

## **Trendovi u dizajniranju antidepresiva i anksiolitika**

**Zorica Vujić, Milkica Crevar**

Institut za farmaceutsku hemiju i analitiku lekova, Farmaceutski fakultet,  
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

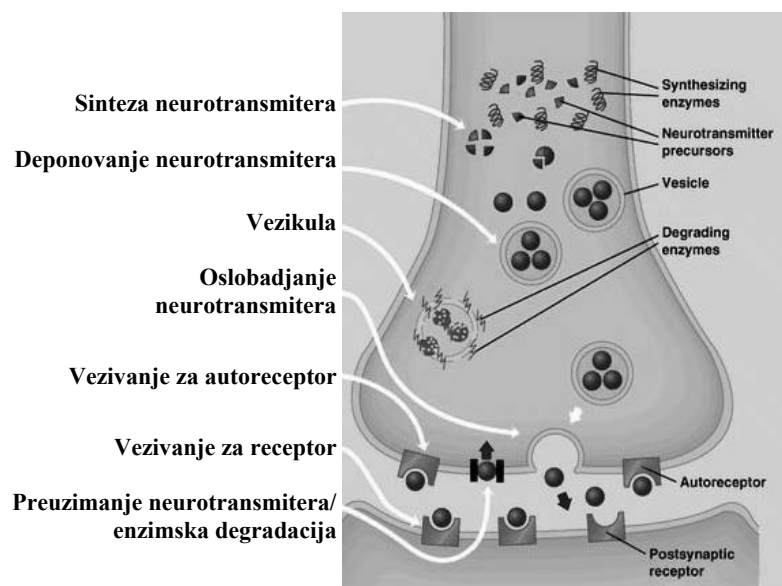
### **Antidepresivi**

Pojam depresije se najčešće odnosi na depresiju (poremećaj) raspoloženja koja može biti prolaznog karaktera iako se najčešće manifestuje kao hronična bolest. Prema proceni Svetske Zdravstvene Organizacije poremećaji raspoloženja su četvrti uzrok morbiditeta i smrtnosti sa tendencijom da do 2020. godine zauzmu neslavno drugo mesto. Depresivni poremećaj je jedan od najčešćih u psihijatriji, ali i česta bolest celokupne „zdrave” populacije. Svake godine u svetu oboli oko 100 miliona ljudi, u razvijenim zemljama od depresije boluje više od 3% muškaraca i čak 10% žena. Ono što ovu bolest čini izrazito teškom je podatak da će u proseku 15% ljudi koji boluju od depresije izvršiti samoubistvo. Depresivno raspoloženje je najčešće praćeno emocionalnim poremećajima (nedostatak samopouzdanja, pesimizam, osećaj krivice), biološkim simptomima (poremećaj sna, gubitak apetita), povećanim rizikom od samoubistva a često i drugim psihičkim poremećajima kao što je anksioznost. Do 1950 godine, osim elektrokonvulzivne terapije, nisu postojali lekovi za lečenje depresije. Prvi antidepresivi-inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) i triciklični (TCA) otkriveni su slučajno, prilikom ispitivanja dejstva lekova za lečenje drugih bolesti. Iproniazid, MAOI, primarno je sintetisan kao antituberkulotik ali je uočeno da dovodi do poboljšanja raspoloženja a kasnije kliničke studije su i potvrdile da se može koristiti za lečenje većine depresija. Prvi triciklični antidepresiv, imipramin, sintetisan je kao potencijalni lek za tretman šizofrenije. Do danas su sintetisane tri generacije lekova a svetska prodaja antidepresiva je premašila cifru od 10 biliona dolara godišnje čime su

ovi lekovi postali jedni od najčešće prepisivanih lekova i najvažnija grupa psihofarmaceutika.

### ***Teorija depresije***

U procesu prenošenja nervnog impulsa monoamini se oslobađaju iz depoa i vezuju za receptore na postsinaptičkom neuronu (Slika 1). Iz ekstracelularnog prostora noradrenalin i serotonin se uklanjaju transporterima (poznati kao mesta preuzimanja) koji se nalaze na membrani presinaptičkog neurona ili delovanjem enzima monoaminooksidaze, koji je odgovoran za metabolizam monoamina. Svi poznati antidepressivi deluju na jedan od dva načina: inhibicijom preuzimanja monoamina ili inhibicijom enzima monoaminooksidaze čime se povećava ekstracelularna koncentracija važnih neurotransmitera u mozgu: serotonina (5-hidroksitriptamin, 5-HT), noradrenalina (NA) i dopamina (DA). Ova činjenica je poslužila za formulisanje *monoaminske hipoteze depresije* po kojoj je depresija posledica deficita serotonina i noradrenalina na funkcionalno važnim receptorima u mozgu.



**Slika 1. Prenos signala između dve nervne ćelije**

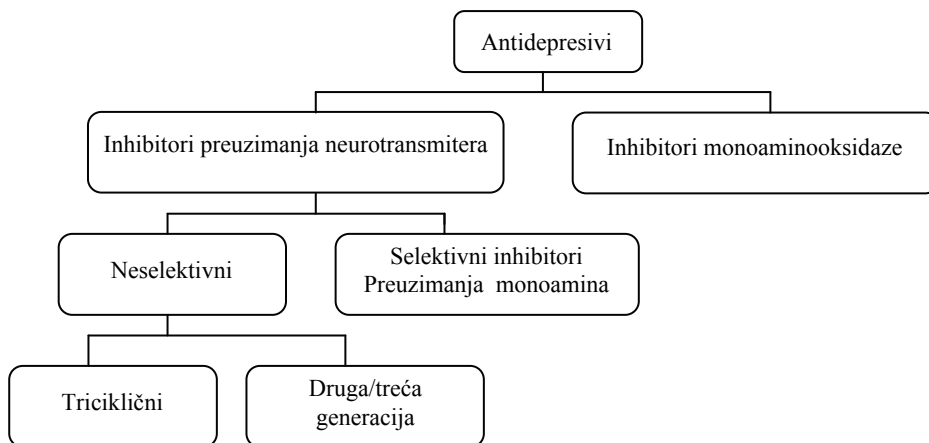
Monoaminska hipoteza je usmerila farmaceutsku industriju u pravcu ispitivanja metabolizma monoamina. Imipramin, koji inhibira preuzimanje i serotonina i noradrenalina, zamenjen je jedinjenjima koja selektivno inhibiraju preuzimanje samo jednog neurotransmitera, dok je iproniazid (MAOI) zamenjen selektivnim inhibitorima MAO.

Monoaminska hipoteza nije mogla da objasni sve efekte antidepresiva kao ni molekularne mehanizme u mozgu koji se pokreću antidepresivima. Činjenica da se koncentracija neurotransmitera povećava ubrzo nakon uzimanja leka ali da je potrebno nekoliko nedelja kontinuirane medikacije da bi se postigla puna efikasnost dovela je do zaključka da ovi lekovi možda modifikuju ekspresiju gena u mozgu, uključujući promene u ekspresiji  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergičkih receptora i da je zbog ovih promena biohemijskog stanja neophodno više vremena. Kao rezultat ovih istraživanja monoaminska hipoteza je modifikovana u tzv. *hemijsku ili molekularnu hipotezu* depresije. Međutim, iako hemijski neurotransmiteri imaju ključnu ulogu u prenošenju informacije između neurona, pretpostavlja se da se ta informacija ne čuva u »hemijskom« obliku i da značajnu ulogu ima povezivanje i interakcija neurona (*mrežna hipoteza*). Ovu hipotezu je teško dokazati, pre svega zbog nepostojanja relevantnog i prihvaćenog *in vitro* modela, dok je metoda direktnog merenja promena u neuronskoj mreži razvijena poslednjih nekoliko godina i na početku je primene u neurofarmakološkim istraživanjima.

### ***Podela antidepresiva***

Antidepresivi koji deluju stimulatивно na CNS inhibiraju aktivni transport, preuzimanje ili metabolizam navedenih neurotransmitera u sinapsama. Antidepresivno dejstvo može biti izazvano i direktnim stimulativnim delovanjem na postsinaptičke receptore biogenih amina. Prvu generaciju antidepresiva činila su jedinjenja nastala malim hemijskim promenama u strukturi imipramina i iproniazida i pokazivala su neželjene efekte prototipa iz koga su nastala. Druga generacija antidepresiva sintetisana je sa ciljem da se poboljša efikasnost lekova a smanji toksičnost. Ova grupa lekova ima netipičnu hemijsku strukturu i veću selektivnost u farmakološkom delovanju. Treća generacija antidepresiva ima za cilj dobijanje lekova koji će pokazati brzi terapeutski efekat.

