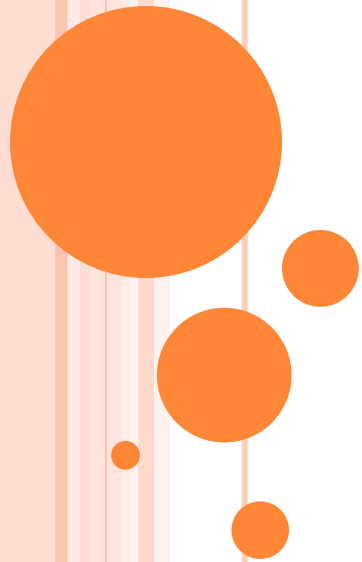


ANTIDEPRESIVI



Dragana Markovic

ANTIDEPRESIVI

Depresija je stanje dubokog ocaja, beznadja, tuge, krivice i suicidalnih ideja

Simptomi: emocionalni, nedostatak samopouzdanja, pesimizam, osjećaj krivice, suicidalne misli, bioloski, poremećaj sna, gubitak apetita

Poremećaji raspoloženja su četvrti uzrok smrtnosti

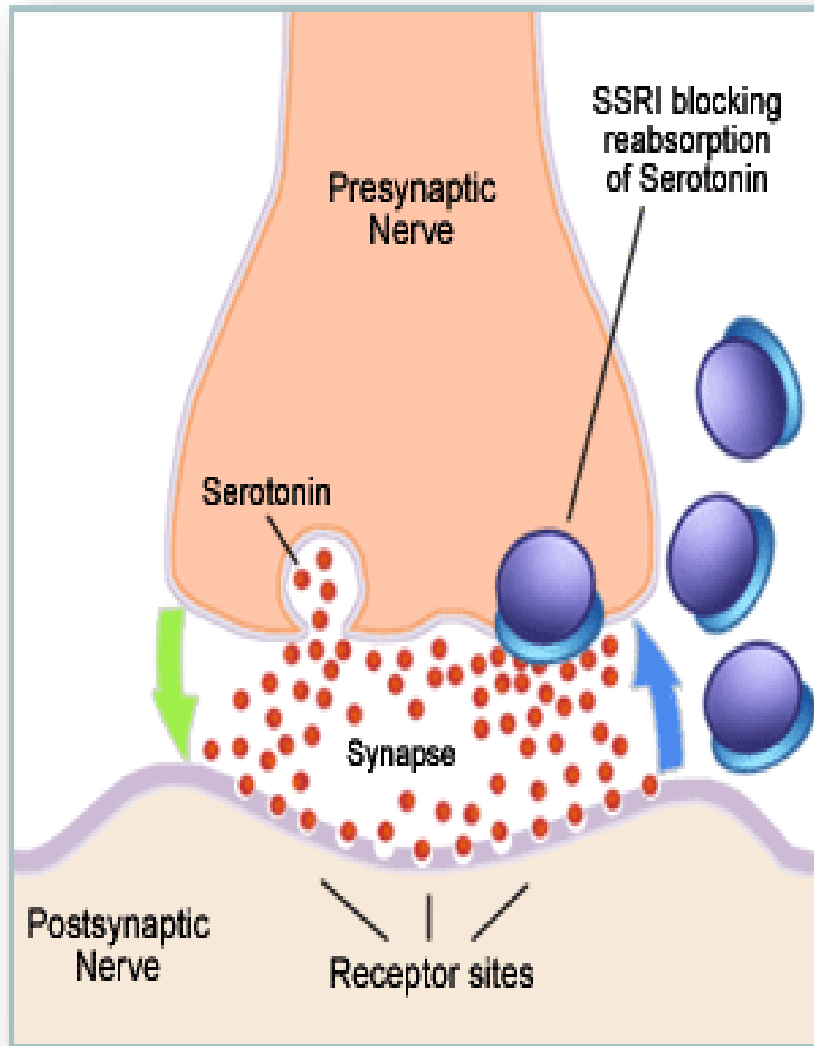
Svake godine u svijetu oboli oko 100 miliona ljudi

Jedna trećina pacijenata pozitivno djeluje na lijekove i oporavi se

15% pacijenata izvrši samoubistvo



Prenos signala izmedju dvije nervne celije



COPYRIGHT © HERBALLOVE.COM

- Sinteza neurotransmitera
- Deponovanje neurotransmitera
- Vezikula
- Oslobadjanje neurotransmitera
- Vezivanje za autoreceptor
- Vezivanje za receptor
- Preuzimanje neurotransmitera i enzimska degradacija

Antidepresivi-inhibitori preuzimanja neurotransmitera



Monoaminska hipoteza: depresija nastaje kao posledica nedostatka serotonina i/ili noradrenalina, dok uloga dopamina ostaje nerazjasnjena

Hipoteza receptorske osetljivosti: Povecana osjetljivost receptora za serotonin i noradrenalin i povecanje broja receptora u neuronskoj celijskoj membrani su dogadjaji koji mogu da se dovedu u vezu sa pocetkom depresije

Permisivna hipoteza: znacaj ravnoteze izmedju serotonina i noradrenalina u regulisanju raspolozenja, a ne apsolutnih nivoa ovih neurotransmitera na receptorima

Hormonska hipoteza: promjene u sistemu hipotalamus-hipofiza-nadbubreg mogu da uticu na nivoe i funkciju serotonina, noradrenalina i acetilholina koje oslobadjaju nervne celije u mozgu



Antidepresivi

Inhibitori preuzimanja
neurotransmitera

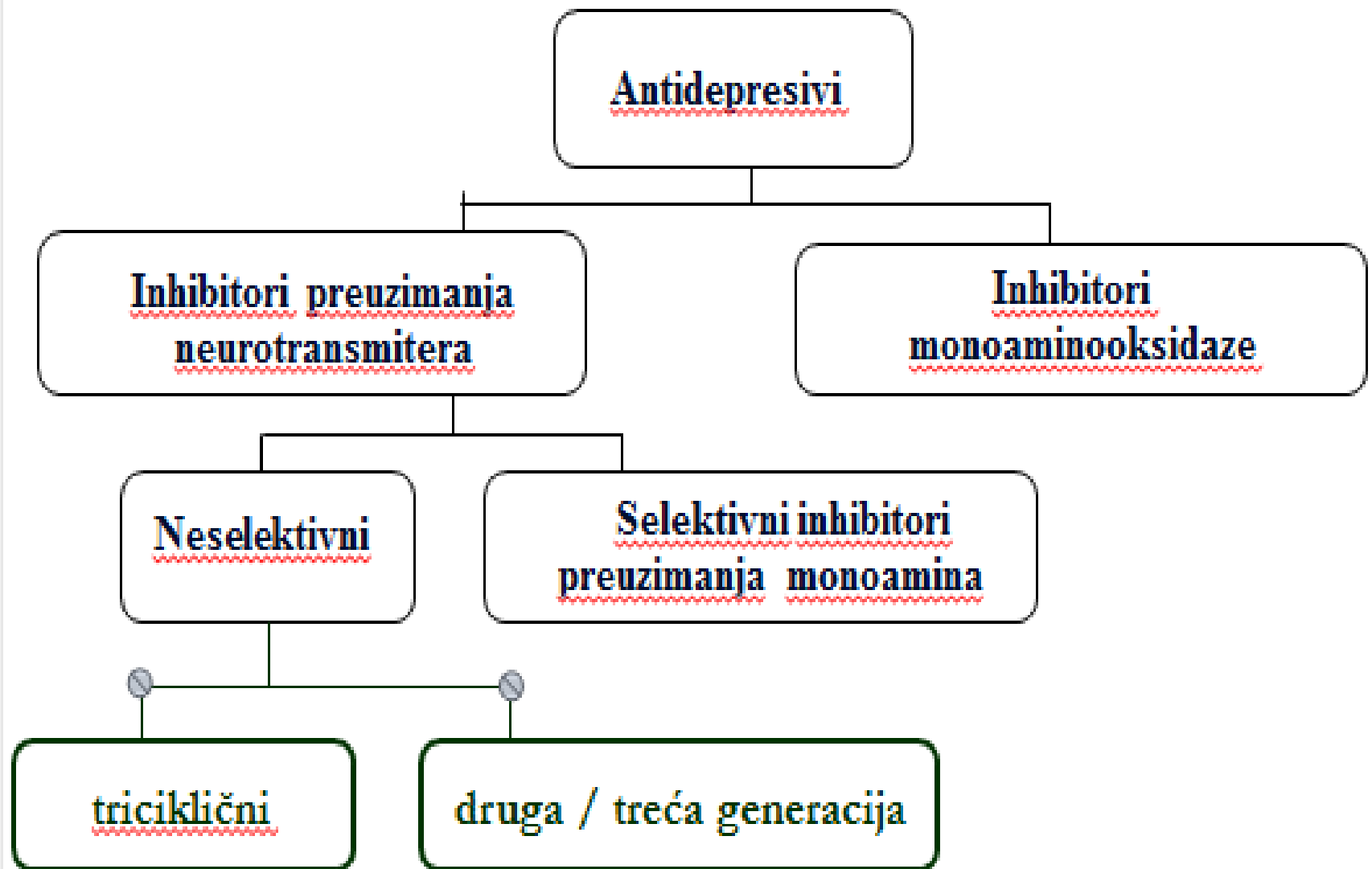
Inhibitori
monoaminooksidaze

Neselektivni

Selektivni inhibitori
preuzimanja monoamina

triciklični

druga / treća generacija



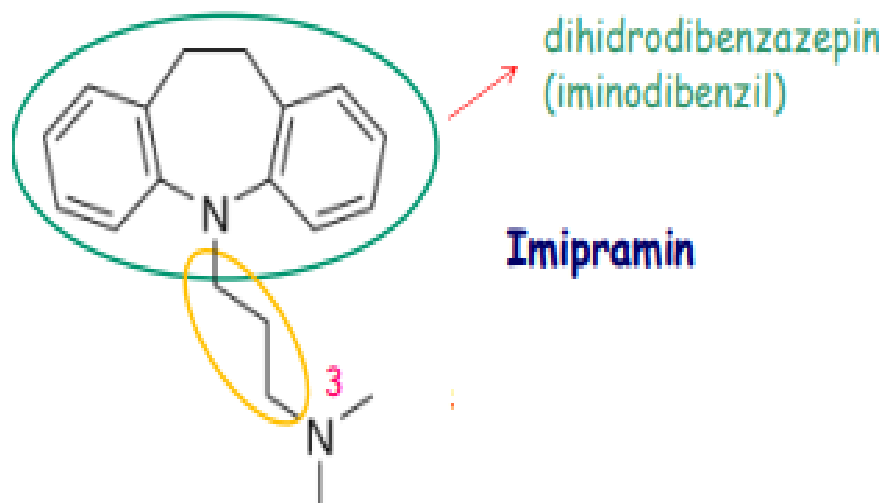
TRICIKLICNI ANTIDEPRESIVI

Antiholinergički neželjeni efekti uključuju: suva usta, zamagljen vid, konstipaciju, retenciju urina i tahikardiju

