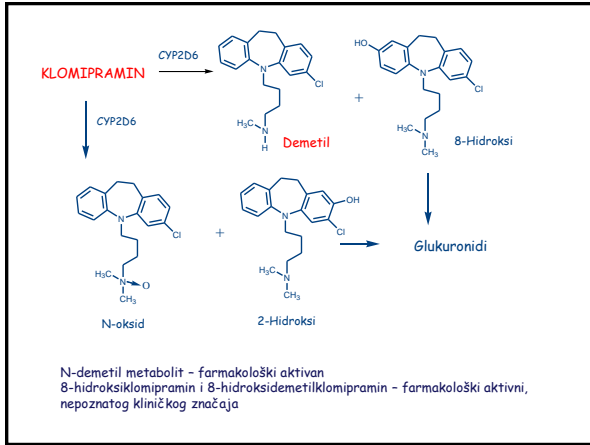
Desipramin NORA

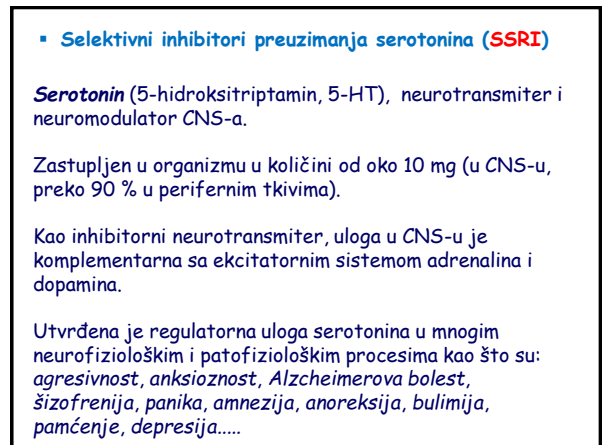
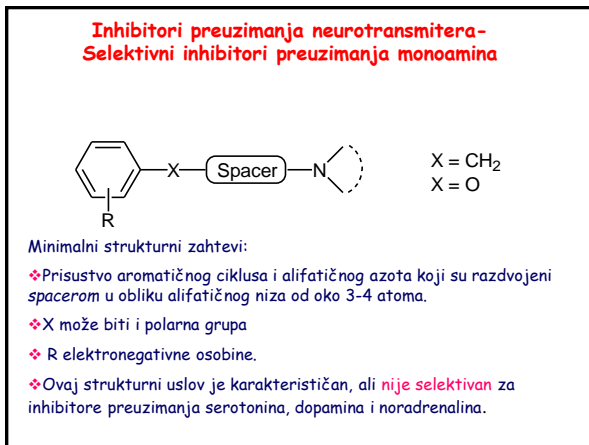
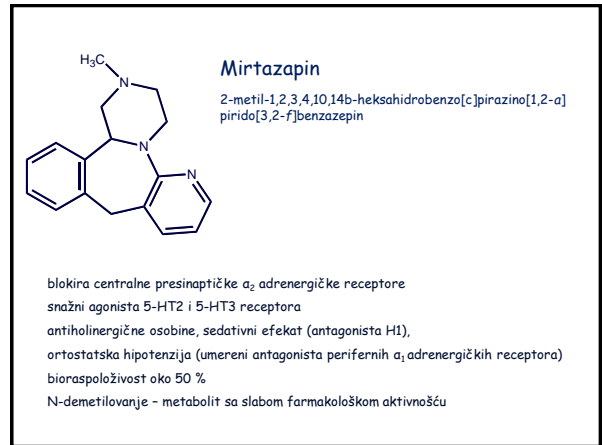
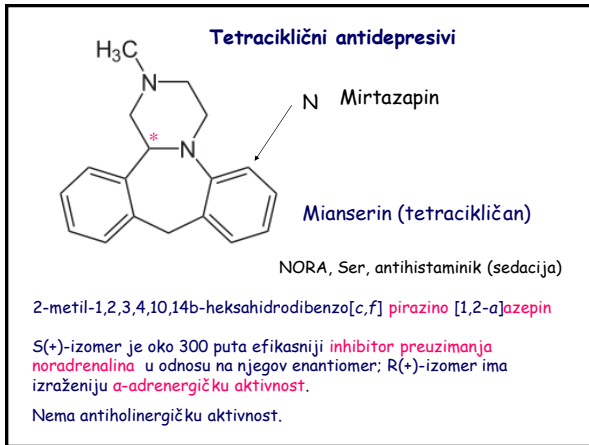
Trimipramin

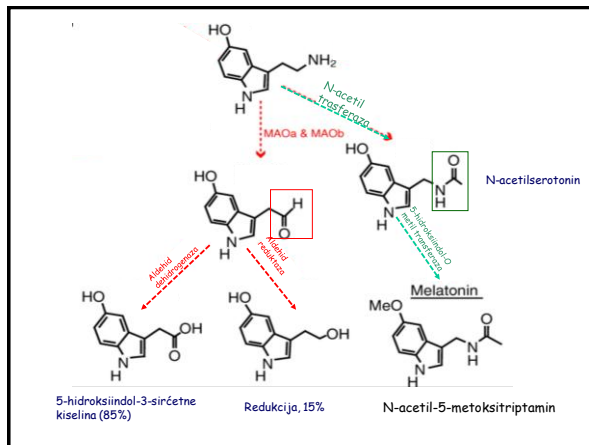
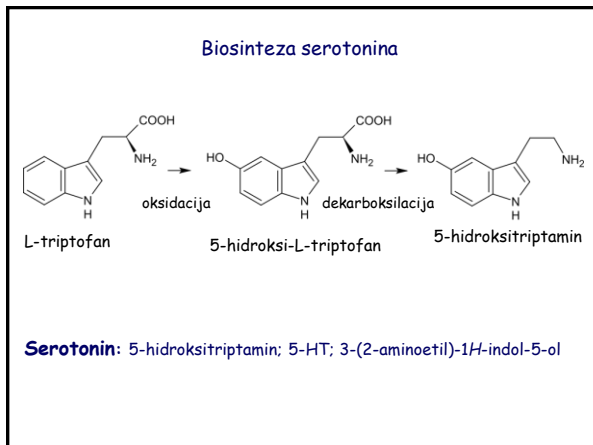
Klomipramin

Lofepramin

metabolizmom nastaje desipramin







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

Sedam tipova serotonininskih (5-HT) receptora (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ do 5-HT₇)

Podtipovi receptora (npr. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}).