Podela antidepresivnih lekova prema mehanizmu delovanja prikazana je na Slici 2.



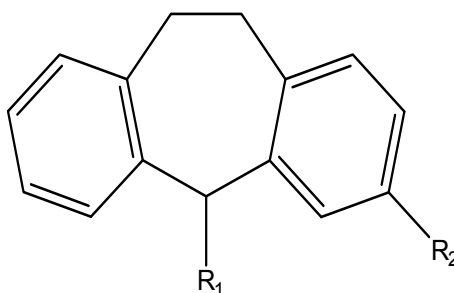
**Slika 2. Podela antidepresivnih lekova**

### ***Inhibitori preuzimanja neurotransmitera***

Lekovi koji blokiraju transport neurotransmitera mogu se podeliti na neselektivne inhibitore preuzimanja dopamina i noradrenalina (npr. triciklični antidepresivi), selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja (*reuptake*) serotonina, kao i novije noradrenalin-selektivne inhibitore transporta (NASIT). U novije vreme je ustanovljeno da selektivnost nije apsolutna, već da neki lekovi, ranije svrstani u grupu selektivnih serotonskih lekova, inhibiraju delimično i transport noradrenalina i obrnuto.

#### *Triciklični antidepresivi*

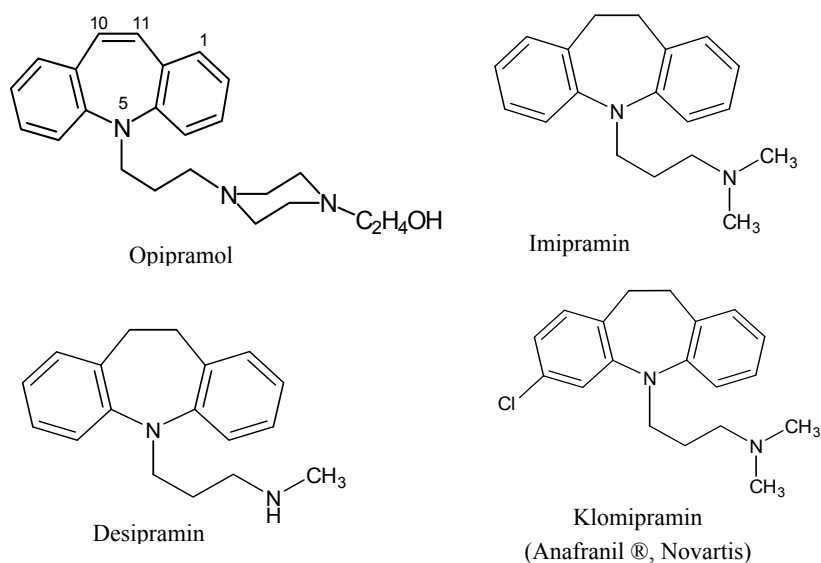
Od 1960. do 1980. godine triciklični antidepresivi su bili lekovi izbora za lečenje depresije. Opšta struktura ove grupe jedinjenja data je na Slici 3.



**Slika 3. Opšta formula tricikličnih antidepresiva**

Veza između hemijske strukture i delovanja tricikličnih antidepresiva predmet je istraživanja preko 40 godina. Strukturno, triciklični antidepresivi (stimulansi CNS) su slični tricikličnim antipsihoticima (deluju depresivno na CNS). Ovaj paradoks (sličnost u strukturi i istovremeno razlika u delovanju) može se delimično objasniti geometrijom tricikličnog sistema, tj. odsustvom koplanarnosti tricikličnih antidepresiva, za razliku od antipsihotika. R<sub>1</sub> najčešće čini alifatična amino grupa u obliku tercijarnog ili sekundarnog amina (može biti i deo hidriranog heterociklusa) koja je udaljena 3 C atoma od cikličnog sistema. Tercijarni amini su manje selektivni (istovremeno inhibiraju preuzimanje serotonina i noradrenalina), dok su sekundarni amini aktivniji i selektivniji (dominantno inhibiraju transport (*R*)-noradrenalina). Prevođenje azota u kvaternernu amonijumovu so praćeno je gubitkom aktivnosti. Prisustvo halogena nije uslov za antidepresivno dejstvo, halogenovani analozi imaju izraženiju antipsihotičku aktivnost. Podela tricikličnih antidepresiva izvršena je prema hemijskoj strukturi kondenzovanih ciklusa.

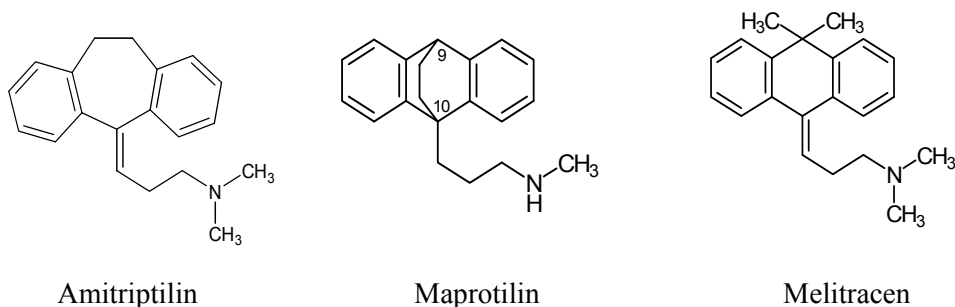
#### A. Derivati dibenzo[*b,f*]azepina



Slika 4. Derivati dibenzo[*b,f*]azepina

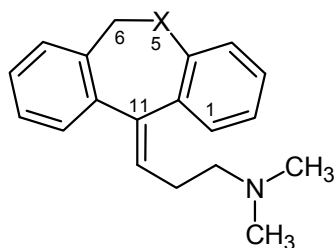
## B. Derivati dibenzocikloheptena

U ovoj grupi se nalazi najveći broj danas korišćenih tricikličnih antidepresiva (Slika 5). Osnovni uslov za dejstvo je da centralni ciklus nema strukturne i elektronske mogućnosti da postane aromatičan. Najvažniji su: amitriptilin (metaboliše se u aktivni metabolit nortriptilin, selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina), maprotilin (primer strukture gde je potencijalna planarnost tricikličnog sistema sprečena uvođenjem 9,10-etanskog mosta, pošto je sekundarni amin selektivnije inhibira transport noradrenalina), melitracen (planarnost centralnog ciklusa je onemogućena uvođenjem 2 metil grupe u položaj C10).



Slika 5. Derivati dibenzocikloheptena

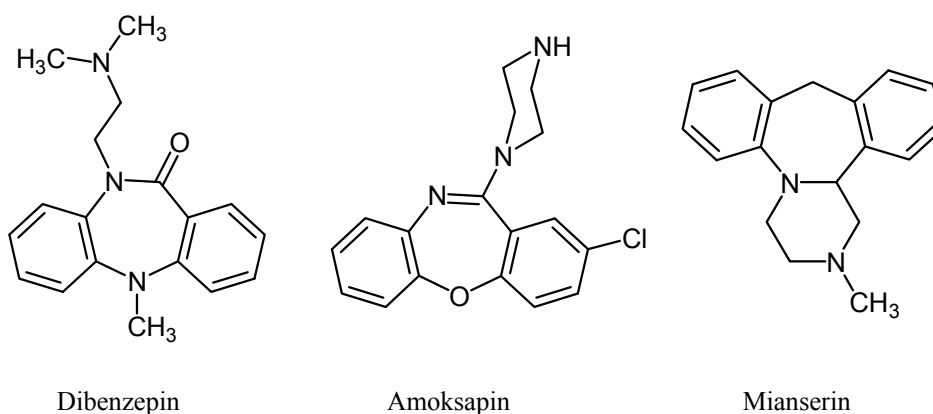
## C. Triciklični derivati sa kiseonikom i sumporom kao heteroatomom



X=O Doksepin

X=S Dotiepin

**D. Triciklični i tetraciklični antidepresivi sa dva heteroatoma**



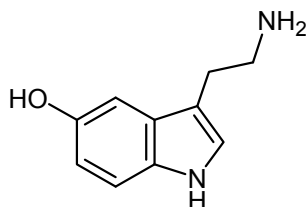
**Slika 6. Triciklični i tetraciklični antidepresivi sa dva heteroatoma**

Iako efikasni, triciklični antidepresivi dovode do neželjenih sporednih efekata koji proizilaze iz njihove nespecifičnosti, tj. sposobnosti da antagonizuju različite monoamino receptore. Neki od tricikličnih antidepresiva se vezuju za holinergičke muskarinske receptore (uglavnom  $M_1$ ) što prouzrokuje antiholinergičke efekte (suva usta, zamagljen vid, retenciju urina i tahikardiju), histaminske  $H_1$  receptore (sedativni efekat). Kardiotoksičnost se javlja kao posledica blokade  $\alpha$ -adrenergičnih receptora i  $Na^+$  i  $Ca^{2+}$  kanala.