Neželjeni efekti koji se javljaju kao posledica interakcije sa histaminskim H1 receptorima jesu sedativni efekti

Ortostatska hipotenzija je neželjeni efekat povezan sa $\alpha 1$ -adrenergičnom blokadom, koja dovodi do vrtoglavice pri naglom ustajanju kod mlađih ili odraslih osoba, ali može da dovede i do iznenadnih padova kod starijih osoba





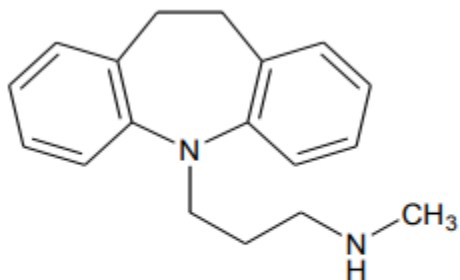
U terapiji se koristi so hidrohlorid

Oksidacioni proizvod koji se dobija oksidacijom sa blažim oksidacionim sredstvima je imipramin N-oksid

Oksidativnom demetilacijom nastaje dezipramin (aktivan metabolit, koristi se so hidrohlorid)

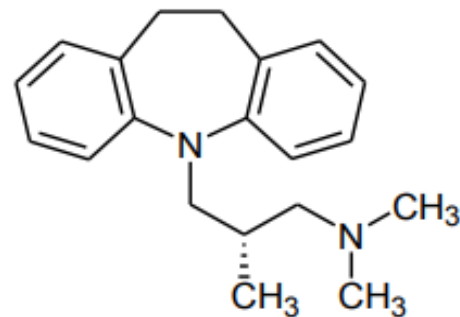
Terapija drugog izbora, uzan terapeutsko-toksični odnos





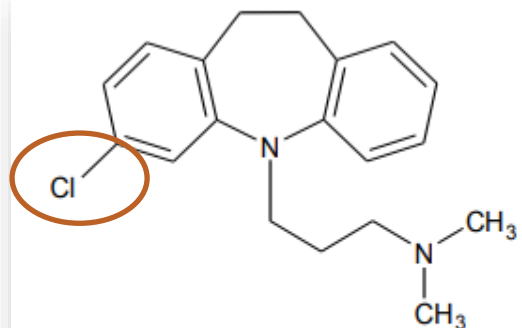
Dezipramin

Snažan i selektivan inhibitor
transporta noradrenalina



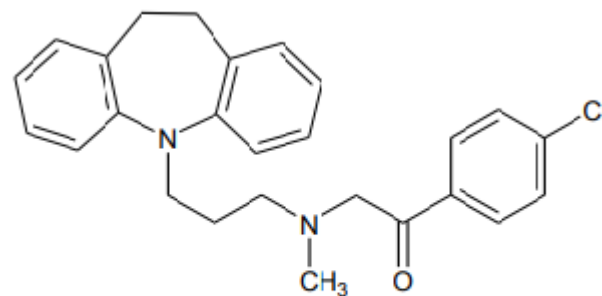
Trimipramin

Parenteralno so maleat ili metansulfonat
(mezilat)



Klomipramin

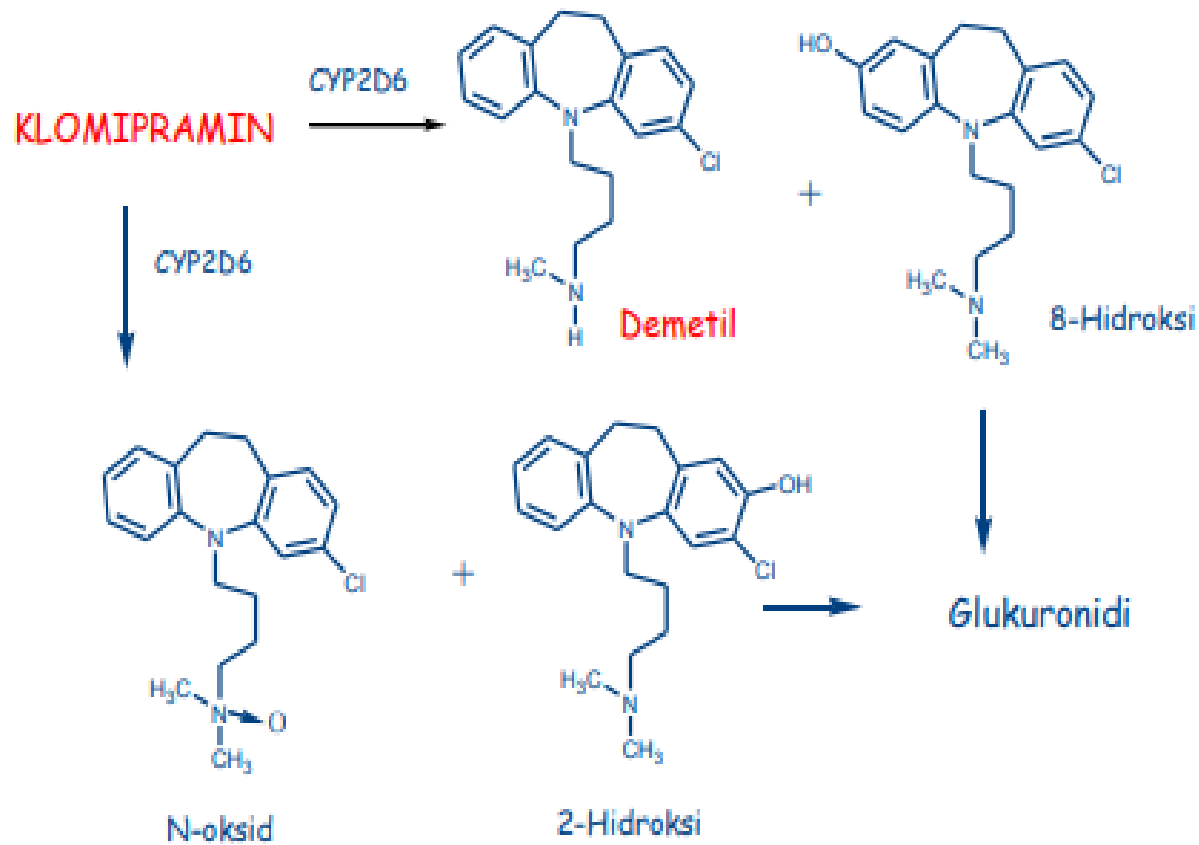
Hidrohlorid



Lofepramin

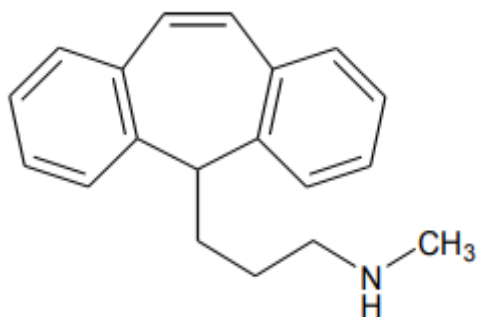
Biotransformise se do desipramina
Fotosenzitivan je i nestabilan
Hidrohlorid