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

Utvrđeno je da izvesni **agonisti** 5-HT_{1A} i **antagonisti** 5-HT₂ receptora, deluju antidepresivno.

5-HT_{1A}-CNS: inhibicija neurona, efekat na ponašanje (spavanje, termoregulacija, agresija, anksioznost)

5-HT_{1B}-CNS: presinaptička inhibicija,

-vaskularni: pulmonalna vazokonstrikcija

5-HT_{1D}-CNS: pokretljivost, anksioznost,

-vaskularni: cerebralna vazokonstrikcija

5-HT_{2A}-CNS: ekscitacija, učenje, anksioznost

-glatka muskulatura: kontrakcija, vazokonstr/vazodilatacija

-trombociti: agregacija

5-HT_{2B}-stomak: kontrakcija

5-HT_{2C}-CNS: anksioznost, sekrecija cerebrospinalne tečnosti

5-HT₃-CNS, PNS: nervna ekscitacija, anksioznost, emeza

5-HT₄-GIT: gastrointestinalna pokretljivost

-CNS: nervna ekscitacija, učenje, memorija

5-HT_{5A}-CNS: nepoznat

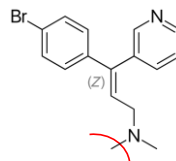
5-HT₆-oslobađanje glutamata i acetilholina

5-HT₇-CNS, GIT, krvni sudovi-nepoznat

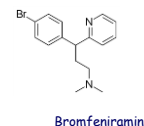
Lekovi koji deluju na 5-HT receptore

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.

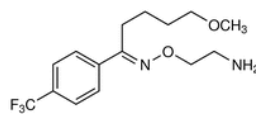
U terapijskim dozama su bez holinergičkih neželjenih efekata, sedacije i hipotenzije.

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

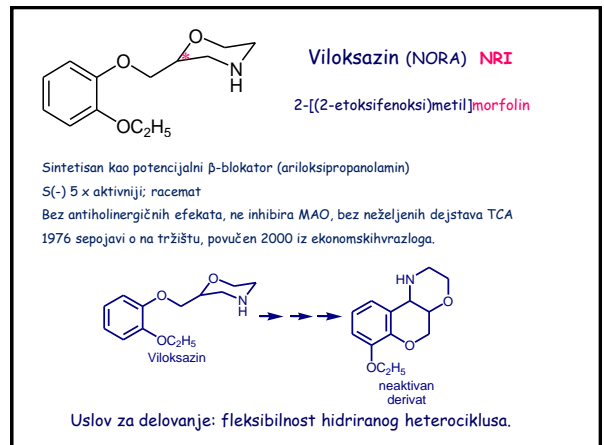
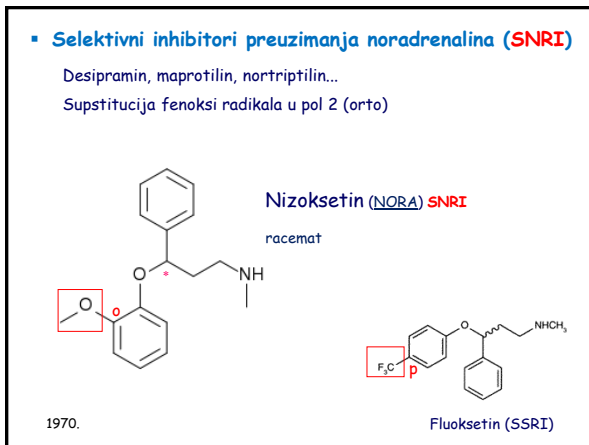
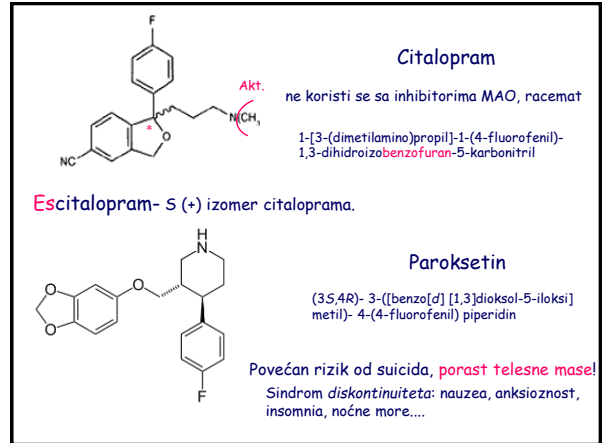
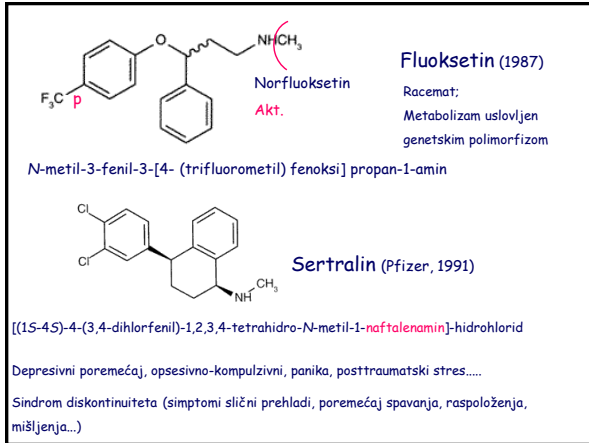
Monociklična struktura

