



## *Интегрисане академске студије фармације*

### В20: Фармацеутска хемија 2

#### *12. Агонисти и антагонисти серотонинских рецептора*

доц. др Невена С. Јеремић

# Хемијске особине и биолошка улога серотонина

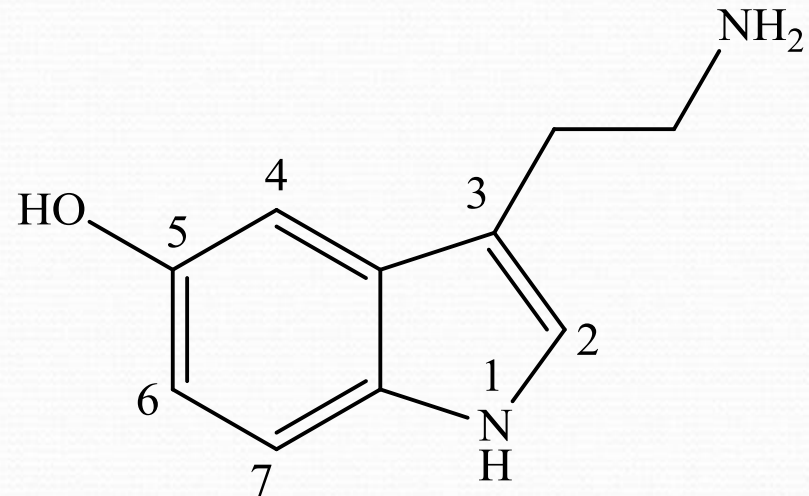
- **5-хидрокситриптамин (5-НТ)**, неуротрансмитер и неуромодулатор у ЦНС-у
- У организму **5-НТ** се налази у:
  - ❖ зиду црева око 90% (ентерохромафине ћелије мукозе ГИТ-а)
  - ❖ крви у тромбоцитима
  - ❖ ЦНС-у, серотинин има улогу неуротрансмитера и присутан је у високој концентрацији у средњем мозгу

# Хемијске особине и биолошка улога серотонина

- Регулаторна улога у многим неурофизиолошким и патофизиолошким процесима:

## 3-(2-аминоетил)-индол-5-ол

- Познат је и као **хормон среће** 😊.

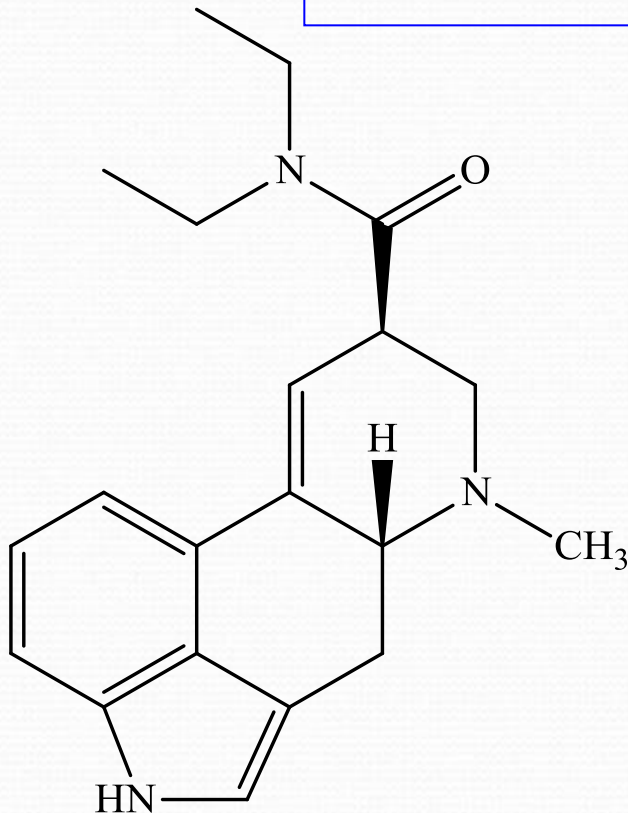


**серотонин**

Обележени серотонин се користи у дијагностици неких психичких обољења.

# Серотонин

Везивање диетиламида лизергичне киселине (LSD) за 5-HT<sub>2A</sub> рецепторе у ЦНС-у условљава психоактивно (халуциногено) дејство.