aktifan

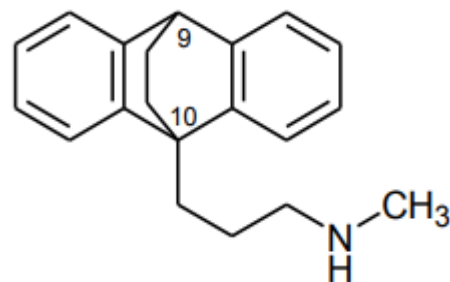


aktifan



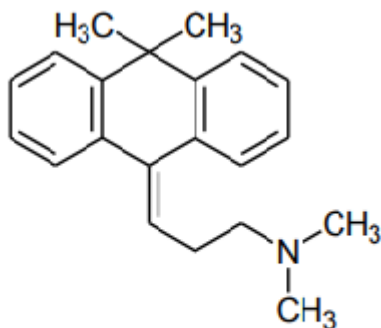


Protriptilin



Maprotilin

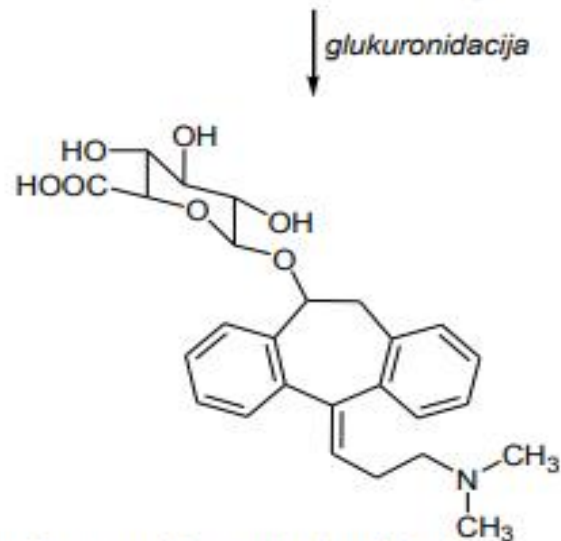
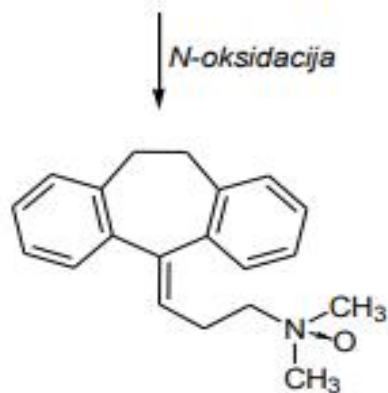
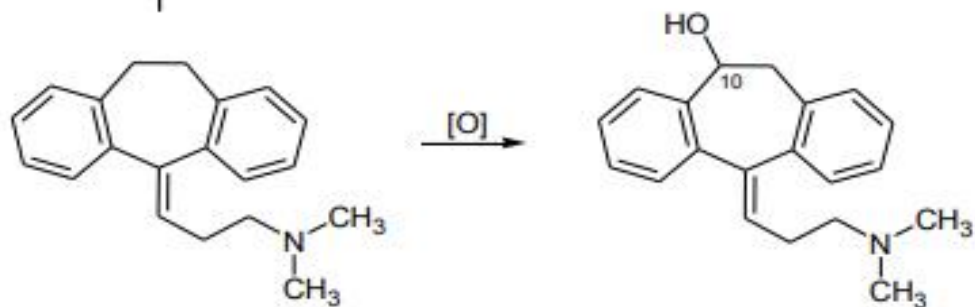
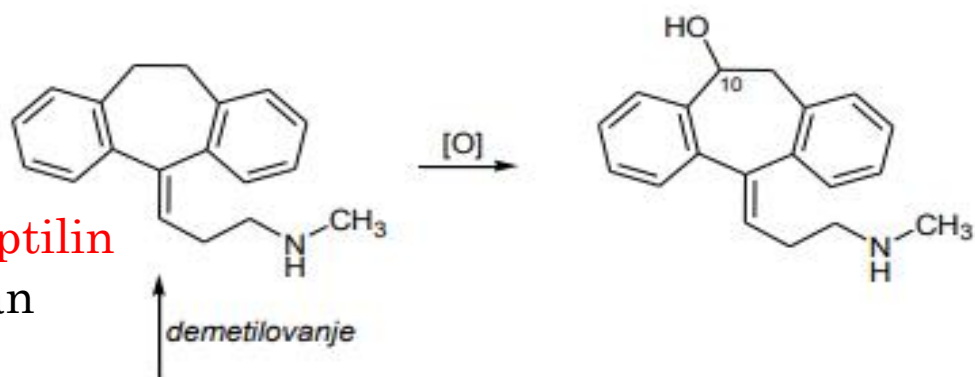
- Potencijalna planarnost tricikličnog sistema spriječena uvođenjem 9,10-etanskog mosta
- Sekundarni amin-selektivniji inhibitor transporta noradrenalina



Melitracen

Ako je prisutan sp²-hibridizovani sistem u centralnom ciklusu tricikličnog sistema, planarnost ovog sistema je onemogućena uvođenjem 2 metil grupe u položaju C10

nortriptilin
aktivan



aktivan

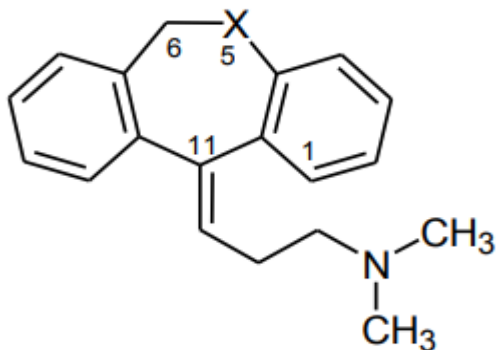
Biotransformacija amitriptilina

Mala selektivnost
prema transporterima
noradrenalina i
serotonina

U terapiji se koristi:

hidrohlorid
embonat



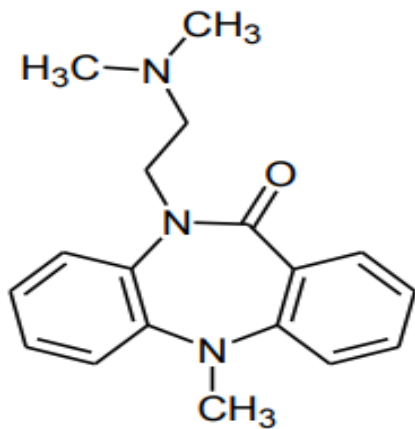


Naziv	X
<i>Doksepin</i>	O
<i>Dotiepin</i>	S

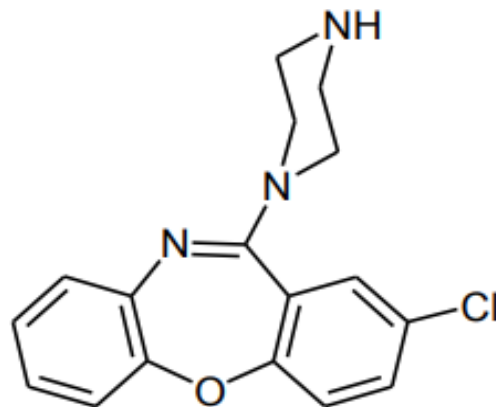
Doksepin predstavlja smjesu Z- i E-izomera (Z-izomer aktivan)

▪ lokalni antialergik

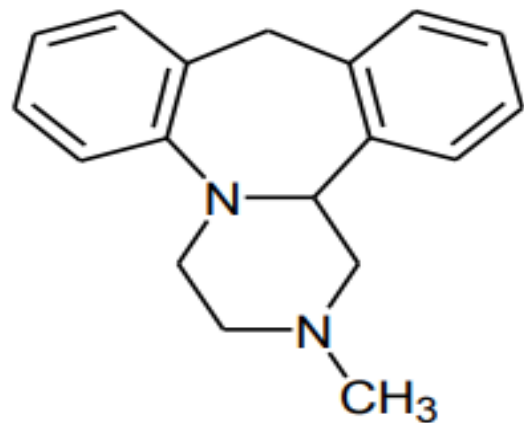
Dotiepin-metaboliti koji nastaju oksidacijom sumpora do sulfoksida i sulfona su neaktivni



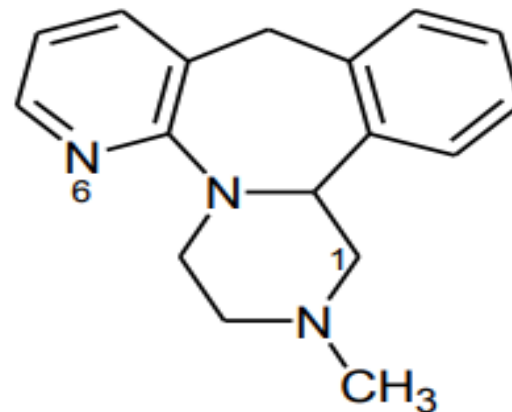
Dibenzepin



Amoksapin



Mianserin



Mirtazapin

Rigidan

S(+)-izomer je oko 300 puta efikasniji
R(+)-izomer ima izraženiju α -adrenergičku aktivnost

Neselektivni antidepresiv

Fotosenzitivan

U terapiji se koristi hidrohloid

Biotranformaciji-oksidacioni proizvodi:

8- hidroksimianserin, N-oksidi i N-demetilmianserin (aktivni metaboliti)

Vezuje se za **serotoninske**, noradrenalinске i α_2 -adrenergičke receptore CNS-a

Snažni agonista 5-HT₂ i 5-HT₃ receptora

Antiholinergične osobine

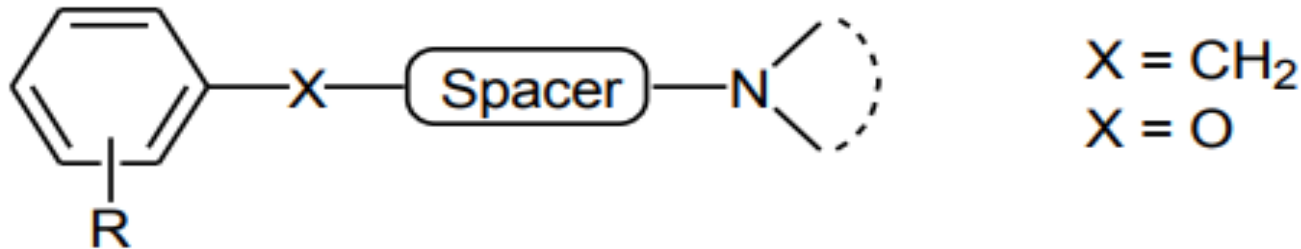
Sedativni efekat (antagonista H₁)

Ortostatska hipotenzija (umjereni antagonista perifernih α_1 adrenergičkih receptora)

N-demetilovanje – metabolit sa slabom farmakološkom aktivnošću

INHIBITORI PREUZIMANJA NEUROTRANSMITERA

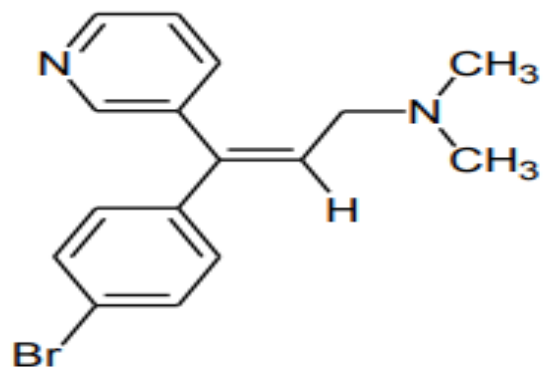
SELEKTIVNI INHIBITORI PREUZIMANJA MONOAMINA