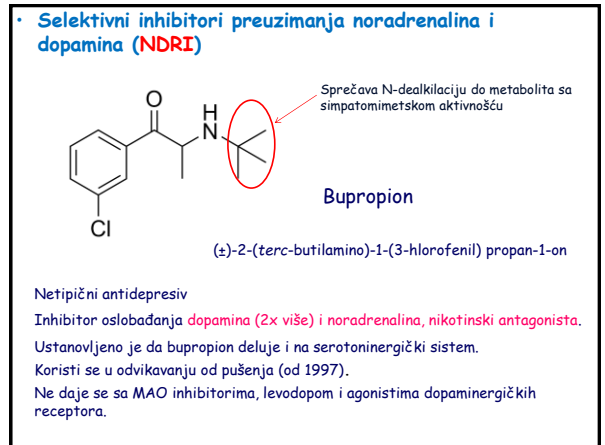
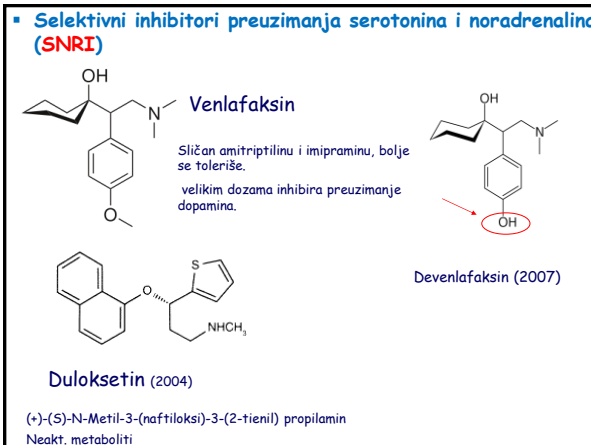
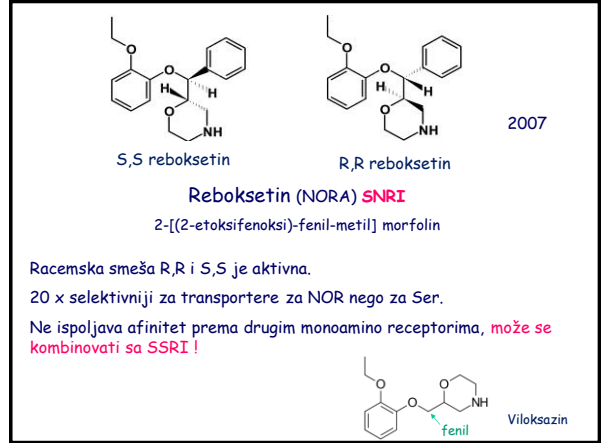
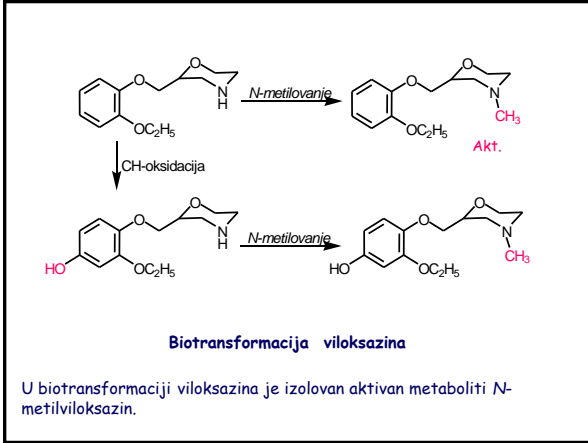
O-demetilovanje (alkohol), oksidacija do kiseline,

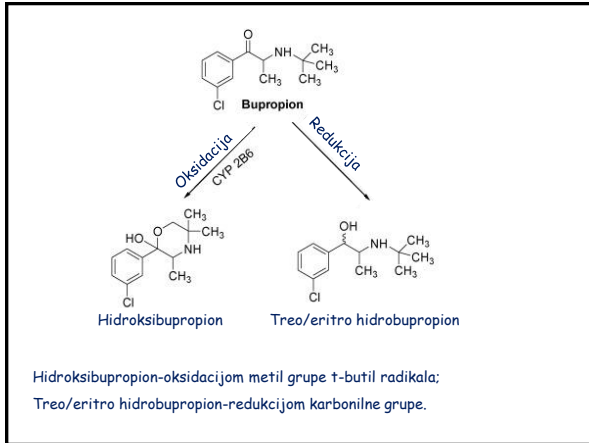
N-acetilovanje, oksidativna deaminacija

9 metabolita

Opsesivno-kompulzivni poremećaj kod dece (od 1997.)





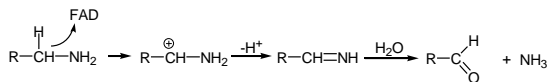


Stepen selektivnosti tricikličkih antidepresiva i inhibitora preuzimanja biogenih amina: *serotonina* (5-HT) *noradrenalina* (NA) i *dopamina* (DA)

Naziv	IC ₅₀			Odnos selektivnosti IC ₅₀	
	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_A u noradrenergičnim i dopaminskim neuronima (*noradrenalin*, *adrenalin*, *serotonin*, *melatonin*)

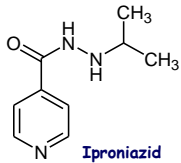
> MAO_B u serotoninergičkim neuronima (*tiramin*, *feniletilamin*, *feniletanolamin* i *benzilamin*)

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

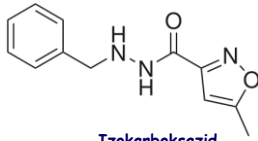
> MAO je prisutan i u jetri!