***Selektivni inhibitori preuzimanja monoamina***

S obzirom na neželjene efekte koje su ispoljavali triciklični antidepresivi, sedamdesetih godina prošlog veka započeta su intenzivna istraživanja sa ciljem dizajniranja lekova koji pokazuju selektivnije delovanje prema određenom neurotransmiteru. Ovi lekovi pokazuju veću selektivnost prema inhibiciji preuzimanja i transporta serotonina, dopamina i noradrenalina iz neuronskih sinapsi CNS-a. Imaju mali direktan uticaj na nivo drugih neurotransmitera i manje izražene neželjene efekte u poređenju sa tricikličnim antidepresivima. Međutim, kod ovih lekova je potrebno da prođe izvesno vreme od početka terapije pre nego što se pojave prvi relevantni klinički efekti. Strukturno, to su derivati aril i ariloksialkilamina koji sadrže azot udaljen od aromatične strukture ugljovodoničnim nizom od najviše 4 C atoma.

### *Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina*

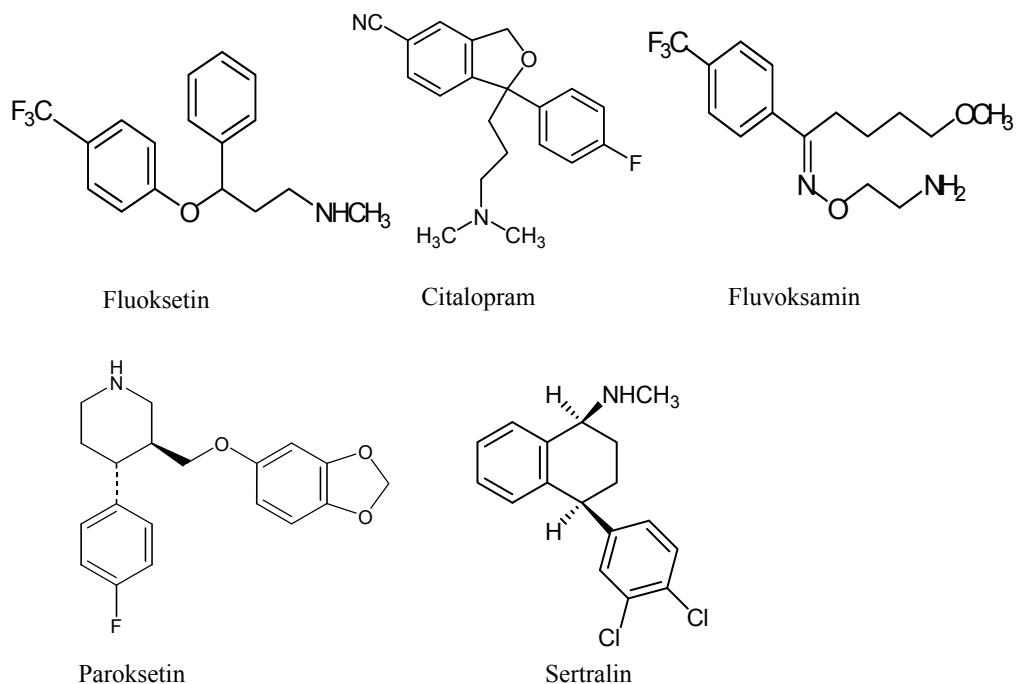


Serotonin

Serotonin je značajan neurotransmiter i neuromodulator u CNS koji ima regulatornu ulogu u mnogim neurofiziološkim procesima kao što su: agresivnost, anksioznost, depresija, glavobolja (migrena), Alchajmerova bolest, šizofrenija, panika, anoreksija, bulimija itd. Serotonin svoju aktivnost ostvaruje preko serotoninskih receptora koji se u literaturi označavaju kao 5-HT receptori. Utvrđeno je postojanje sedam tipova serotoninskih (5-HT) receptora, koji se označavaju kao 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, do 5-HT<sub>7</sub> od kojih svaki ima brojne podtipove (npr. 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>), kao i da agonisti 5-HT<sub>1A</sub> i antagonisti 5-HT<sub>2</sub> receptora pokazuju antidepresivno dejstvo.

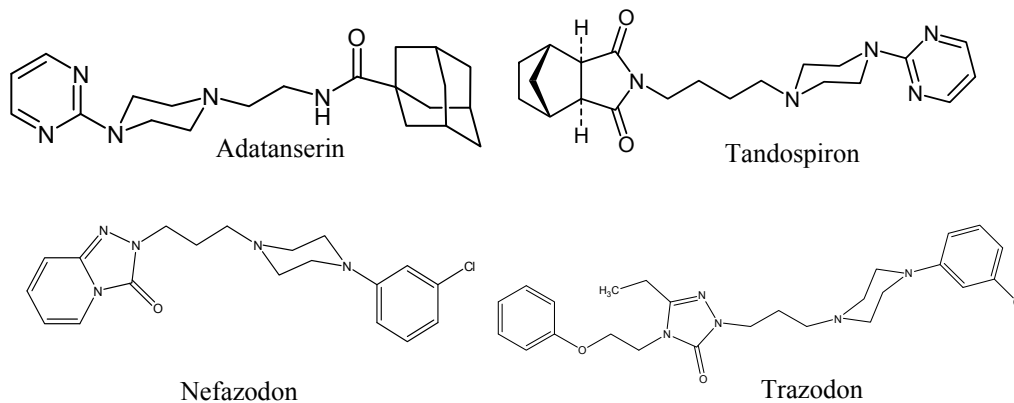
Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, citalopram) su danas najviše korišćeni antidepresivi (Slika 7). Ovi lekovi povećavaju nivo ekstracelularnog serotonina inhibiranjem njegovog preuzimanja u presinaptičku ćeliju. Za razliku od tricikličnih antidepresiva, u terapijskim dozama su bez holinergičkih neželjenih efekata, ređe dovode do sedacije i hipotenzije, ali dovode do smanjenja apetita i do redukcije telesne mase. Serotoninski transporter, preko kojih se vrši preuzimanje serotonina, homologni su oko 50 % sa noradrenalinskim i dopaminskim transporterima, tako da inhibitori preuzimanja serotonina mogu biti više ili manje specifični u odnosu na noradrenalin.





**Slika 7. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina**

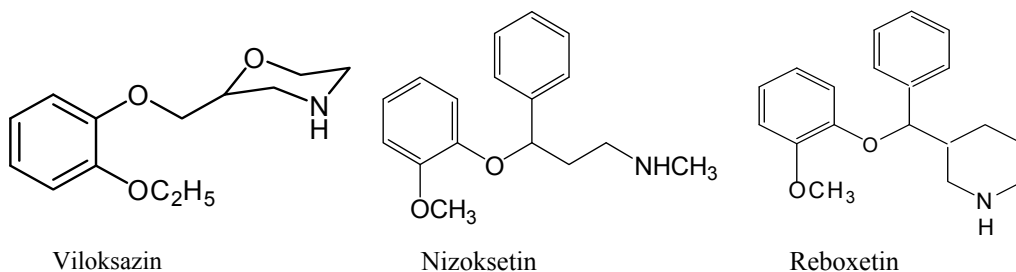
Poslednjih godina sintetisano je nekoliko selektivnih agonista i antagonista  $5\text{-HT}_{1A}$  i  $5\text{-HT}_2$  receptora. Noviji selektivni inhibitori preuzimanja serotonina su derivati arilpiperazina (Slika 8). U strukturi ovih jedinjenja uočava se lipofilni deo (arilpiperazin) koji je odvojen od hidrofilnog, terminalnog dela molekula ugljovodoničnim nizom koji sadrži od 2 do 4 C atoma. Hemijskim promenama u hidrofilnom i lipofilnom delu molekula dobijena su terapijski značajna jedinjenja koja imaju različit stepen selektivnosti prema pojedinim podtipovima receptora  $5\text{-HT}_{1A}$ . Predstavnici ove grupe jedinjenja su adatanserin, tandospiron, nefazodon, trazodon.