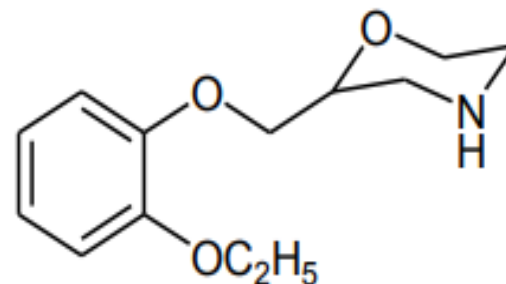
Veća selektivnost prema inhibiciji preuzimanja i transporta serotonina, dopamina i noradrenalina

Minimalni strukturni zahtjevi:

- Prisustvo aromatičnog ciklusa i alifatičnog azota koji su razdvojeni spacerom u obliku alifatičnog niza od oko 4C atoma
- X može biti i polarna grupa
- R ima elektronegativne osobine
- Ovaj strukturni uslov je karakterističan, ali nije selektivan za inhibitore preuzimanja serotonina, dopamina i noradrenalina



Zimeldin



Viloksazin

Z-izomer je aktivan

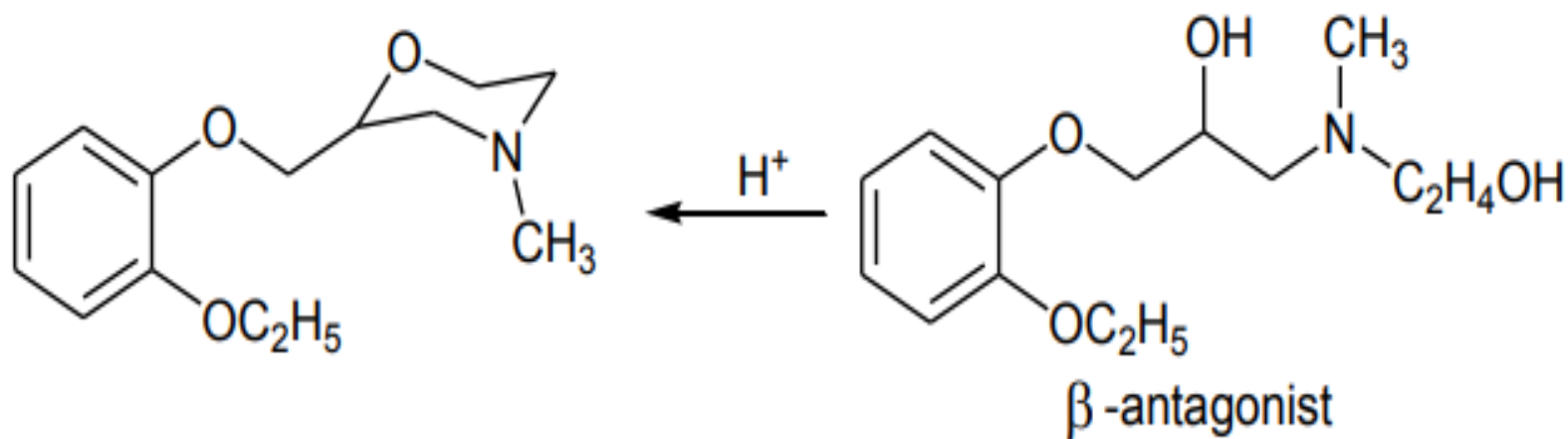
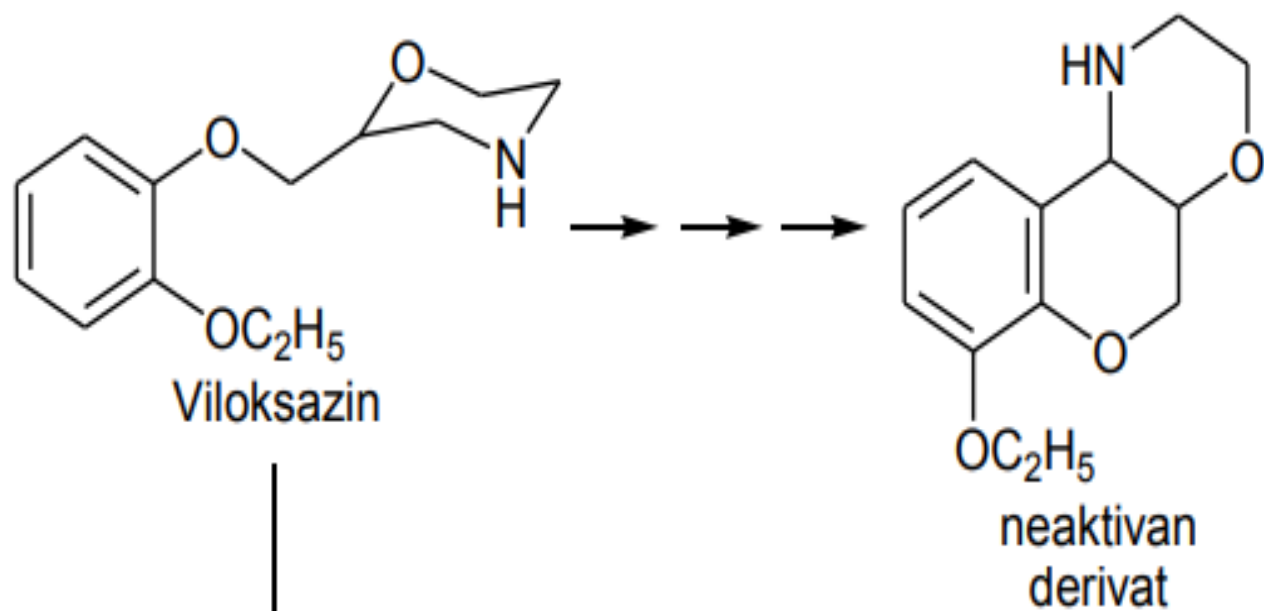
Inhibira membransko prizimanje serotonina

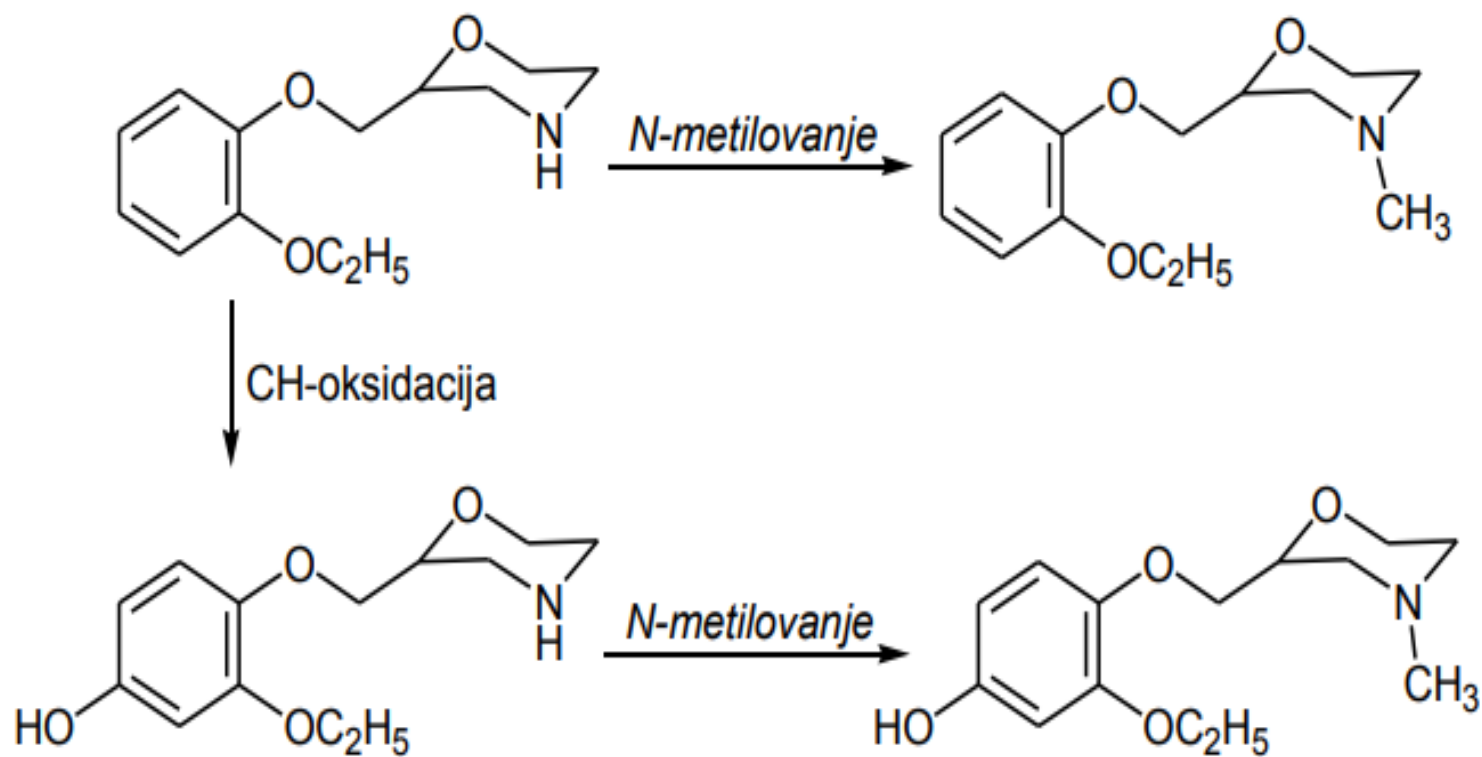
U terapiji se koristi dihidrohlorid

Reakcijom oksidativnog N-demetilovanja, dobija se aktivni metabolit norzimeldin

Inhibira preuzimanje noradrenalina, a dovodi i do promjene brzine oslobađanja serotonina iz neuronskih vezikula