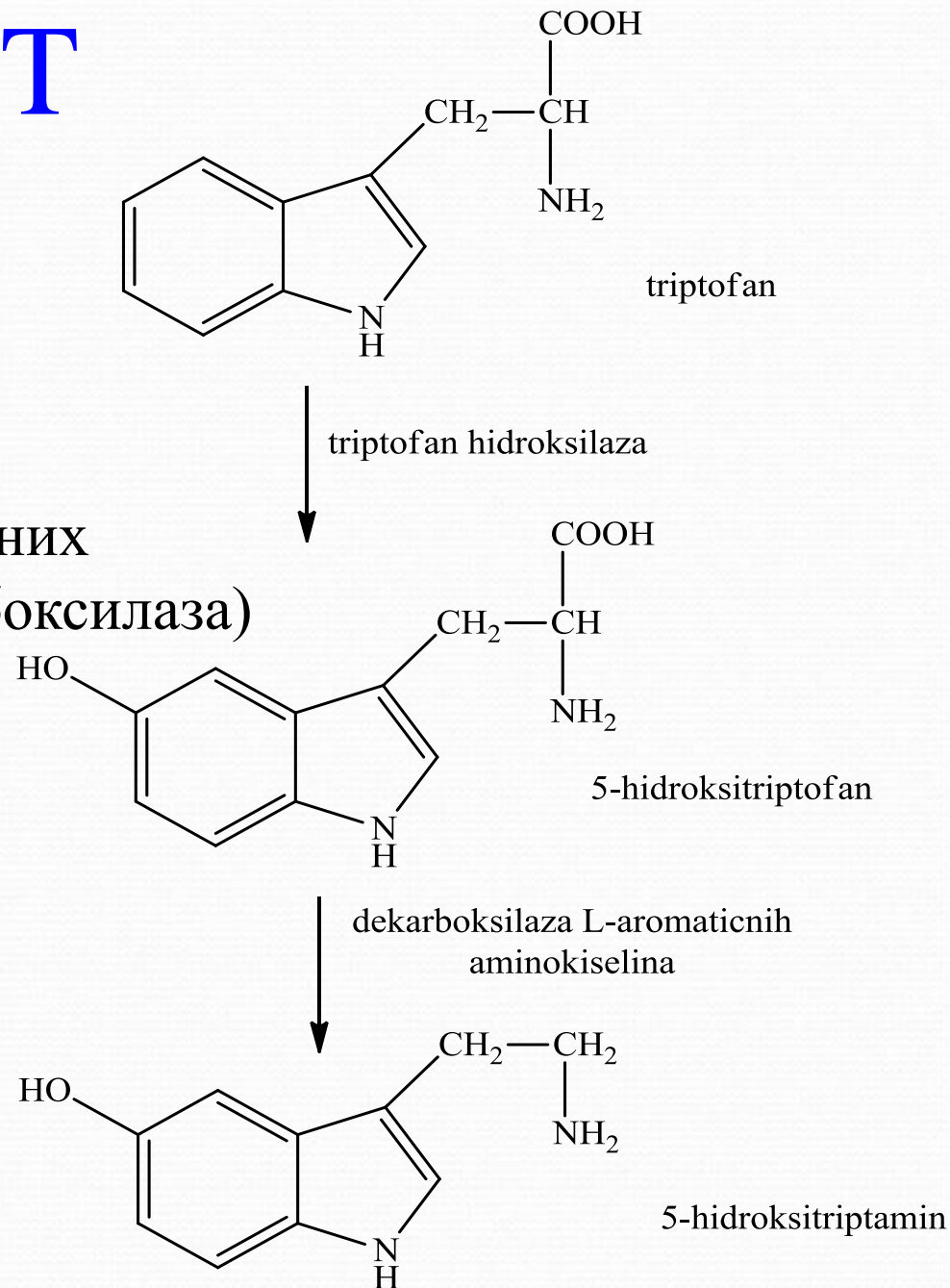


**LSD** – један од најјачих халуциногена!  
Промена опажања времена и простора.  
Изазива тешку психичку зависност.