**Slika 8. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina - derivati arilpiperazina**

*Selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina*

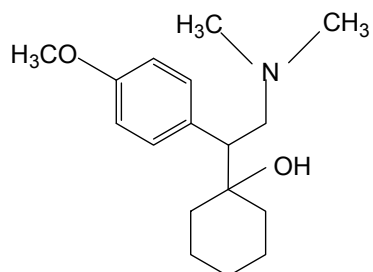
Selektivni inhibitori transporta noradrenalina (Slika 9) se kao antidepresivi malo razlikuju u terapijskoj primeni u odnosu na selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina. Utvrđeno je da inhibitori transporta noradrenalina deluju stimulatивно (pokazuju psihoanaleptičko dejstvo).



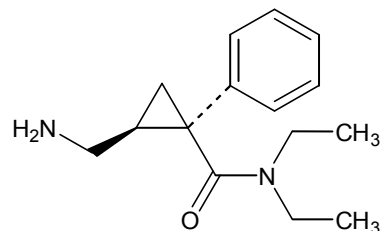
**Slika 9. Selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina**

*Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina*

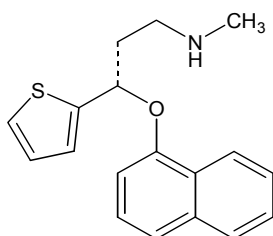
Prema mehanizmu delovanja ovi lekovi su slični TCA pošto inhibiraju preuzimanje i serotonina i noradrenalina. Strukturno se razlikuju od inhibitora preuzimanja serotonina i noradrenalina (Slika 10). Venlafaksin je derivat feniletilamina, dok milnacipran ima određene hemijske sličnosti sa inhibitorima MAO (tranilcipromin).



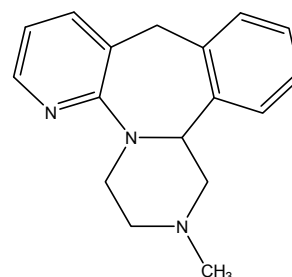
Venlafaksin



Milnacipran



Duloksetin

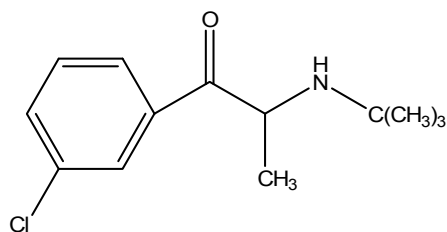


Mirtazapin

**Slika 10. Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina**

*Selektivni inhibitori preuzimanja dopamina i noradrenalina*

Predstavnik ove grupe lekova je bupropion. Mehanizam dejstva bupropiona nije u potpunosti razjašnjen, pretpostavlja se da ne deluje mehanizmom inhibicije ponovnog preuzimanja već povećava oslobađanje noradrenalina. Bupropion deluje i kao slab inhibitor transporta dopamina.



Bupropion

### ***Inhibitori monoamino oksidaze***

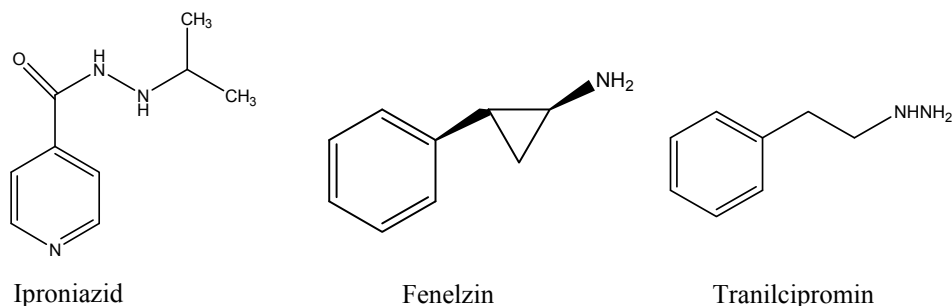
Monoamino oksidaza (MAO) je enzim koji se nalazi na spoljašnjoj membrani mitohondrija i katalizuje reakciju oksidativne deaminacije različitih amina. Postoji u obliku dve izoforme: MAO<sub>A</sub> i MAO<sub>B</sub>. Obe izoforme su prisutne u jetri i većini neurona mada se MAO<sub>A</sub> dominantno nalazi u noradrenergičkim i dopaminskim neuronima, a MAO<sub>B</sub> u serotoninergičkim. MAO<sub>A</sub> ima veći afinitet za noradrenalin, adrenalin i serotonin, a MAO<sub>B</sub> za tiramin, feniletilamin, feniletanolamin i benzilamin. Oba enzima metabolišu dopamin i triptamin.

Terapijski efekat inhibitora MAO enzima za razliku od TCA je brz, oni dovode do brzog povećanja koncentracije noradrenalina i serotonina u sinapsama i do efektivnije stimulacije postsinaptičkih receptora od strane neurotransmitera. Opasnost od uzimanja ovih lekova krije se u kombinovanom uzimanju MAO inhibitora i hrane koja u sebi sadrži tiramin (npr. sir) što može dovesti do hipertenzivne krize. Inhibitori MAO enzima, u zavisnosti od stepena selektivnosti prema izoenzimima, mogu se podeliti u nekoliko podgrupa.

#### *Ireverzibilni i neselektivni inhibitori MAO enzima*

Lekovi iz ove grupe hemijski pripadaju grupi hidrazida i ciklopropilamina (Slika 11). Imaju izražene neželjene efekte: hepatotoksičnost, koja potiče od metaboličkih proizvoda koji nastaju iz derivata hidrazina i kardiotoksičnost (inhibicijom MAO enzima u jetri inhibira se metabolizam biogenih amina i povećava njihova koncentracija u sistemskej cirkulaciji). Prvi lek iz ove grupe, iproniazid, nastao je strukturnim promenama antituberkulotika izoniazida. Zbog hepatotoksičnosti iproniazid se danas ne koristi u terapiji.

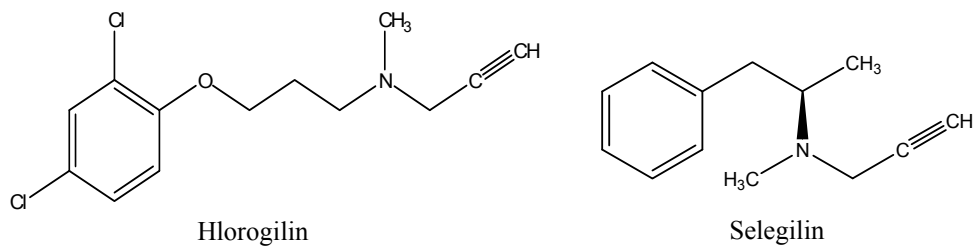
Pošto su po svom delovanju ireverzibilni (mehanizam ireverzibilnog vezivanja sa aktivnim centrom MAO enzima dovoljno je proučen) aktivnost MAO<sub>A</sub> i MAO<sub>B</sub> enzima ne može biti obnovljena dok se ne sintetišu nove količine enzima. Predstavnici ove grupe su fenelzin (primarni i sekundarni amini su inhibitori enzima, dok se tercijarni amini reakcijom *N*-dealkilacije prevode u aktivne metabolite) i tranilcipromin.