Osnovni strukturni uslov za vezivanje za receptore u CNS-u je fleksibilnost hidriranog heterociklusa i mogućnost fitovanja za odgovarajući receptor





Biotransformacija viloksazina

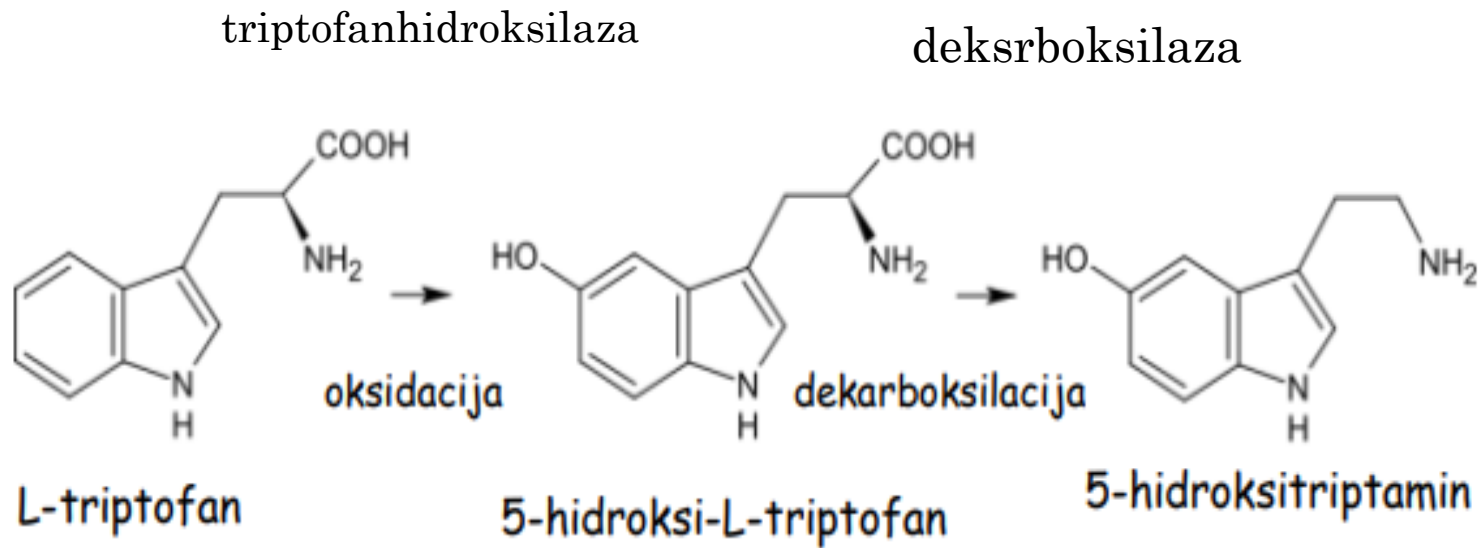


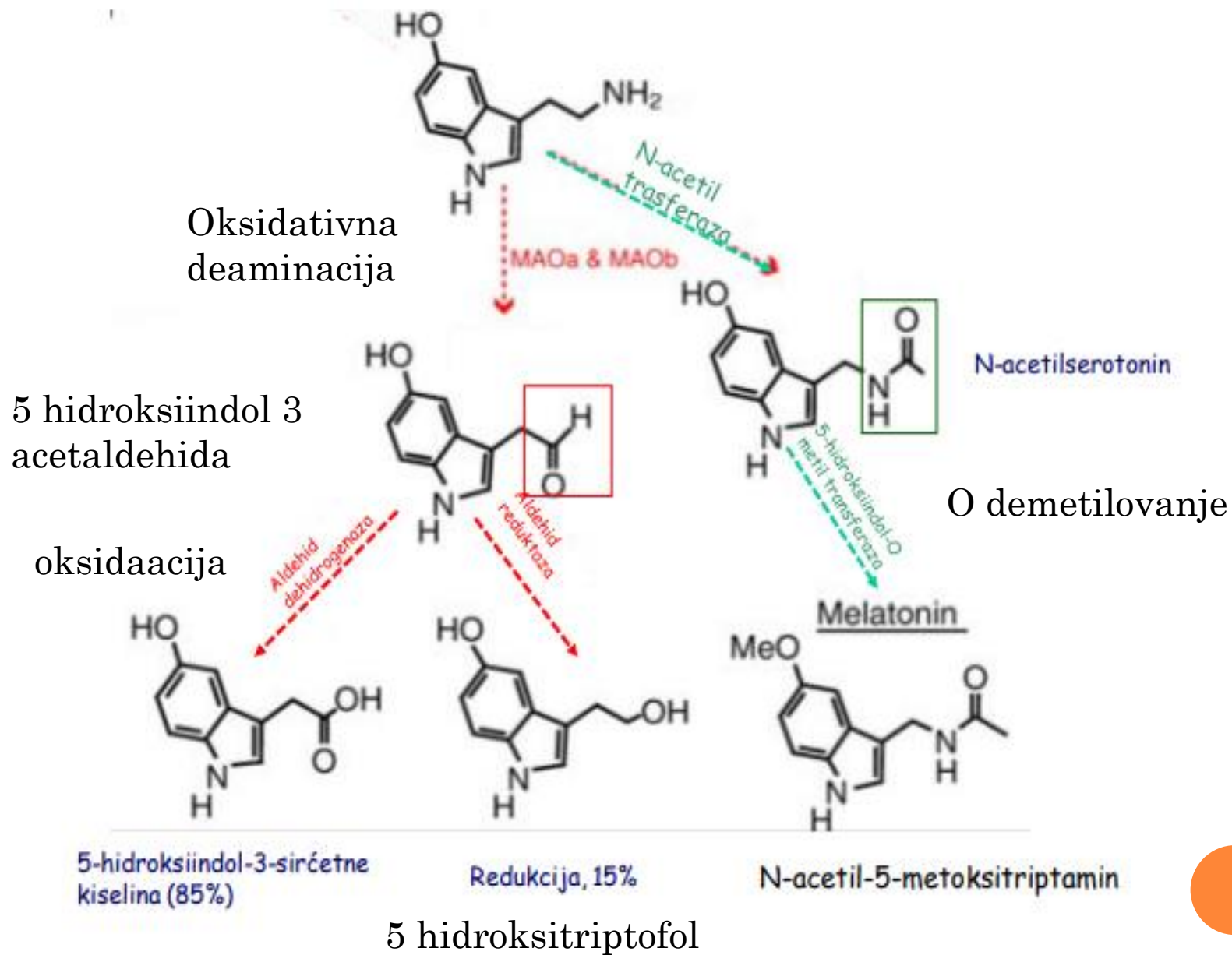
SELEKTIVNI INHIBITORI PREUZIMANJA SEROTONINA (SSRI)

- Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), neurotransmiter i neuromodulator CNS-a
- Zastupljen u organizmu u količini od oko 10 mg (u CNS-u, preko 90 % u perifernim tkivima)
- Utvrđena je regulatorna uloga serotonina u mnogim neurofiziološkim i patofiziološkim procesima kao što su: agresivnost, anksioznost, Alzheimerova bolest, šizofrenija, panika, amnezija, anoreksija, bulimija, pamćenje, depresija.....
- Hormon sreće



SEROTONIN BIOSINTEZA





- 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-HT1A, 5-HT1B)
- Do sada je opisano u literaturi više od 22 podtipova serotonininskih receptora
- Utvrđeno je da izvjesni agonisti 5-HT1A i antagonisti 5-HT2 receptora, djeluju antidepresivno
- Lijekovi koji djeluju na 5-HT receptore: antidepresivi, antipsihotici, anksiolitici, psihodelici, antimigrenici, antiemetici

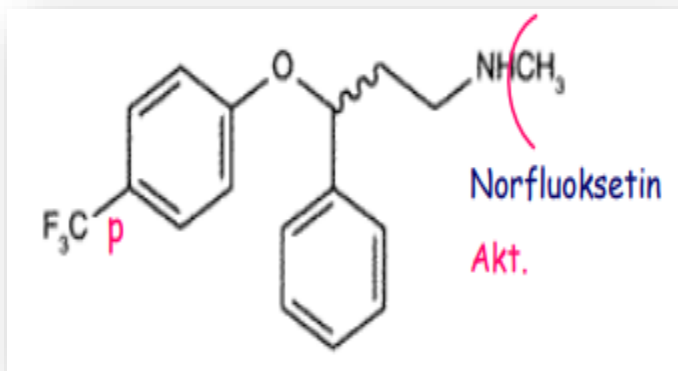


SELEKTIVNI INHIBITORI PREUZIMANJA SEROTONINA

- Najčešće korišćeni antidepresivi zbog dokazane bezbjednosti
- Nisu efikasniji u odnosu na TCA ali, zbog izuzetno male kardiotoksičnosti, bezbjedniji su u slučajevima predoziranja
- U terapijskim dozama su bez holinergičkih neželjenih efekata, sedacije i hipotenzije, izazivaju nauzeju (uz obrok)
- Dovode do smanjenja apetita i do redukcije tjelesne mase, serotoniniski sindrom
- Dobra apsorpcija posle oralne primjene
- Obimni metabolizam pod dejstvom CYP izoformi (aktivni N-demetilovani metaboliti)