- 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

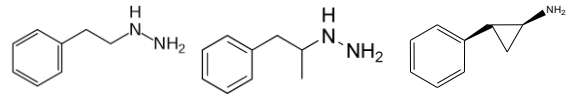


Izokarboksazid

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

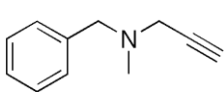
Tranilcipromin

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

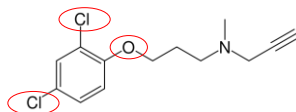
Uvođenje supstituenata u položaj C1 i C2 ciklopopana dovodi po pojave **stereoizomerije** i **stereoselektivne MAO inhibitorne aktivnosti**.

IREVERZIBILNI I SELEKTIVNI INHIBITORI MAO ENZIMA

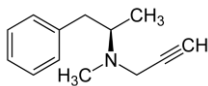
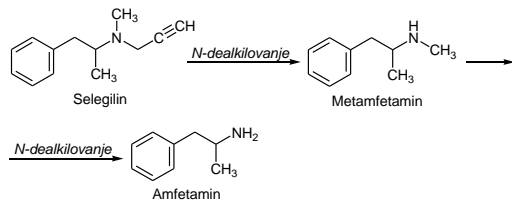
Propargilamini: pargilin, hlorogilin, selegilin

Pargilin (MAO_B)

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

Hlorogilin (MAO_A)

Metamfetaminska struktura!
Antiparkinsonik.

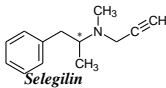
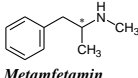
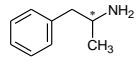
Selegilin (MAO_B)

Biotransformacija selegilina

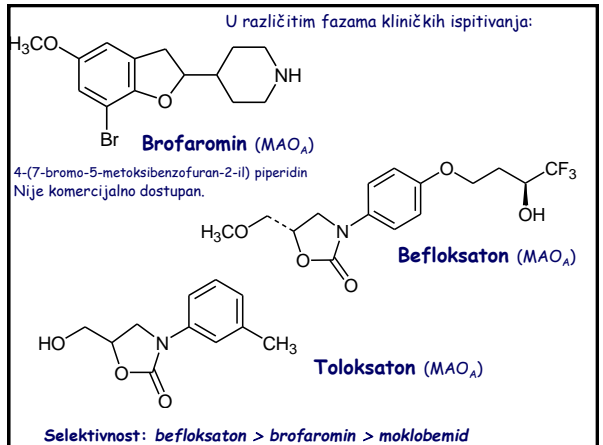
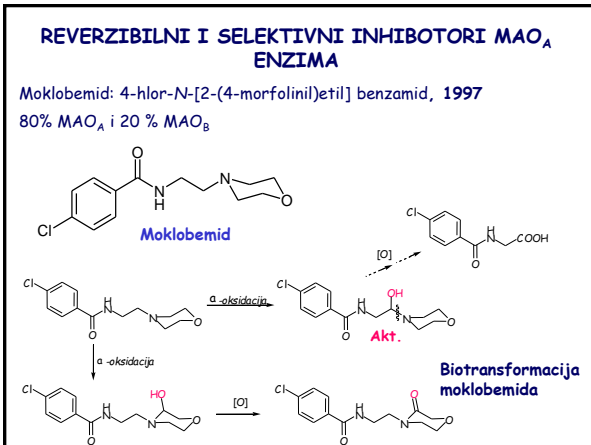
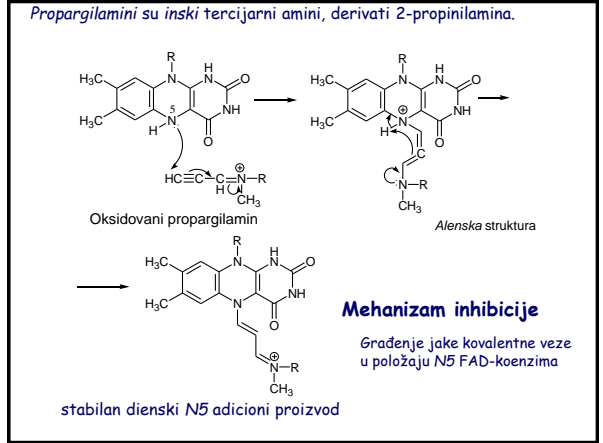
Amfetaminski metaboliti selegilina primarno odgovorni za insomniju i neke druge neželjene efekte.

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

Struktura aktivnih metabolita selegilina i odnos aktivnosti stereooizomera

Formula i naziv	Aktivnost	Odnos
 <i>Selegilin</i>	MAO_B inhibicija	(-) >> (+)
 <i>Metamfetamin</i>	amfetaminski efekti	(-) < (+)
 <i>Amfetamin</i>	amfetaminski efekti	(-) << (+)

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?