**Slika 11. Ireverzibilni i neselektivni inhibitori MAO enzima**

*Ireverzibilni i selektivni inhibitori MAO enzima*

Cilj sinteze ove grupe lekova bio je da se poveća selektivnost ka MAO<sub>A</sub> izoformi koja više deluje na serotonin dok se MAO<sub>B</sub> selektivnije vezuje za noradrenalin. Strukturne modifikacije su započete promenama u molekuli tranilcipromina uvođenjem heteroatoma na određenom rastojanju od baznog centra, kao i uvođenjem supstituenata u aromatičan heterociklus (Slika 12). Predstavnici ove grupe lekova su hlorogilin (selektivniji prema MAO<sub>A</sub> izoenzimu, u većim dozama stepen selektivnosti opada) i selegilin (lipofilniji, aktivniji kao MAO<sub>B</sub> inhibitor).

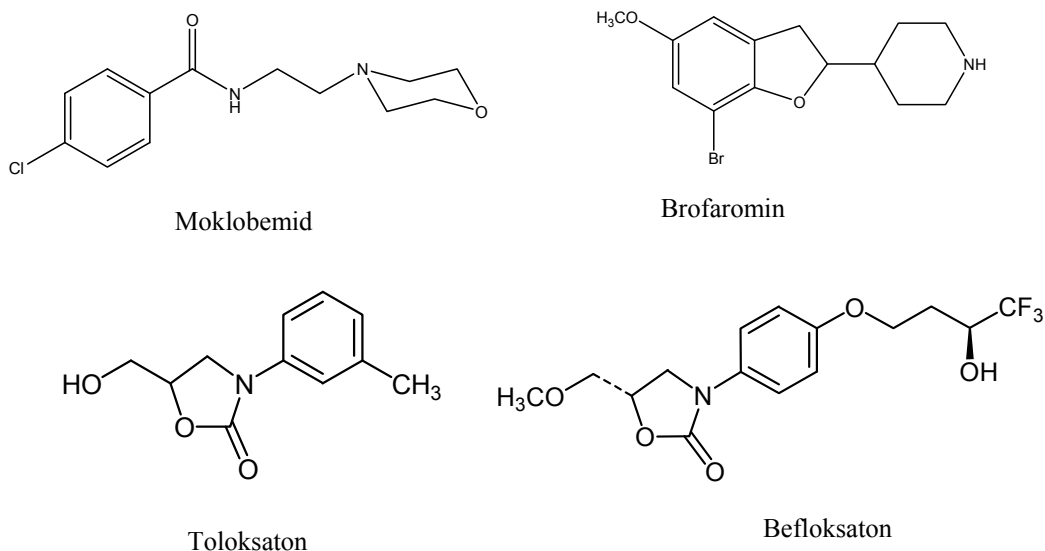


**Slika 12. Ireverzibilni i selektivni inhibitori MAO enzima**

*Reverzibilni i selektivni inhibitori MAO<sub>A</sub> enzima*

Lekovi ove grupe primarno inhibiraju MAO<sub>A</sub> izoformu, ne deluju na MAO<sub>B</sub> u jetri čime je izbegnuta interakcija lek-hrana. Selektivni inhibitori MAO<sub>B</sub> izoenzima koriste se u lečenju Alchajmerove i Parkinsonove bolesti i šizofrenije. Prednost ovih lekova je i u tome što deluju reverzibilno pa su

neželjeni efekti mnogo manje izraženi. Predstavnik ove grupe lekova je moklobemid dok se u različitim fazama kliničkih ispitivanja nalaze brofaromin i toloksaton (Slika 13).



Slika 13. Reverzibilni i selektivni inhibitori MAO<sub>A</sub> enzima

## Zaključak

Iako moderni antidepresivi imaju manje neželjenih efekata i toksičnost u odnosu na prvu generaciju tricikličnih antidepresiva i inhibitora monoamino oksidaze njihova efikasnost nije značajno poboljšana u odnosu na stare lekove. Na žalost, tehnologija otkrića novih lekova kombinatornom sintezom i *throughput screeningom* zasniva se na jednostavnim *in vitro* određivanjima i značajno je otežana nepostojanjem odgovarajućeg pretkliničkog modela depresije. Činjenica da kod svih lekova postoji tzv. kašnjenje terapijskog odgovora i da postoje pacijenti na koje ne deluje terapija, navodi na pretpostavku da u etiologiji depresije postoje komplikovaniji mehanizmi od jednostavnog deficita transmitera. Buduće istraživanje treba da bude usmereno ka rasvetljavanju tačnog mehanizma depresije i otkrivanju novih mesta delovanja treće generacije antidepresiva.

## Anksiolitici

Anksioznost je psihičko stanje gde percepcija realnosti nije poremećena (kao u slučaju psihoza). Anksioznost se definiše kao emocionalni poremećaj

koji karakteriše zabrinutost, osećaj straha i nelagodnosti, uznemirenost i nesanicu. Ovaj psihički poremećaj često je praćen i vegetativnim promenama kao što su tahikardija, znojenje i tremor. Simptome anksioznosti ne treba dovoditi u vezu sa egzogenim faktorima (npr. kofein) ili medicinskim stanjem (hipertireoidizam). Tretiranje ovakvih poremećaja podrazumeva pre svega psihološki pristup ali i terapiju lekovima. Anksiolitici (antianksiozni lekovi, trankilizeri) smanjuju psihičku napetost, ublažavaju posledice straha, dovode do sedacije i sna, deluju i kao centralni miorelaksansi i antihipertenzivi.

Patofiziologija anksioznosti uključuje različite neurotransmitere, neuromodule (npr. adenzin) i neuropeptide (holecistokinin, kortikotropin oslobađajući faktor). Istraživanja su potvrdila značaj  $\gamma$ -aminobuterne kiseline (GABA), noradrenalina i serotonina i njihove funkcionalne međuzavisnosti.

Kroz istoriju ljudske vrste za lečenje anksioznosti korišćeni su različiti agensi. Jedan od najstarijih je svakako alkohol, koji je služio kao anksiolitik hiljadama godina unazad pa sve do današnjih dana. U prošlom veku u terapiju su uvedena brojna jedinjenja kao što su hloralhidrat, bromidi, barbiturati i druga.

Barbiturati se danas ne koriste kao anksiolitici, njihova upotreba je ograničena na anesteziju i lečenje epilepsije. U umerenim količinama ovi lekovi dovode do stanja koje liči na intoksikaciju alkoholom (usporen govor, gubitak koordinacije pokreta, poremećeno rasuđivanje). U odnosu na druge anksiolitike (benzodiazepine), barbiturati imaju izraženije depresivno dejstvo na CNS, manju terapijsku širinu i veći broj neželjenih efekata. U zavisnosti od doze, učestalosti i dužine primene, može se brzo razviti tolerancija, fizička i psihička zavisnost na barbiturate čime razlika između efikasne i letalne doze postaje sve manja.

U terapiji anksioznosti danas se koristi veliki broj lekova različitog mehanizma delovanja: triciklični antidepressivi (imipramin), inhibitori monoaminoxidaze (fenelzin), selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (paroksetin, fluvoksamin, fluoksetin), benzodiazepini...

### ***Benzodiazepini***

Najznačajniji anksiolitici, hemijski posmatrano, jesu derivati 1,3 - dihidrobenzo[*f*][1,4]-diazepina (benzodiazepini).

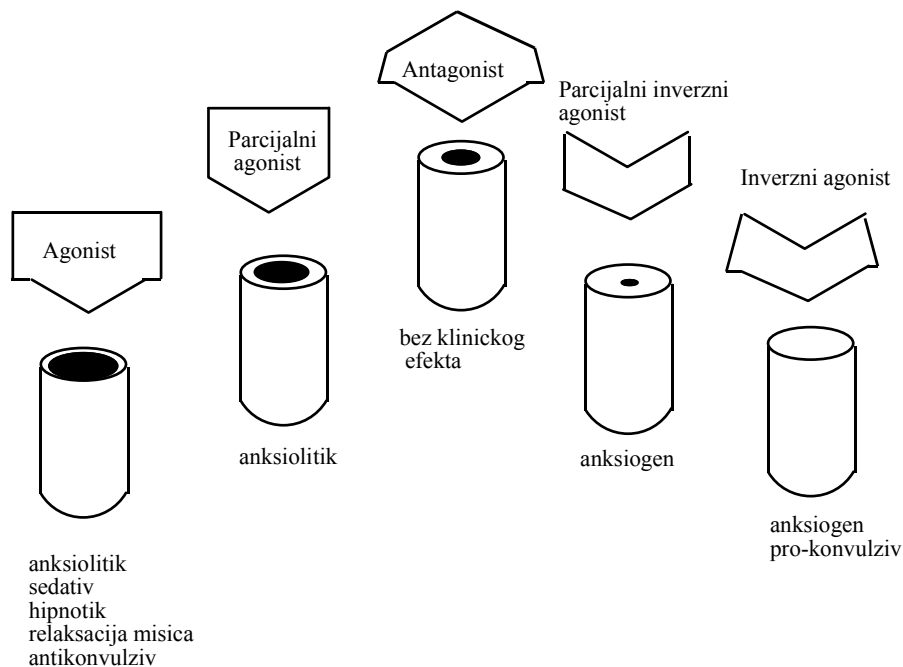
Prvi lek iz ove grupe je hlordiazepoksid (librium), sintetisan 1958. godine, a u kliničku praksu uveden dve godine kasnije. Godine 1963. sintetisan je diazepam, najviše propisivan lek na svetu. Nakon toga, sintetisan je veliki broj strukturno sličnih jedinjenja. Danas ih je oko 40 na svetskom tržištu.