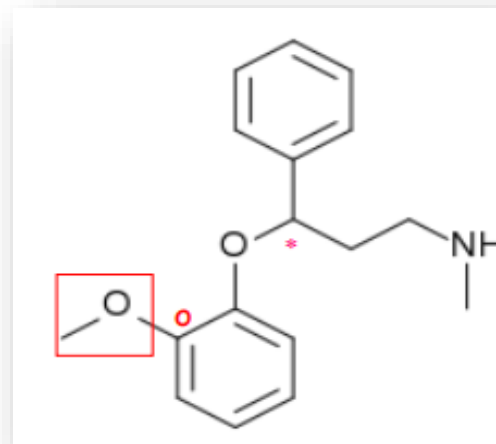
N demetilacija



Fluoksetin

- Racemat
- Hidroklorid i oksalat
- Uvodenjem elektronegativnih grupa u orto položaj fenoksi radikala potencira se selektivnost prema inhibiciji preuzimanja noradrenalina (nizoksetin)

Nizoksetin





Opsesivno-kompulzivni poremećaj kod dece

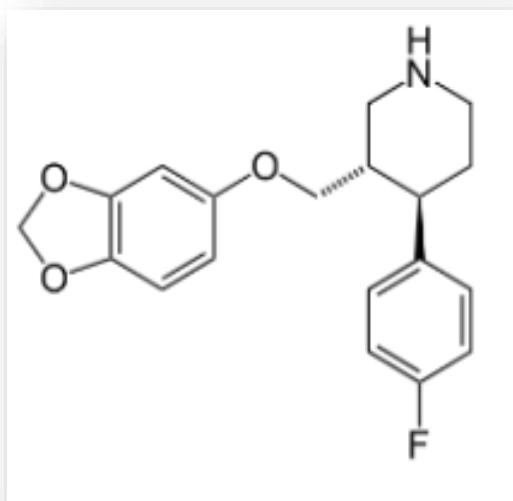
Maleat



Depresivni poremećaj, opsesivno-kompulzivni,
panika, posttraumatski stres.....



Paroksetin

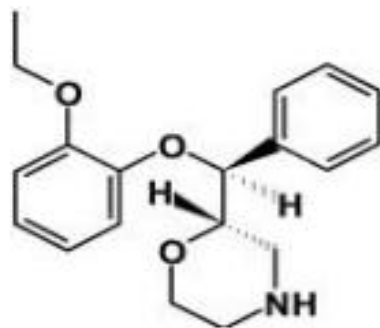


Povećan rizik od suicida, porast telesne mase

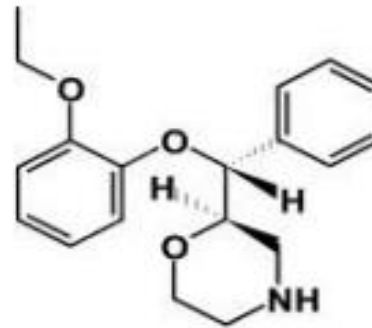
Metilovanje azota, promjena konformacije
(prevodjenje u cis, uvođenje supstituenta u
ariloksi radikal smanjenje antipsihoticke
aktivnosti



SELEKTIVNI INHIBITORI PREUZIMANJA NORADRENALINA



S,S reboksetin



R,R reboksetin

Reboksetin (NORA) **SNRI**

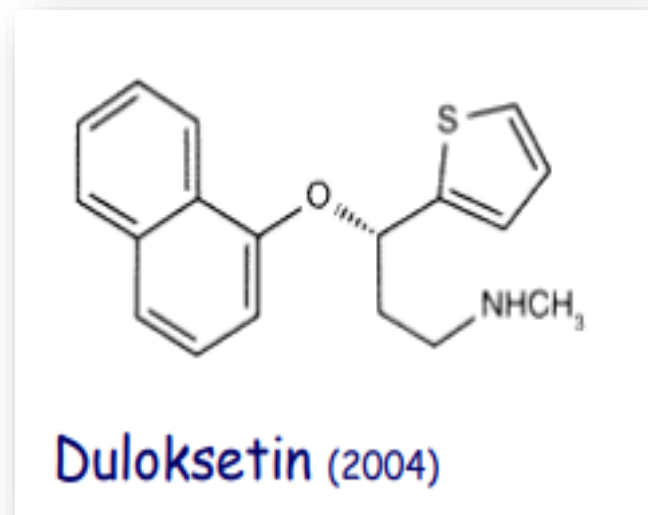
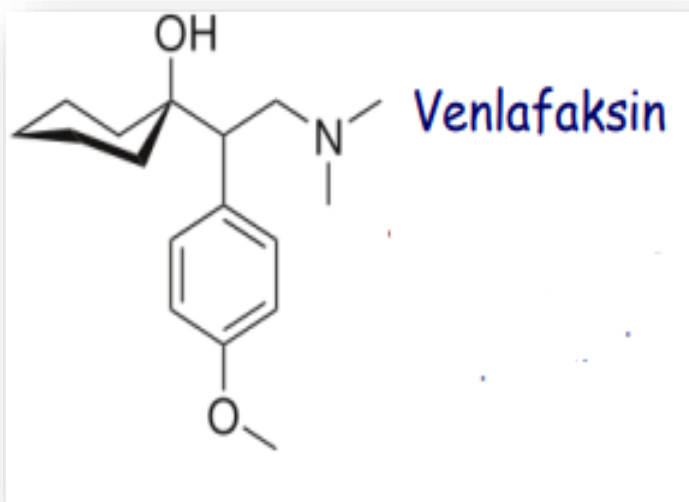
Racemska smješa R,R i S,S je aktivna

20 x selektivniji za transportere za NOR nego za Ser

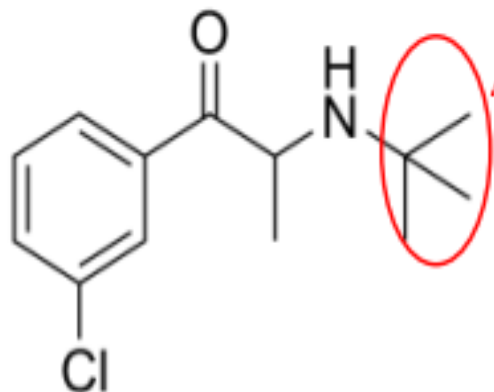
Ne ispoljava afinitet prema drugim monoamino receptorima,
može se kombinovati sa SSRI



SELEKTIVNI INHIBITORI PREUZIMANJA SEROTONINA I NORADRENALIN



SELEKTIVNI INHIBITORI PREUZIMANJA NORADRENALINA I DOPAMINA



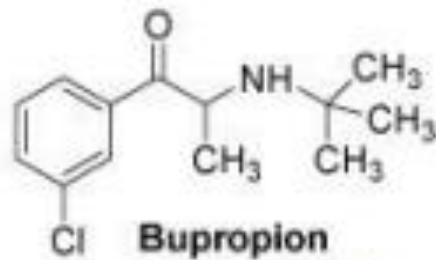
Bupropion

U terapiji se koristi u obliku racemske smješe soli hidrohlorida

Bupropion kao slab inhibitor transporta dopamina ima slabo izražene sedativne, holinergičke, hipotenzivne ili anorektične osobine

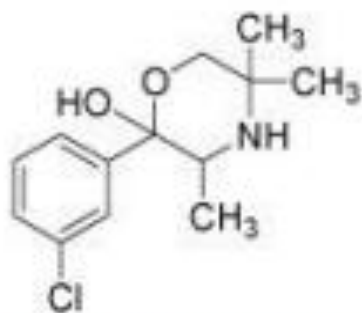
Bupropion ne treba davati zajedno sa MAO inhibitorima, levodopom ili agonistima dopaminergičkih receptora

Koristi se u odvikavanju od pušenja.

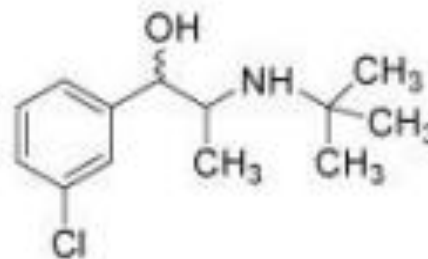


Oksidacija
CYP 2B6

Redukcija



Hidroksibupropion

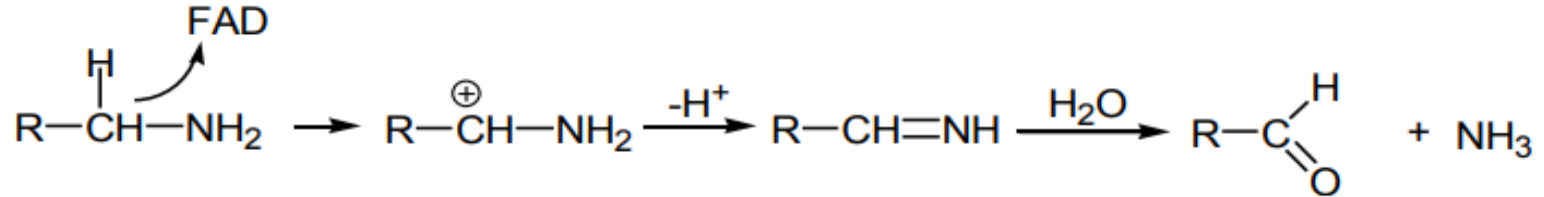


Treo/eritro hidrobupropion



INHIBITORI MONOAMINO OKSIDAZE (MAO INHIBITORI)