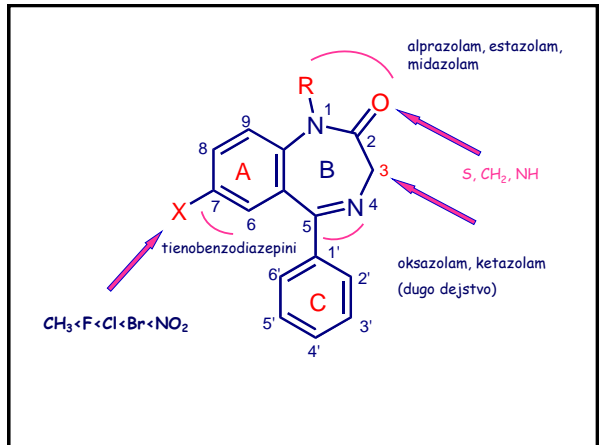
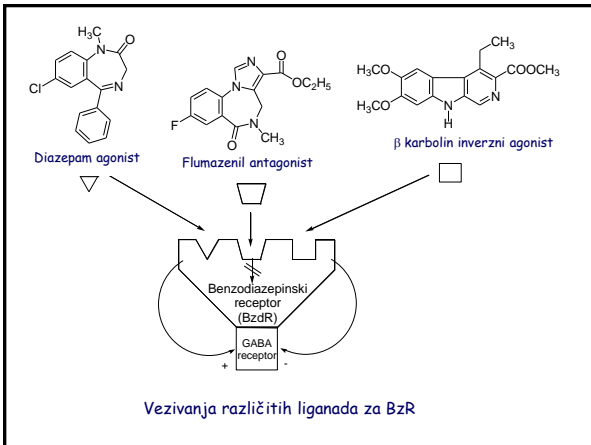
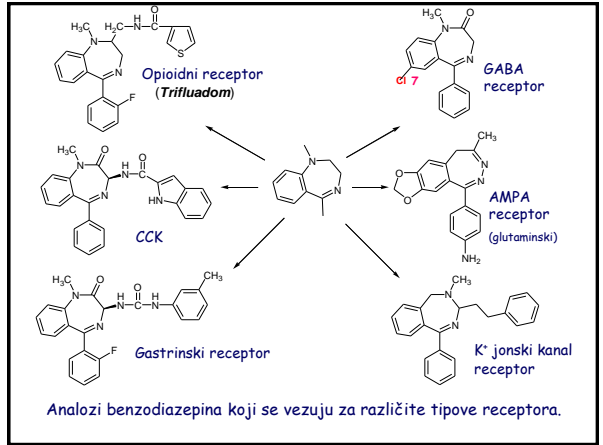
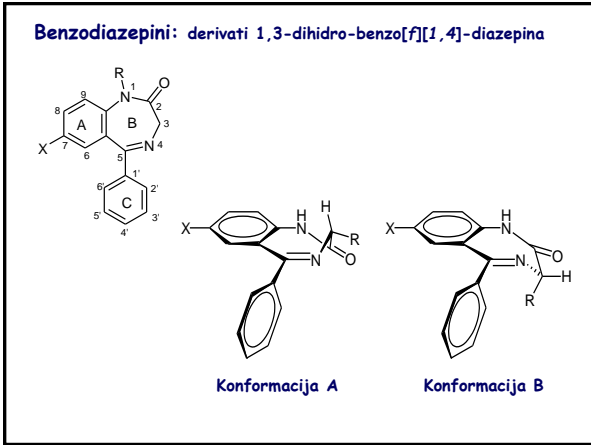
GABA_A, **GABA_C**-jonotropni
GABA_B-metabotropni

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

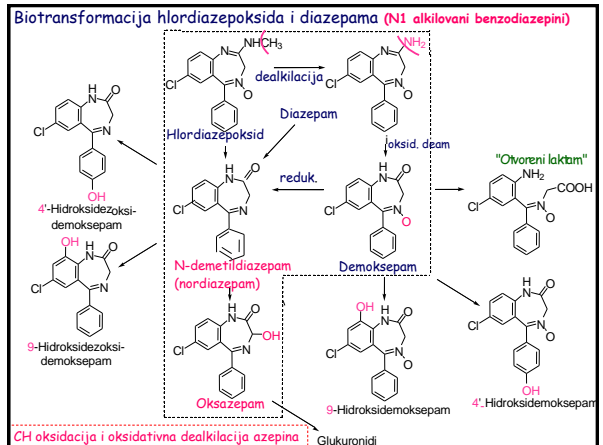
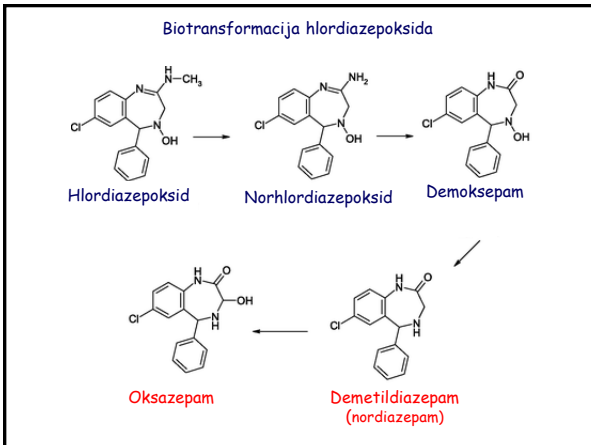
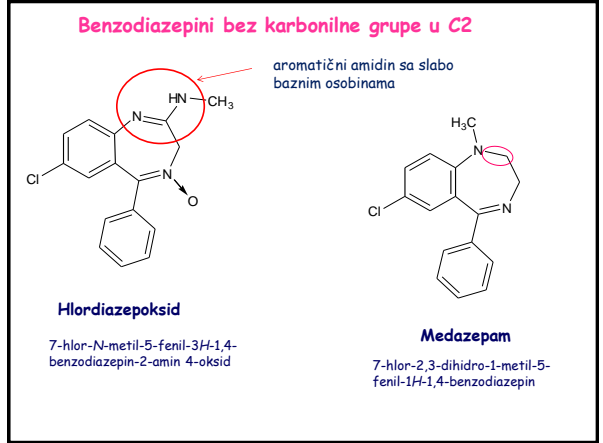
Benzodiazepini