Benzodiazepini ostvaruju aktivnost vezivanjem za benzodiazepinske receptore (BzR) koji ulaze u sastav inhibitornog GABA receptorskog kompleksa. GABA ( $\gamma$ -aminobuterna kiselina) je inhibitorni neurotransmiter prisutan u 30 % svih sinapsi CNS. Mnogi značajni neurotransmiteri su pod inhibitornim uticajem GABA uključujući serotonin, noradrenalin, holecistokinin, dopamin. GABA se sintetise u presinaptičkim inhibitornim neuronima, dekarboksilacijom glutaminske kiseline. Oslobođena GABA deluje na postsinaptičke receptore što ima za posledicu otvaranje jonskih kanala za hlor, hloridni joni ulaze u ćeliju i dolazi do hiperpolarizacije neurona. Postoje tri tipa GABA receptora koji se identifikuju kao GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub> i GABA<sub>C</sub>. GABA<sub>A</sub> receptor je povezan sa hloridnim kanalima i učestvuje u brznoj sinaptičkoj inhibiciji, GABA<sub>B</sub> je vezan za G-protein i učestvuje u inhibiciji ili ekscitaciji, dok je GABA<sub>C</sub> sličan GABA<sub>A</sub> receptoru ali je dominantno prisutan u retini. BzR je sastavni deo GABA<sub>A</sub> podtipa receptora i sastoji se od više različitih subjedinica zbog čega ovaj receptor može da reaguje sa različitim ligandima čime se objašnjava činjenica da male promene u strukturi osnovnog benzodiazepina dovode do farmakološki značajne promene aktivnosti: od agonista, preko antagonista do inverznih agonista. Cilj današnjih istraživanja je sinteza parcijalnog agoniste, leka koji bi se vezivao samo za subjedinicu BzR koja je odgovorna za anksioznost, čime bi se izbegli neželjeni efekti. Smatra se da takav lek još uvek nije sintetisan. Neki benzodiazepini (flumazenil) su antagonisti i sprečavaju aktivnost anksiolitičkih benzodiazepina dok su inverzni agonisti anksio geni (smanjuju efikasnost GABA-e) i ne koriste se u terapiji.

U zavisnosti od liganada i načina vezivanja za benzodiazepinski receptor, ovi lekovi mogu postići čitav niz različitih efekata (Slika 14). Benzodiazepini se koriste kao sedativi, anksiolitici, miorelaksansi, antiepileptici i intravenski anestetici.

Osnovna struktura delimično hidriranog benzodiazepina je zastupljena u brojnim sintetisanim benzodiazepinskim analogima koji predstavljaju ligande za različite tipove receptora (opioidne, holecistokininske, receptore K-jonskog kanala).





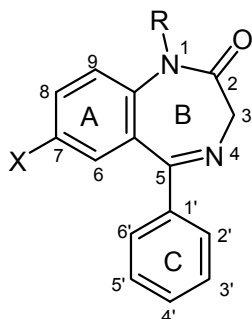
**Slika 14. Dejstvo lekova na benzodiazepinske receptore**

Iako se već pola veka primenjuju u različitim granama medicine, benzodiazepini i dalje izazivaju brojne „za i protiv” polemike. Dobre strane ovih lekova su poznat mehanizam dejstva, velika terapijska širina i mala toksičnost, dobra podnošljivost, brzo delovanje, velika terapijska efikasnost, širok spektar primene. Ali, benzodiazepini pokazuju i neželjene efekte kao što su razvoj tolerancije i zavisnosti, zloupotreba, deluju simptomatski a ne kauzalno, pokazuju paradoksalne efekte (agresivnost, suicidalnost) zbog čega treba biti obazriv pri njihovom propisivanju i upotrebi.

#### ***Odnos strukture i dejstva benzodiazepina***

Ime benzodiazepina potiče od karakteristične strukture koju čini benzodiazepinsko jezgro (Slika 15).

Osnovni strukturni uslov za dejstvo je prisustvo aromatičnog ciklusa A preko koga se ostvaruje interakcija leka sa receptorom. Zamena benzenovog prstena A drugim aromatičnim heterociklusom (tiofenom) dovodi do smanjenja afiniteta vezivanja za BzR, što utiče na dužinu anksiolitičkog dejstva.



**Slika 15. Opšta struktura benzodiazepina**

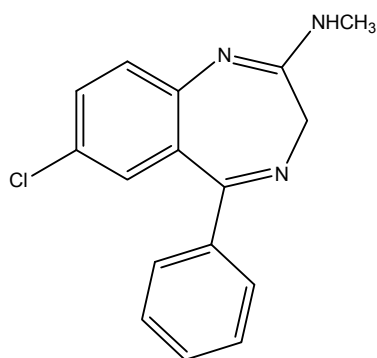
Supstituent u položaju 7 (X) može biti metil grupa, halogen (fluor, hlor ili brom) i nitro grupa čime se potencira anksiolitička aktivnost. Prisustvo supstituenta u položaju N<sub>1</sub> (R) nije neophodno za dejstvo ali utiče na intenzitet vezivanja benzodiazepina za receptorsko mesto. Zavisno od lipofilnosti i baznosti ovog supstituenta menja se farmakokinetika leka. U položaju C<sub>2</sub> prstena B neophodno je prisustvo akceptorske grupe za proton (najčešće je to karbonilna grupa) zbog građenja intermolekulske vodonične veze sa BzR. Prsten C takođe učestvuje u vezivanju za receptor hidrofobnim i sternim interakcijama. Bilo koja supstitucija u prstenu C, osim uvođenja halogena u *o*-položaj, dovodi do gubitka aktivnosti. Benzodiazepini se mogu podeliti prema svom primarnom farmakološkom dejstvu, dužini trajanja dejstva, metabolizmu, dozi i hemijskoj strukturi.

Lekovi koji imaju terapijski značaj mogu se hemijski podeliti u dve podgrupe:

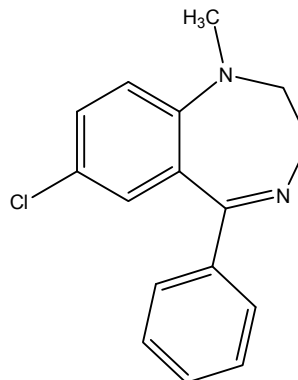
1. benzodiazepini bez karbonilne grupe u C<sub>2</sub>,
2. benzodiazepini sa karbonilnom grupom u C<sub>2</sub>.

### ***Benzodiazepini bez karbonilne grupe u C<sub>2</sub>***

Predstavnik ove grupe je hlordiazepoksid, prvi benzodiazepin uveden u terapiju (Slika 16). Metabolizmom hlordiazepoksida (reakcije CH oksidacije i oksidativne dealkilacije heterociklusa) nastaju aktivni primarni metaboliti. Osim hlordiazepoksida koristi se i medazepam, koji se metaboliše preko aktivnih lipofilnih metabolita koji uslovljavaju dugotrajnu aktivnost sa poluvremenom eliminacije preko 40 časova.