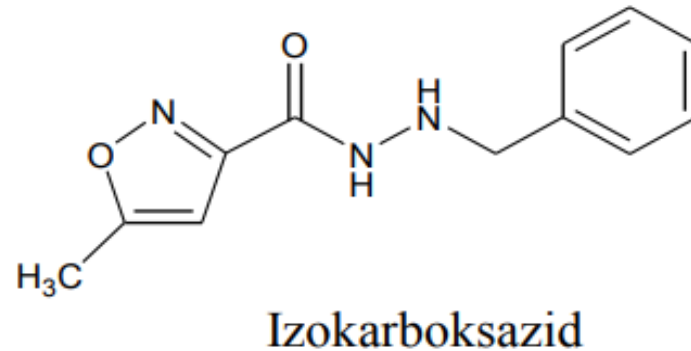
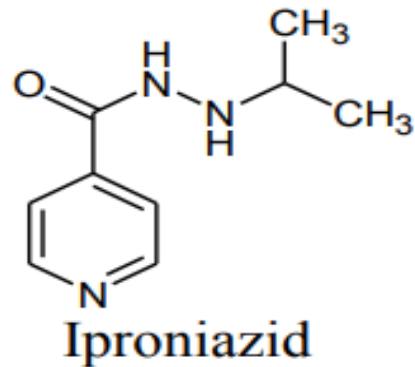
Biološka uloga monoamino oksidaze



- Katalizuje oksidativnu deaminaciju različitih monoamina
- Naročito lokalizovan u jetri, takođe prisutan u neuronima sa omotačem koji sadrži monoamine i gdje služi za regulisanje nivoa citoplazmatskih monoamino neurotransmitera
- Postoje dvije izoforme MAO enzima MAOA i MAOB
- MAOA dominantan u noradrenergičnim i dopaminskim neuronima
- MAOB u serotoninergičkim neuronima
- MAOA pokazuje veći afinitet za: noradrenalin, adrenalin i serotonin
- MAOB za tiramin, feniletilamin, feniletanolamin i benzilamin
- Oba enzima su uključena u metabolizam dopamina i triptamina



IREVERZIBILNI I NESELEKTIVNI INHIBITORI MAO ENZIMA



Hepatotoksičnost potiče od metaboličkih proizvoda koji nastaju iz derivata hidrazina (nastanak slobodnih radikala)

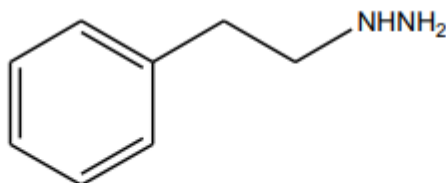
Kardiotoksičnost je posledica nagomilavanja biogenih amina egzogenog porijekla u sistemske cirkulaciji

Lijek-hrana interakcije sa namirnicama, bogatim tiraminom (fermentisani sirevi, pivo, vino i druge namirnice)

Interakcije sa drugim lijekovima: petidin, levodopa, amfetamin, efedrin, triciklični antidepresivi i inhibitori preuzimanja serotonina



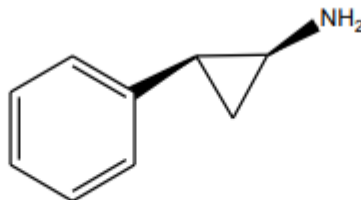
Fenelzin



2-feniletihidrazin

MAO_A/MAO_B

Tranilcipromin



trans(±)-2-fenilciklopropilamin

MAO_A/MAO_B

Strukturni uslov za inhibitornu aktivnost je prisustvo primarne i sekundarne amino grupe, kao i hidrofobni aromatični ciklus na rastojanju od 4,5 do 5 Å u odnosu na bazni centar

Tranilcipromin-uvođenje supstituenta u položaj C1 i C2 ciklopropana dovodi po pojave stereizomerije

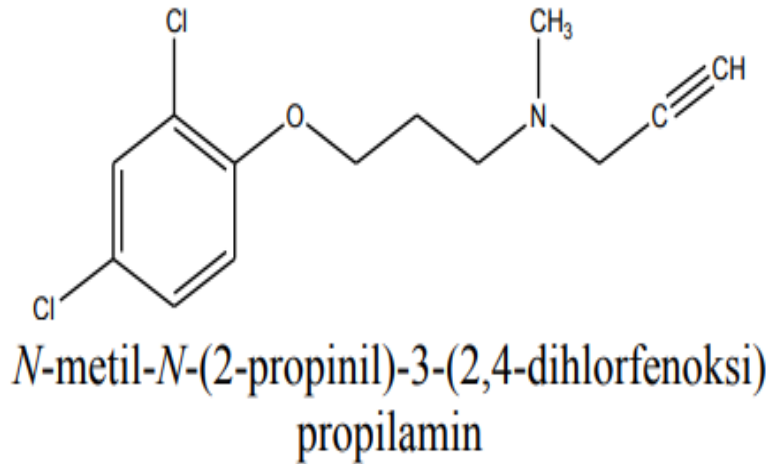
Trans-izomer je aktivan kao inhibitor, dok cis izomer je neaktivan



IREVERZIBILNI I SELEKTIVNI INHIBITORI MAO ENZIMA

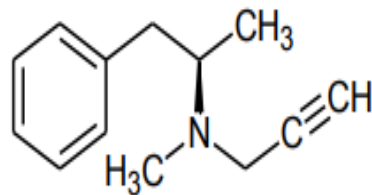
U većim dozama, stepen selektivnosti opada

Hlorogilin



MAO_A

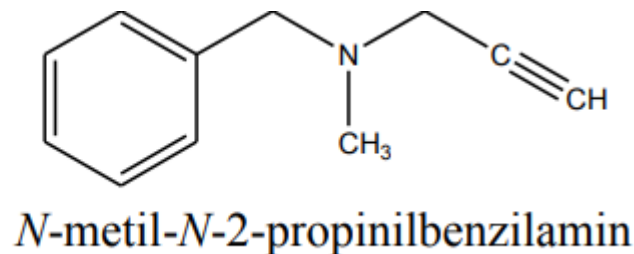
Selegilin

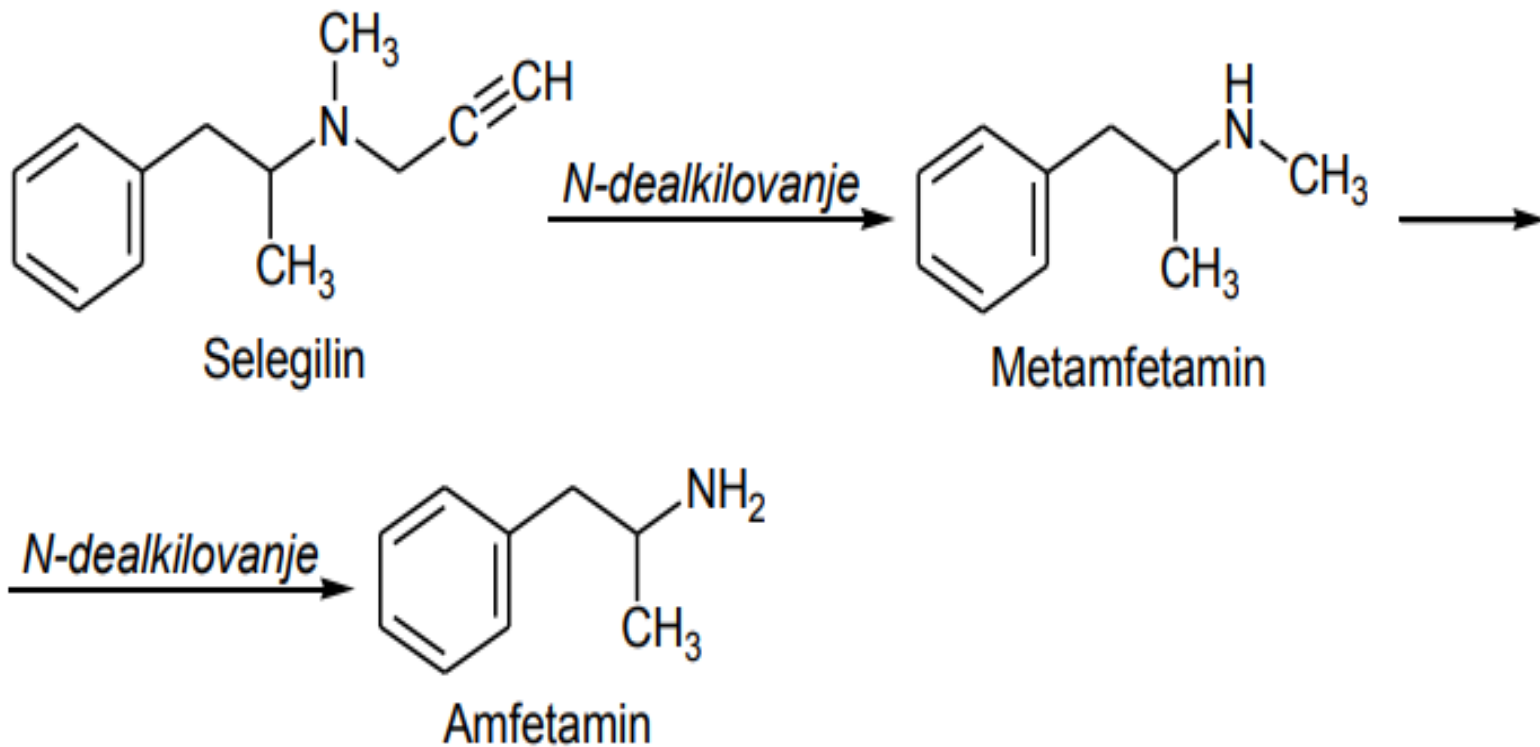


Hidrohlid, fotosenzitivan

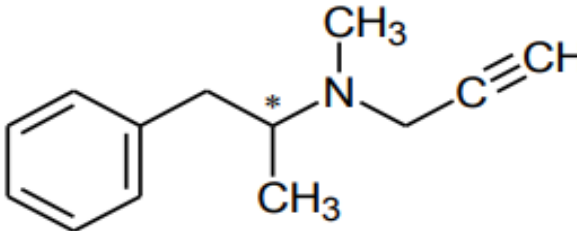
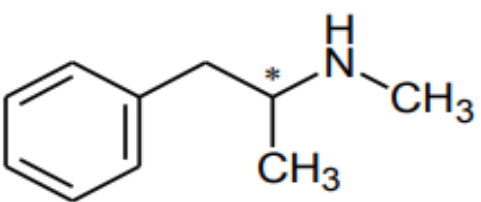
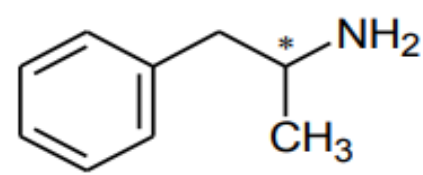
MAO_B