# Биосинтеза 5-НТ

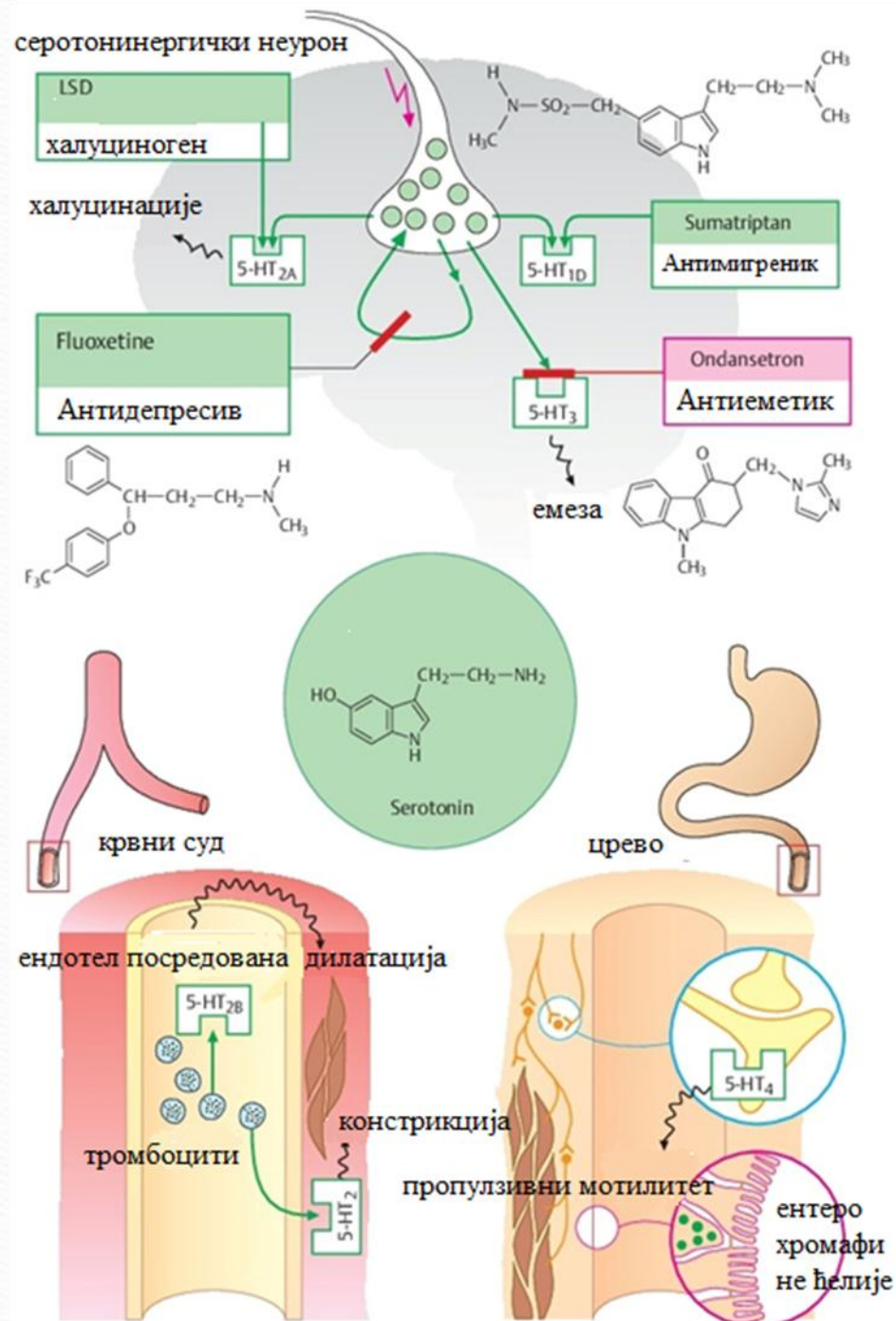
- *L*-триптофан
- Триптофан-гидроксилаза
- Декарбоксилаза *L*-ароматичних амінокиселина (допа декарбоксилаза)
- *L*-допа