Hlordiazepoksid



Medazepam

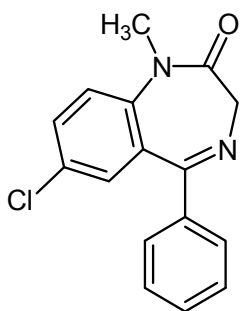
**Slika 16. Benzodiazepini bez karbonilne grupe u C2**

### ***Benzodiazepini sa karbonilnom grupom u C2***

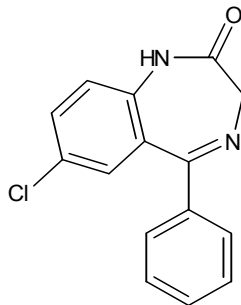
Ova grupa benzodiazepina sadrži karbonil u položaju C<sub>2</sub> i hemijski predstavlja laktame, čija polarnost i elektron-akceptorske osobine utiču na stabilnost (lakše podležu hidrolitičkim reakcijama i fotosenzitivni su).

Predstavnici ove grupe benzodiazepina (Slika 17) su diazepam (osnovni lipofilni anksiolitik sa dugim dejstvom), nordiazepam (N-demetilovani derivat) i bromazepam (dugodelujući benzodiazepin).

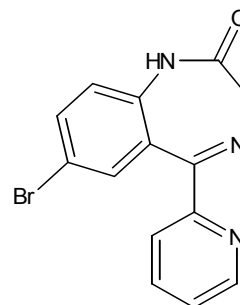
Osim navedenih lekova, sintetisani su i brojni derivati diazepama koji se razlikuju prema supstuentima u položaju N<sub>1</sub>, C<sub>5</sub> i C<sub>7</sub>, kao i derivati koji sadrže hidroksilnu grupu u položaju 3 (derivati oksazepama).



Diazepam



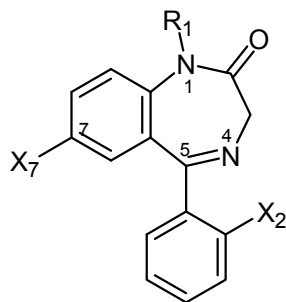
Nordiazepam



Bromazepam


**Slika 17. Benzodiazepini sa karbonilnom grupom u C2**

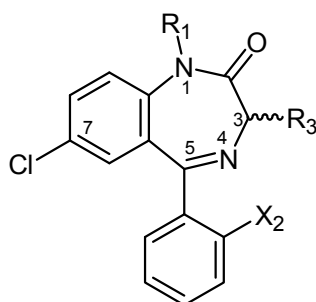
Derivati diazepama (Slika 18, Tabela I) imaju duže alkil grupe i ubrajaju se u dugodelujuće, lipofilne anksiolitike dok su derivati oksazepama (Slika 19, Tabela II) hidrofilniji, sa kraćim biološkim poluvremenom eliminacije i koriste se uglavnom kao sedativi i hipnotici.



Slika 18. Opšta struktura derivata diazepama

Tabela I Derivati diazepama

	R <sub>1</sub>	X <sub>7</sub>	X <sub>2</sub>
Diazepam	-CH <sub>3</sub>	Cl	H
Prazepam	—CH <sub>2</sub> — 	Cl	H
Nimetazepam	-CH <sub>3</sub>	H	NO <sub>2</sub>
Halazepam	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	Cl	H
Pinazepam	-CH <sub>2</sub> -C≡CH	Cl	H
Flurazepam	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Cl	F
Fludiazepam	-CH <sub>3</sub>	Cl	F



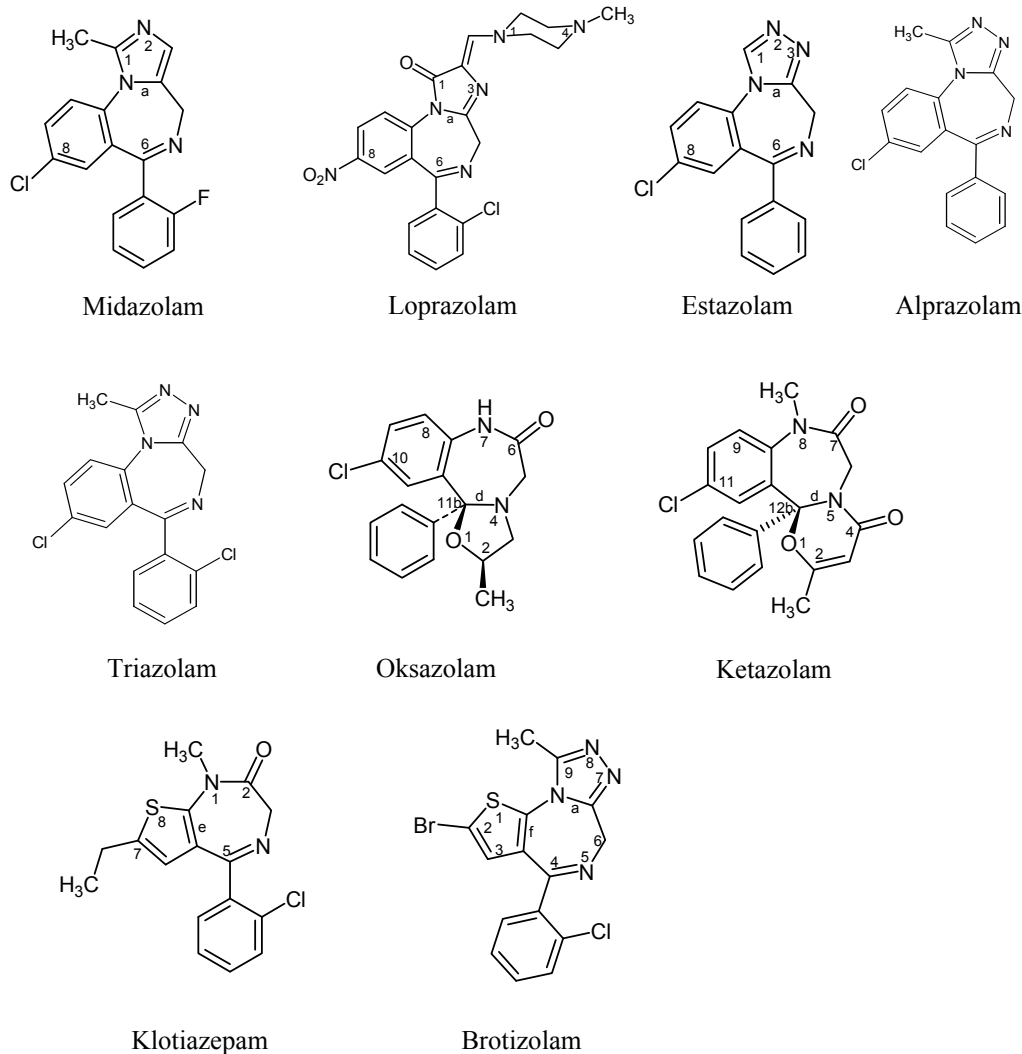
Slika 19. Opšta struktura derivata oksazepama

**Tabela II** Derivati oksazepama

	R <sub>1</sub>	R <sub>3</sub>	X <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
Oksazepam	-H	-OH	H
Lorazepam	-H	-OH	Cl
Hlorazepinska kiselina	-H	-COOH	H

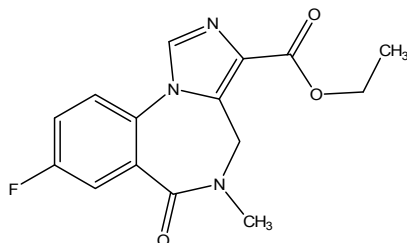
***Noviji anksiolitički lekovi***

Poznavanje mehanizma delovanja benzodiazepina i strukture BzR usmerilo je istraživače ka sintezi benzodiazepinskih analoga. Nova generacija lekova nastala je kondenzacijom benzodiazepina sa drugim heterociklusima ili zamenom benzolovog prstena. Tako su nastali *triciklični benzodiazepini* koji u strukturi sadrže imidazol (midazolam, loprazolam), triazol (estazolam, alprazolam, triazolam), oksazol (oksazolam, ketazolam) i *tienobenzodiazepini* (supstitucija benzena derivatima 2-alkiltiofena) (Slika 20).