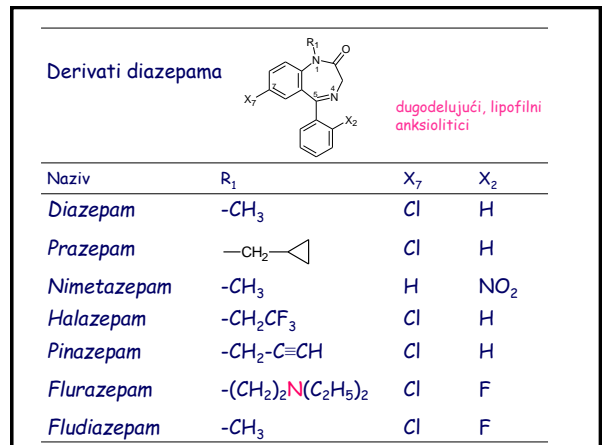
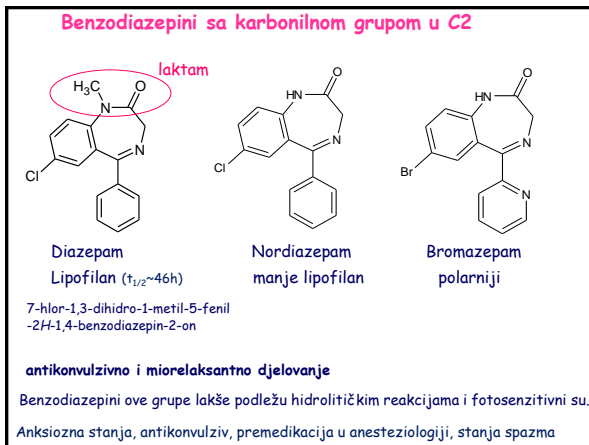
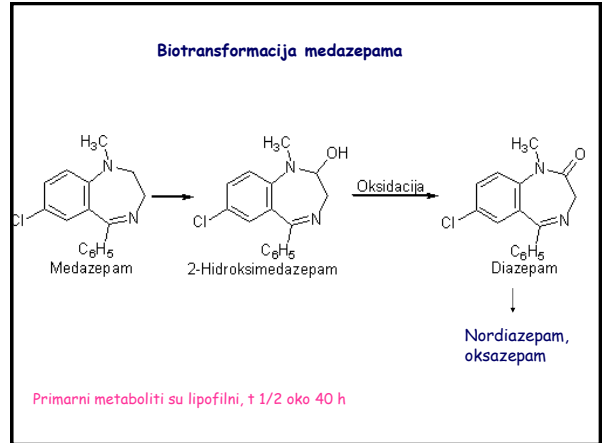
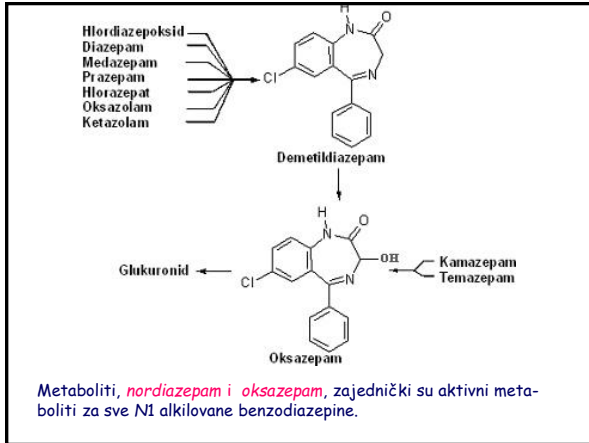
BENZODIAZEPINI

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



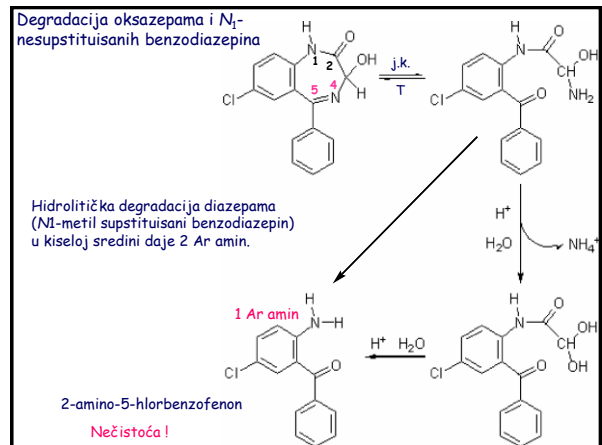
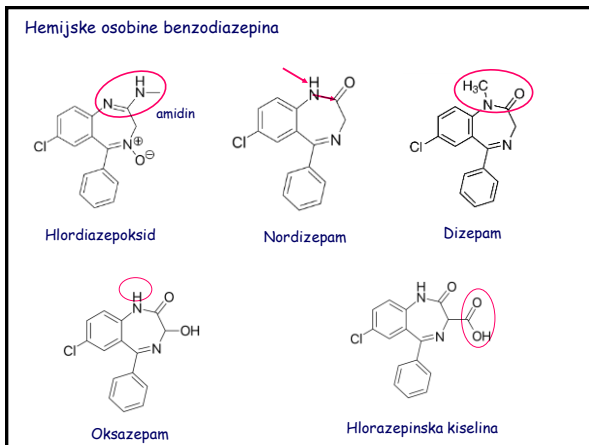
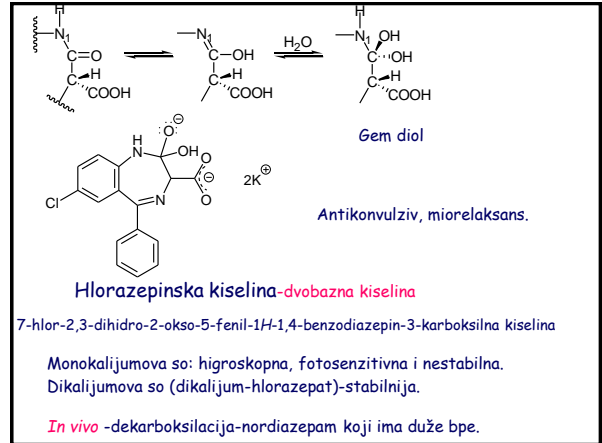
- Lipofilna jedinjenja
- Potpuna apsorpcija iz GIT, sporija u slučaju polarnijih benzodiazepina
- Vezuju se za proteine plazme
- Metabolizam u jetri (N-dealkilacija i alifatična hidroksilacija)



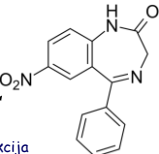


Derivati oksazepama				
			kraće biološko poluvremne eliminacije	
Naziv	R ₁	R ₃	X ₂	
Cinolazepam	-CH ₂ CH ₂ CN	-OH	F	
Lormetazepam	-CH ₃	-OH	Cl	
Temazepam	-CH ₃	-OH	H	
Oksazepam	-H	-OH	H	
Lorazepam	-H	-OH	Cl	
Hlorazepinska kiselina	-H	-COOH	H	

Nestabilniji, fotosenzitivniji u odnosu na diazepam.