# Серотонински рецептори

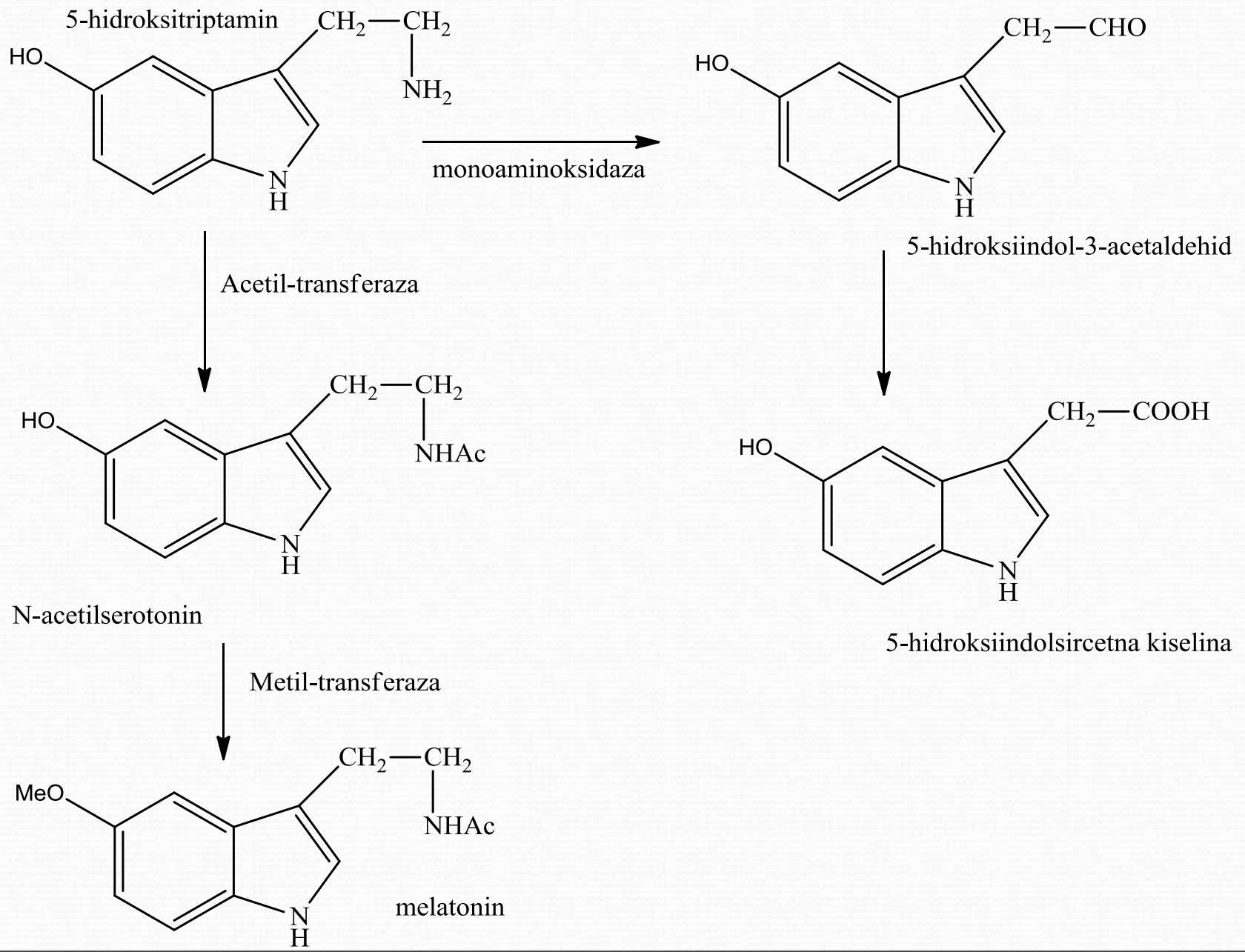
## Дејства серотонина у организму:

- ❖ контракција глатких мишића ГИТ-а
  - ❖ вазодилатација у скелетним мишићима и срцу
  - ❖ вазоконстрикција у осталим органима
  - ❖ задебљање ендокарда у десној половини срца
  - ❖ повећана агрегација тромбоцита
- 
- Ефекте остварује преко 5-НТ рецептора: **5НТ<sub>1</sub>** - **5НТ<sub>7</sub>**.





# Метаболизам серотонина





# Серотонински антидепресиви и анксиолитици

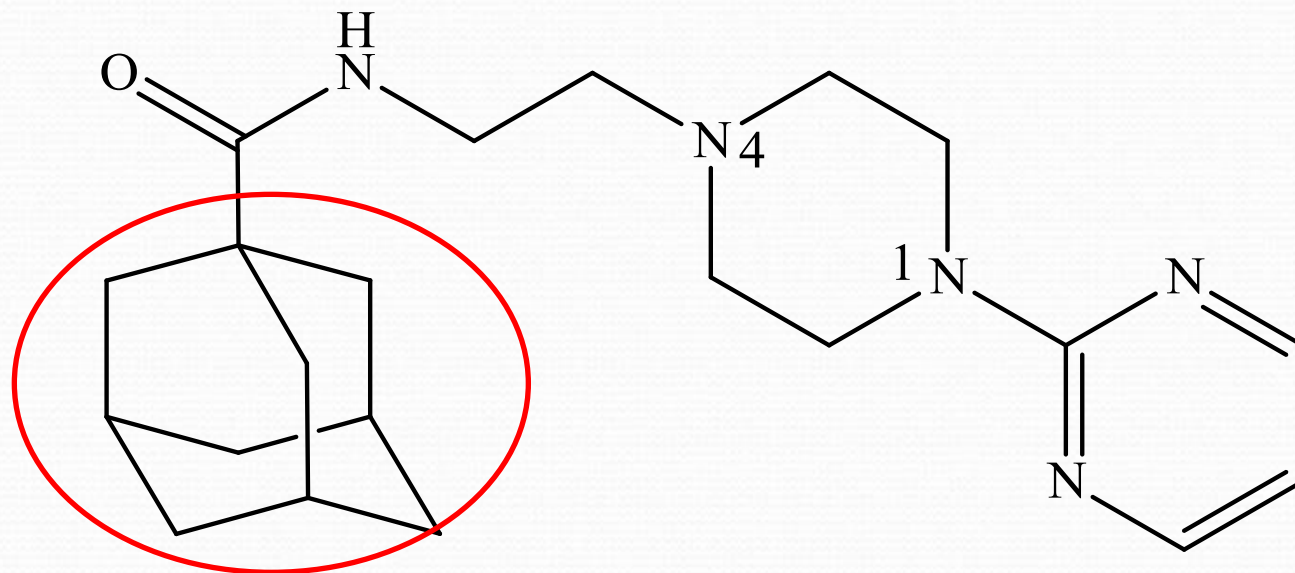
- Агонисти  $5\text{-HT}_{1A}$  и  $5\text{-HT}_2$  рецептора као и агонисти и антагонисти других подтипова  $5\text{-HT}$  рецептора делују антидепресивно.
- Утврђен је антидепресивни ефекат **арилпиперазина** који имају различиту дужину низа између базног пиперазина и хидрофилног терминалног дела молекула. Оптимална дужина је од 2C до 4C атома.