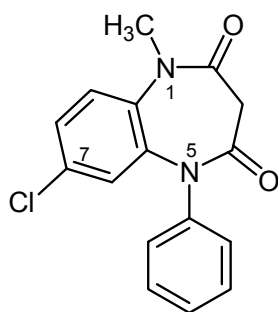
**Slika 20. Strukture tricikličnih benzodiazepina i tienobenzodiazepina**

Novijoj generaciji lekova pripadaju i *antagonisti benzodiazepina* koji su našli primenu kod lečenja raznih oblika zavisnosti (sindrom odvikavanja od alkohola, alkoholna epilepsija, delirium tremens) i u slučajevima predoziranja benzodiazepina. Predstavnik antagonista benzodiazepina je flumazenil. U strukturi ovog jedinjenja umesto fenil radikala u C5 benzodiazepina, nalazi se karbonil.

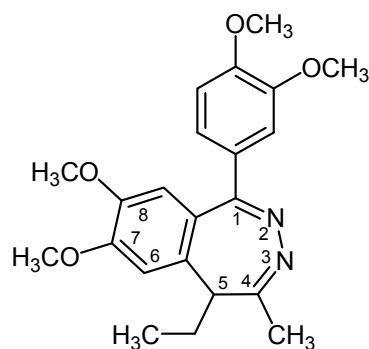


Flumazenil

Položajni izomeri 1,4-benzodiazepina, derivati 1,5-benzodiazepina i 2,3-benzodiazepina su sintetisani znatno kasnije u odnosu na klasične benzodiazepine (Slika 21). Ovoj grupi lekova pripadaju klobazam i tofizopam.



Klobazam

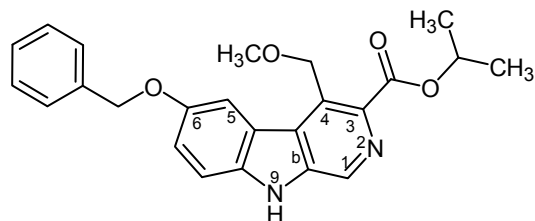


Tofizopam

Slika 21. Derivati položajnih izomera 1,4-benzodiazepina

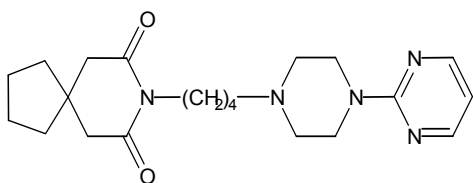
### *Nebenzodiazepinski anksiolitici*

Veliki afinitet za BzR pokazuju i *derivati β-karbolina*. Sintetisan je veći broj jedinjenja koja su pokazala u najvećoj meri aktivnost parcijalnih inverznih agonista. BzR inverzni agonisti i parcijalni inverzni agonisti se vezuju za receptore i stabilizuju „inaktivno” stanje, tj. produžavaju vreme zatvorenosti jonskih kanala za hlor, što može dovesti do konvulzija i anksioznog efekta. Sintetisani su i derivati β-karbolina koji imaju delovanje parcijalnih agonista, npr. abekarnil. Abekarnil pokazuje antikonvulzivno i anksiolitičko dejstvo, koristi se u terapiji alkoholizma.

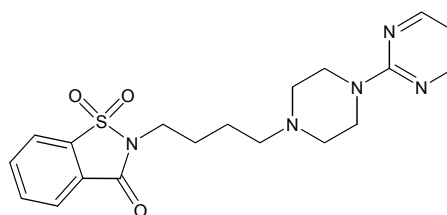


Abekarnil

*Azaspirodekandioni* ili azapironi su parcijalni agonisti serotoninске transmisije na 5HT<sub>1A</sub> receptorima. Za razliku od benzodiazepina ne dovode do zavisnosti i tolerancije. Predstavnik azapirona je buspiron. Buspiron deluje anksiolitički bez značajne sedacije i usporenosti čak i u slučaju predoziranja, ne prouzrokuje amneziju, nije hipnotik, miorelaksans ni antikonvulziv. Ne deluje sinergistički sa alkoholom, benzodiazepinima i barbituratima. Nedostaci su mala bioraspoloživost i nedovoljna efikasnost kod osoba koje su već uzimale benzodiazepine. Isti mehanizam delovanja imaju i neki derivati arilpiperazina (ipsapiron).

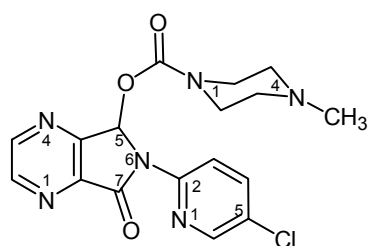


Buspiron

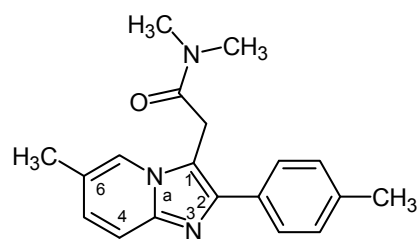


Ipsapiron

U terapiji se kao anksiolitici i hipnotici koriste derivati *pirolopirazina* i *imidazopiridina* koji deluju kao agonisti BzR-a.



Zopiklon



Zolpidem



## Zaključak

Anksioznost je normalna emocionalna reakcija na preteći ili stresni stimulans. U farmakoterapiji ove bolesti koristi se veliki broj lekova različitog mehanizma delovanja od kojih su benzodiazepini najvažniji. Benzodiazepini, pored anksiolitičkog poseduju sedativni, hipnotički, antikonvulzivni i druge efekte ali posle duže upotrebe razvija se tolerancija, dovode do zavisnosti i često su predmet zloupotrebe. Novija istraživanja su pokazala da, pored serotonina i noradrenalina i drugi neurotransmiteri kao što su holecistokinin (CCK) i oslobađajući faktor za kortikotropin (CRF) imaju značajnu ulogu u anksioznosti. Neuropeptid Y (NPY) takođe pokazuje anksiolitički efekat na životinjama. Agonisti i antagonisti receptora holecistokinina, oslobađajućeg faktora za kortikotropin i neuropeptida Y su cilj sinteze novih anksiolitika.

## Literatura

1. Abraham D.J., Antidepressants in *Burger's Medicinal Chemistry & Drug Discovery*, Vol.6, VI<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons, 2003.
2. Holenz J., Diaz J.L., Buschmann H., Chemistry in *Antidepressants (Antipsychotics, Anxiolitics)*, Vol .1, Wiley-VCH, 2007.
3. Pinder M.R., On the Feasibility of Designing New Antidepressants, *Hum.Psychopharmacol.Clin.Exp.*, 2001; 16: 53-59
4. Radulović D., Vladimirov S., *Farmaceutska hemija I deo*, Grafopan, 2005.
5. Block J.H., Beale M.J., Central Nervous System Depressants and Antidepressants in *Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, XI<sup>th</sup>, Lippincot Williams & Wilkins, 2004.

# **Antidepressants and anxiolytic design trends**

**Zorica Vujić, Milkica Crevar**

Institute of pharmaceutical chemistry and drug analysis  
Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

---

## **Summary**

Depression constitutes an international health problem. It is estimated that 320 million people worldwide are clinically depressed. Effective antidepressant treatments have been available for more than 40 years. Although modern antidepressants lack many of the side-effects and toxicity of the first generation tricyclics and monoamine oxidase inhibitors, their efficiency has not been substantially improved comparing to older agents. Unfortunately, the modern drug discovery technologies of combinatorial chemistry and throughput screening are based on relatively simple *in vitro* assays and lack pre-clinical model of depression make this research difficult. Most antidepressants require additional time to achieve therapeutic effects and there is a certain population of patients resistant to current therapies which means that aetiology of depression is too complex. Coming research should clarify true depression mechanism and identify new targets of the third antidepressants generation.

Anxiety is a normal emotion and essential part of response to stressful and threatening stimuli. At present, a numerous drugs with various mechanism of action are available for pharmacotherapy of anxiety disorders. The benzodiazepines represent the most important drugs in the treatment of anxiety. In addition to their anxiolytic properties, benzodiazepines possess sedative, hypnotic, anticonvulsant and other effects but side effects also-upon prolonged administration they produce withdrawal symptoms and dependency. Research has shown that cholecystokinin and corticotrophin-releasing factor are important neurotransmitters and may have role in the mediation of anxiety. Neuropeptide Y has shown an anxiolytic effect in several animal models. CCK, CRF and neuropeptide Y receptor agonists and antagonists are targets of new anxiolytic drugs.

---