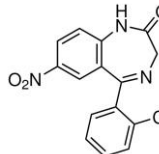


7-nitro derivati srednja dužina delovanja



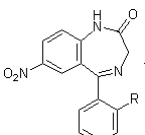
redukcija

Nitrazepam
Antikonvulziv, hipnotik

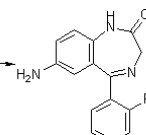


Klonazepam

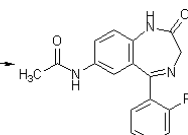
Biotransformacija 7-nitro derivata



Klonazepam, R = Cl
Nitrazepam, R = H



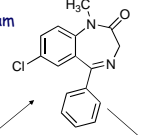
7-Amino metabolit



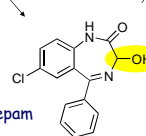
7-Acetamido metabolit
ili
7-Acetilolani metabolit

CNS ↔ **Jetra**

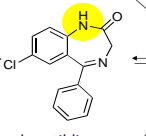
Diazepam



Oksazepam

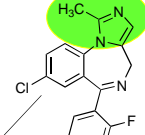


demetil diazepam

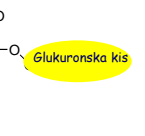


Jetra


hidroksimidazolam



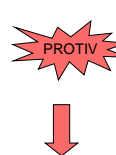
midazolamglukuronid



Glukuronska kis



ZA

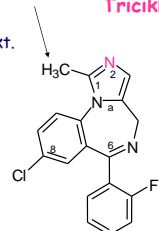


PROTIV

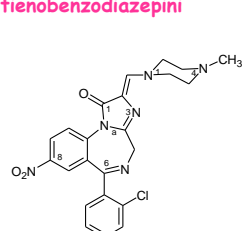
- o Poznat mehanizam delovanja
- o Velika terapijska širina
- o Mala toksičnost
- o Brzo delovanje
- o Širok spektar primene: (anksiolitici, miorelaksansi, antiepileptici, intravenski anestetici, antikonvulzivi).

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

Triciklični i tienobenzodiazepini

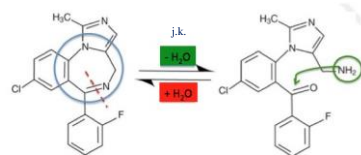
Neakt. 

Midazolam
8-hloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepin; kratko dejstvo



Loprazolam
(Z)-6-(2-hlorfenil)-2,4-dihidro-2-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-8-nitro-1H-imidazo[1,2-a][1,4]benzodiazepin-1-on;

Ako se daje *per-os*, deluje sedativno, a parenteralna primena je značajna za uvođenje u anesteziju.

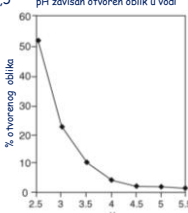


Midazolam („zativren“ oblik)
Manje rastvoran u vodi
Fiziološki, pH 7,4

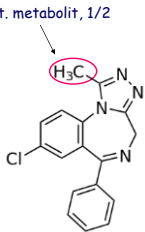
Otvoren oblik
Rastvoran u vodi
Parenteralni, pH ~3,5

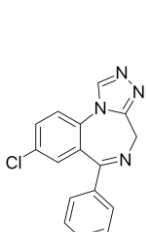
Zativren i otvoren oblik su u ravnoteži, zaviso od pH;
% otvorenog oblik može biti do 50 %;
pH=5: 99% u zativrenom obliku

pH zavisn otvoren oblik u vodi

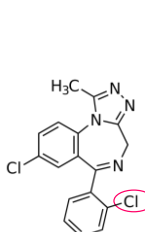


pH	% otvorenog oblika
2.5	50
3.0	25
3.5	10
4.0	5
4.5	2
5.0	1
5.5	0.5

akt. metabolit, 1/2 

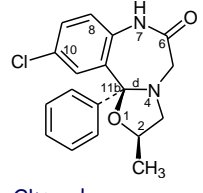


Estazolam

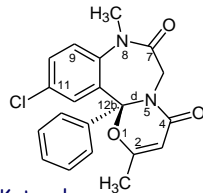


Triazolam

Alprazolam
8-hloro-1-metil-6-fenil-4H-[1,2,4] triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin
anksiolitičko i antidepressivno