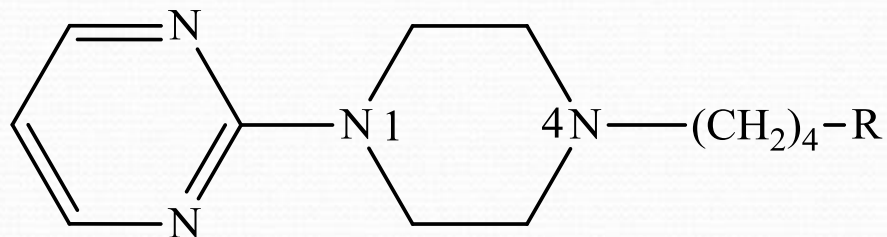
# Арилпиперазини

- Једноставнији арилпиперазини садрже краћи  $N_4$ -супституент и везују се слабијим афинитетом за  $5\text{-HT}_{1A}$  рецепторе.
- Адатансерин има афинитет према  $5\text{-HT}_{1A}$  и  $5\text{-HT}_{2A}$  рецепторима а показује и афинитет према  $D_2$  рецепторима, испољава антидепресивно дејство.

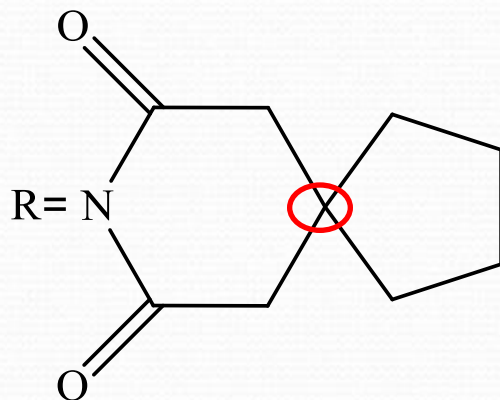
Адатансерин



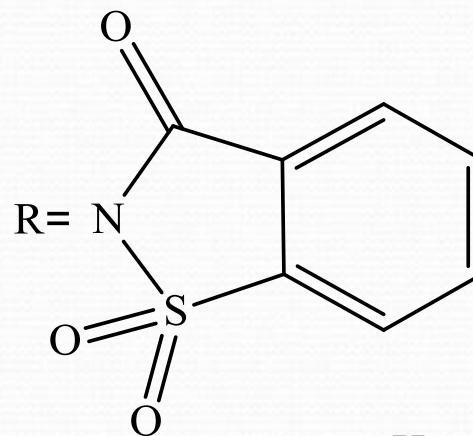
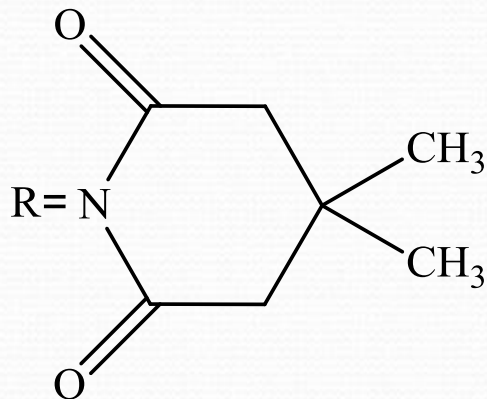
# Арилпиперазини