Pargilin





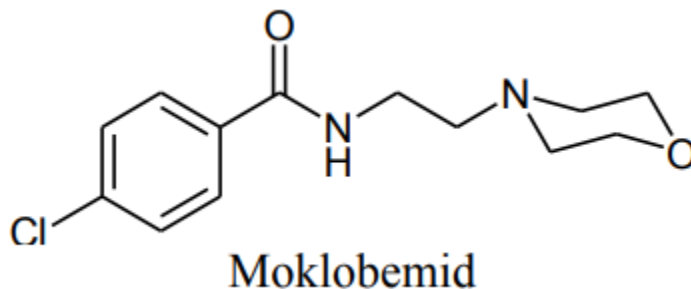
Struktura aktivnih metabolita selegilina i odnos aktivnosti stereoizomera

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

Amfetaminski metaboliti selegilina primarno odgovorni za insomniju
 Selegilin ne dovodi do neželjene interakcije sa tiraminom
 Ne ispoljava hepatotoksičnost, a hipotenzivni efekat je značajno izražen



REVERZIBILNI I SELEKTIVNI INHIBITORI MAOA ENZIMA

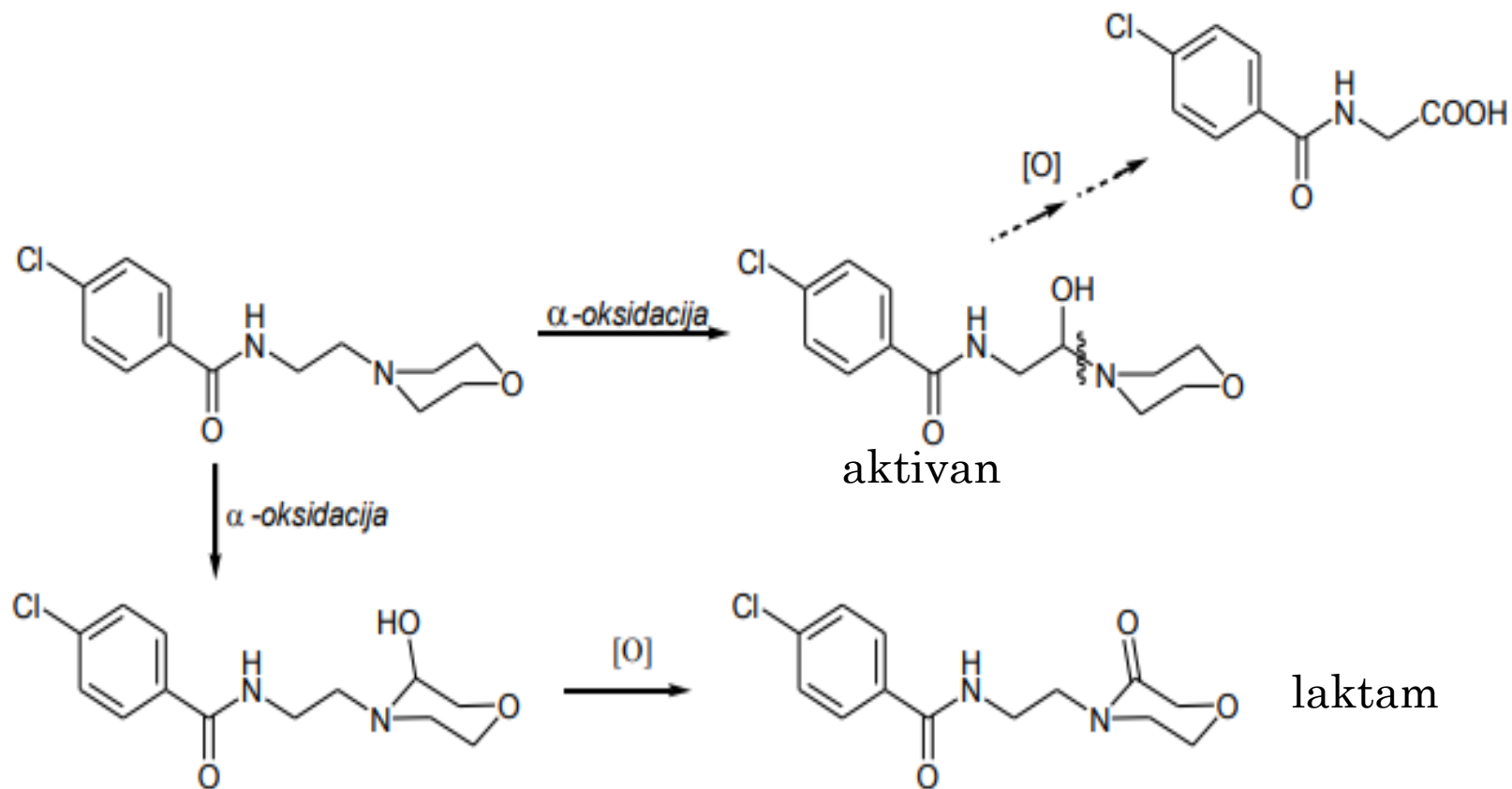


Djeluje inhibitory samo na jednu izoformu odnosno MAOA, dok periferni MAOB enzim jetre ostaje u aktivnom obliku, tako da ne dolazi do interakcije lijek-hrana

Elektronegativni hlor u p-položaju, može biti supstituisan nekim drugim halogenom kao što je fluor ili trifluormetil grupa

Kao reverzibilni inhibitor, moklobemid nema kumulativni efekat

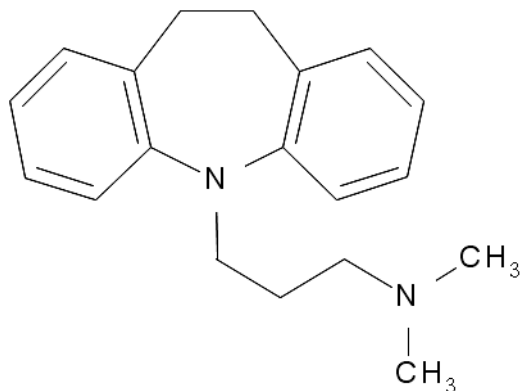




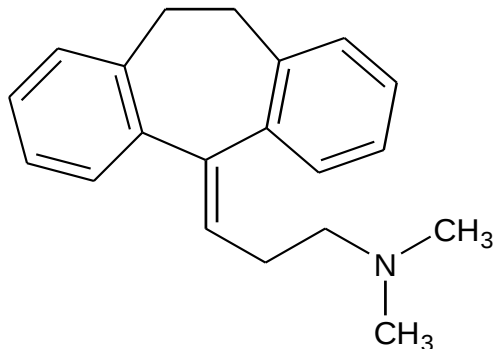
Biotransformacija moklobemida



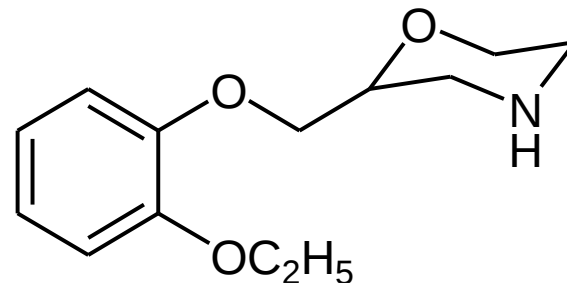
PITANJA ZA VEŽBANJE



A



B



C

Na slici A je prikazan imipramin. Ovo jedinjenje spada u triciklične antidepressive (hemijska klasifikacija). Jedinjenje A se koristi u obliku hidrohlorida

Napisati metaboličke reakcije jedinjenja B. Koji metaboliti su aktivni?
N-demetil i N-oksid

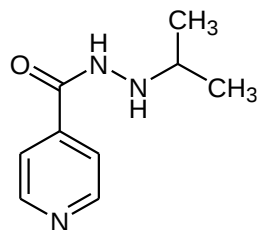
Jedinjenje C se koristi kao antidepresiv (farmakoterapijska klasifikacija)

Napisati nomenklaturu jedinjenja C

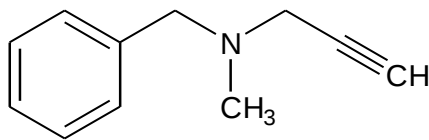
2-(2-etoksifenoksimetil)tetrahidro-1,4-oksazin



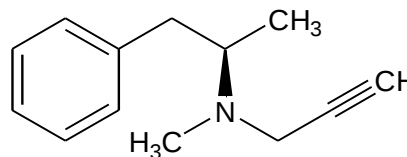
PITANJA ZA VEŽBANJE



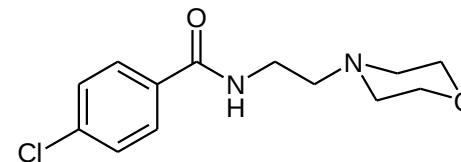
A



B



C



D

Prikazana jedinjenja su inhibitori MAO

Jedinjenja A, B, C su ireverzibilni, a jedinjenje D je reverzibilni inhibitori navedenog enzima. Selektivni inhibitori su C, D

Napisati nomenklaturu jedinjenja C

N, α -dimetil-N-2-propinilfenetilamin

U metabolizmu jedinjenja C nastaju Amfetamin, metamfetamin i norselegilin

Hvala na paznji