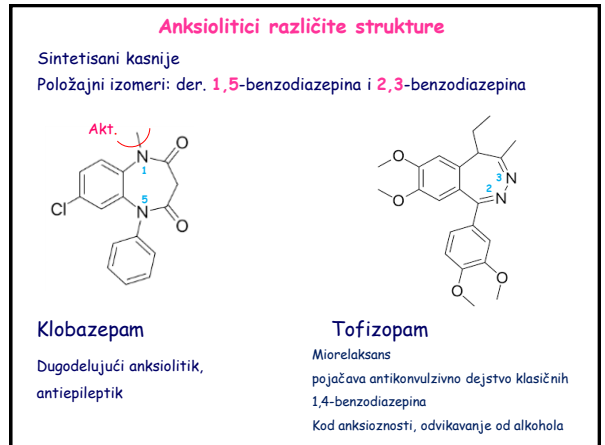
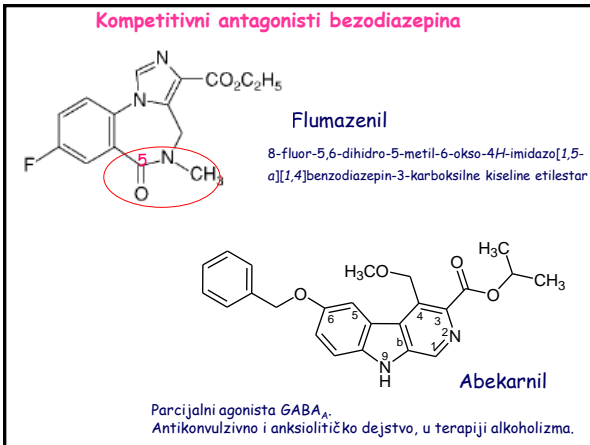
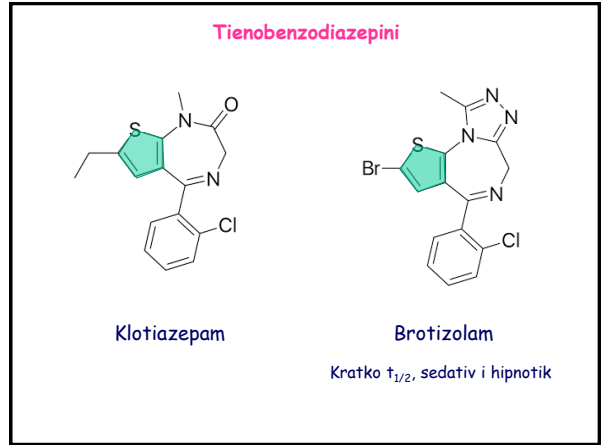
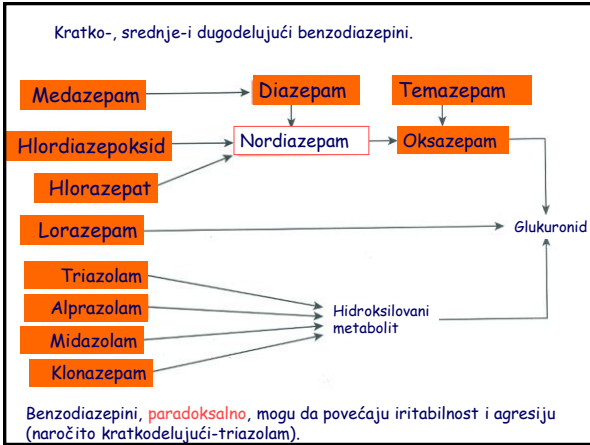


Oksazolam
10-hlor-2,3,7,11b-tetrahidro-2-metil-11b-fenil oksazolo[3,2-d][1,4]benzodiazepin-6(5H)-on



Ketazolam

-ne sadrži dvogubu vezu u pložaju N4-C5
-biotranformacija: metil grupa u položaju C2 se oksidiše



Interakcije benzodiazepina

Alkohol i drugi depresori CNS -sinergistički efekat, moguća pojava depresije i suicida

Antacidi i antiholinergici -smanjuju apsorpciju i terapijski efekat

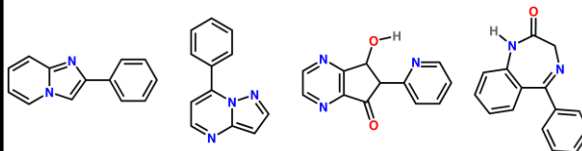
Oralni kontraceptivi, izonijazid -smanjuju brzinu eliminacije, produžavaju poluživot i mogućnost akumulacije

Cimetidin -inhibira metabolizam benzodiazepina, mogući toksični efekti

Rifampicin-povećava brzinu metabolizma i smanjuje poluživot

Disulfiram-usporava metabolizam i povećava efekat benzodiazepina

Noviji nebenzodiazepinski anksiolitici



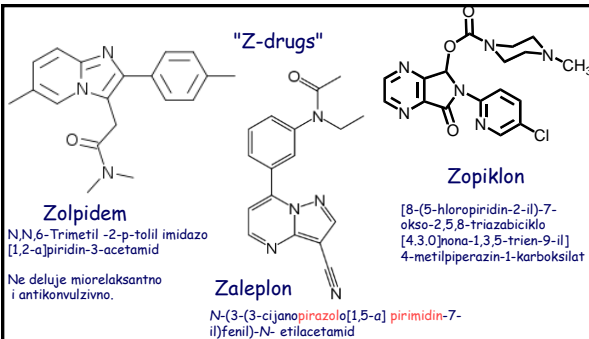
Imidazopiridini

Pirazolopirimidini

Ciklopiroloni

Benzodiazepini

"Z-drugs"

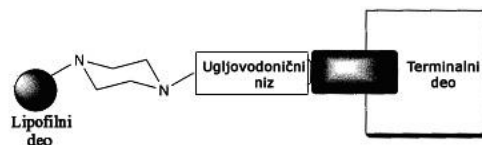


Samo za lečenje insomnije!

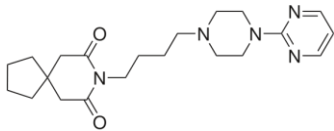
Duža upotreba-zavisnost.

Nisu miorelaksansi.

Agonisti serotoninskih 5-HT₁-receptora: anksiolitici

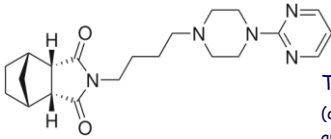


Utvrđen je antidepresivni efekat **arilpiperazina** koji sadrže različitu dužinu niza između baznog piperazina i hidrofilnog terminalnog dela molekula. Optimalna dužina niza je od 2C do 4C atoma.

**Buspiron**

(azaspirodekandion)

5HT₁, anksiolitik, nema
sinergističko dejstvo
sa etanolom

**Tandospiron**

(agonista 5HT₁
antidepresiv i anksiolitik)