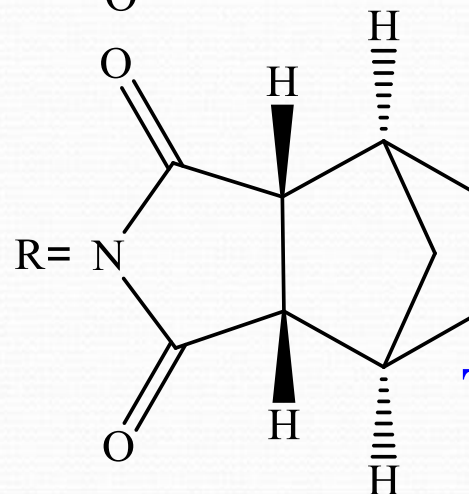
**Буспирон**



**Гепирон**



**Ипсапирон**



**Тандоспирон**

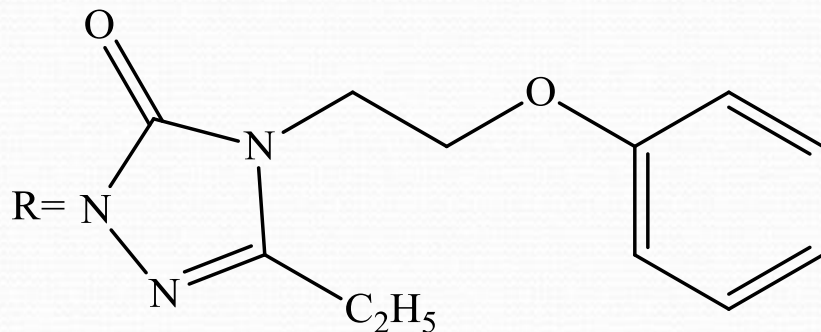
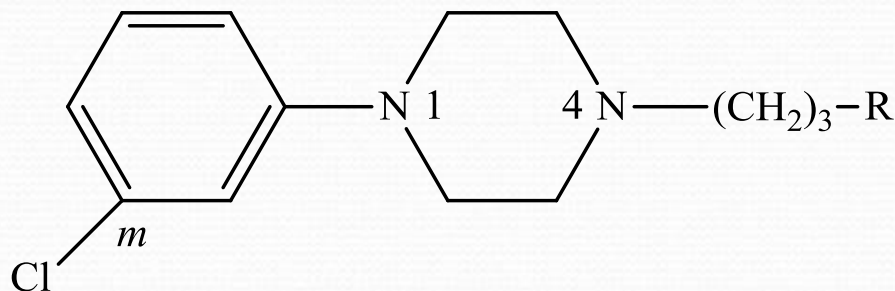
# Арилпиперазини

- **Буспирон** прототип **азапирон-анксиолитика**
- **присуство пиримидилпиперазин** групе
- небензодиазепински анксиолитик, агониста  $5\text{-HT}_{1A}$  рецептора - „**чист анксиолитик**”
- **Ипсапирон** агониста  $5\text{-HT}_{1A}$  рецептора, у терапији се користе соли хидрохлориди као анксиолитици.
- **Тандоспирон** делује агонистички на  $5\text{-HT}_{1A}$  рецепторе као антидепресив и анксиолитик.
- **Гепирон** парцијални агониста  $5\text{-HT}_{1A}$
- просексуални ефекти

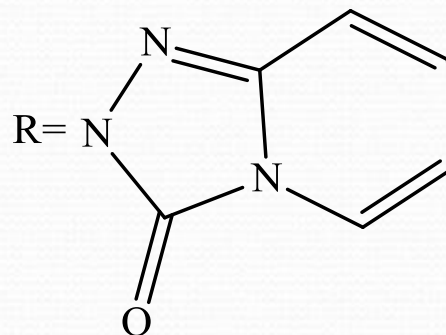


# Арилпиперазини

- Блокирају 5-HT<sub>2A</sub> рецептор, слаби инхибитори поновног преузимања серотонина
- активан метаболит ***m*-хлорфенилпиперазин**



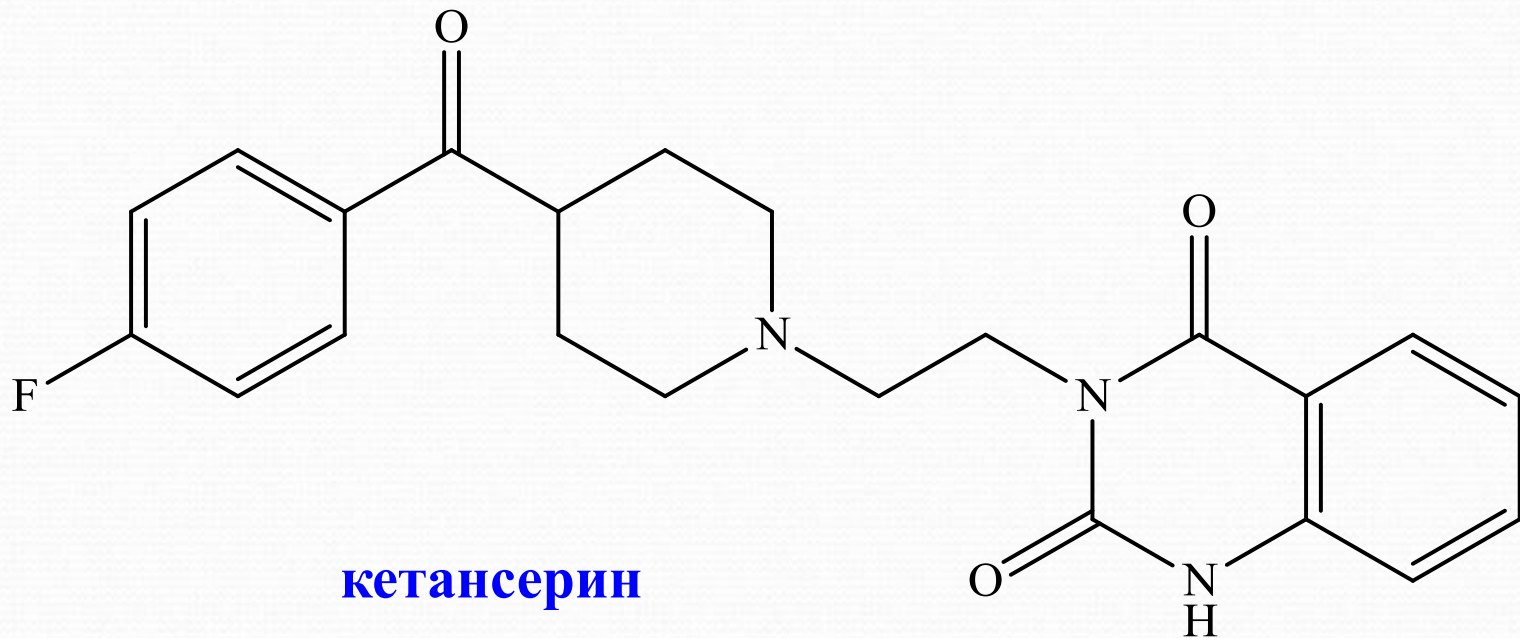
**Нефазодон**



**Тразодон**

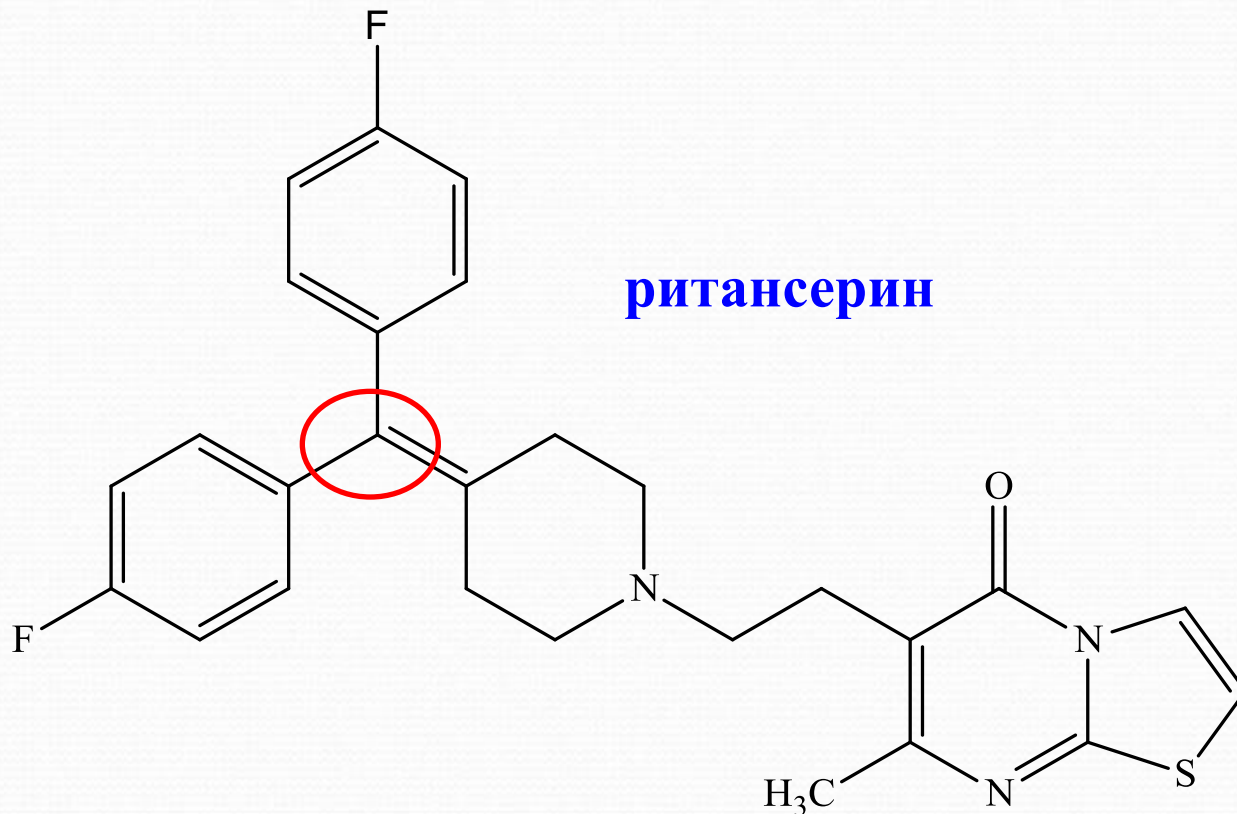
# Кетансерин

- Неспецифични антагониста  $5\text{-HT}_{2A}$
- Делује на периферне  $5\text{-HT}_2$  рецепторе па инхибира вазоконстрикцију, бронхоконстрикцију и агрегацију тромбоцита изазвану серотином.



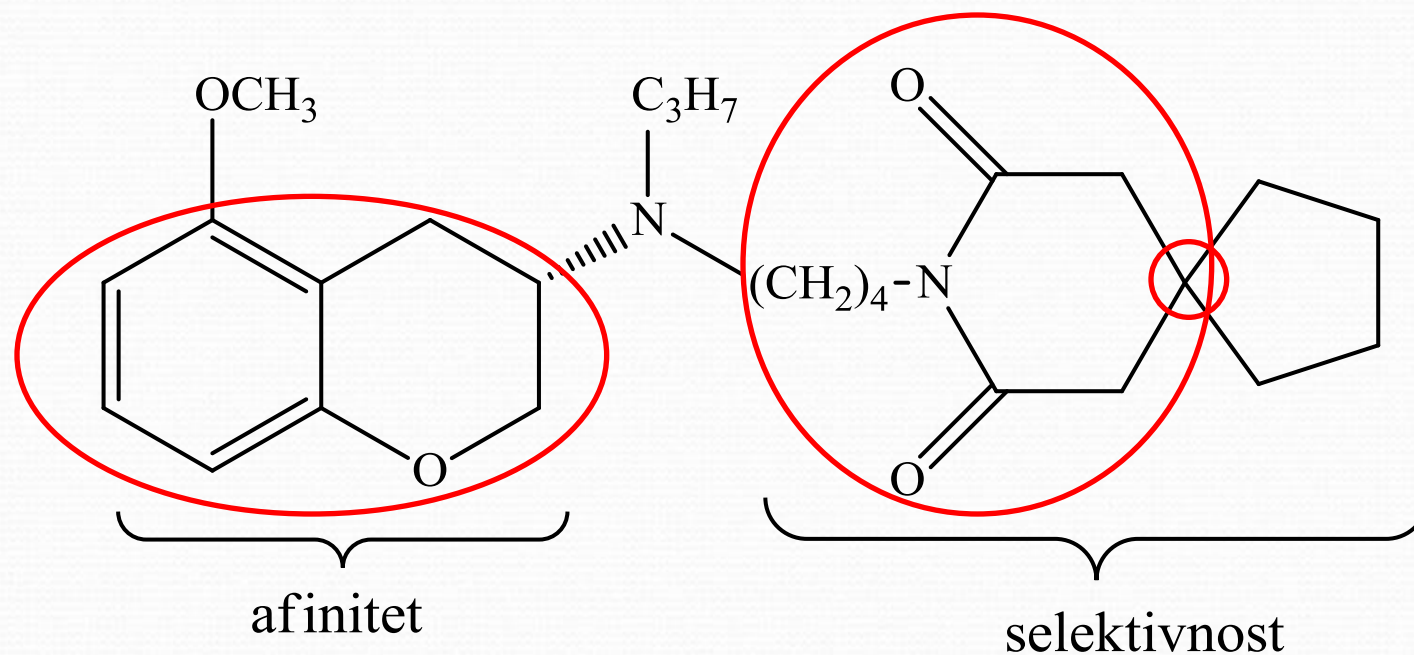
# Ритансерин

- Селективни 5-HT<sub>2A</sub> и 5-HT<sub>2C</sub> антагониста
- Садржи  $sp^2$  хибридизовани С атом
- Поред антидепресивног има и анксиолитичко дејство.



# Алнеспирон

- Комбинација различитих фармакофора доводи до већег афинитета и селективности према 5-HT<sub>1A</sub> рецепторима.



- Комбинацијом **аминодихидробензопирана (хромана)** и цикличног **имида** синтетисан је селективни пуни агониста 5-HT<sub>1A</sub> рецептора **алнеспирон**.



# Инхибитори поновног преузимања серотонина и норадреналина

- „Моноаминска теорија”
- Биохемијски основ депресије недовољно јасан
- Смањена активност норадренергичких и серотонергичких путева у ЦНС-у

Антидепресиви:

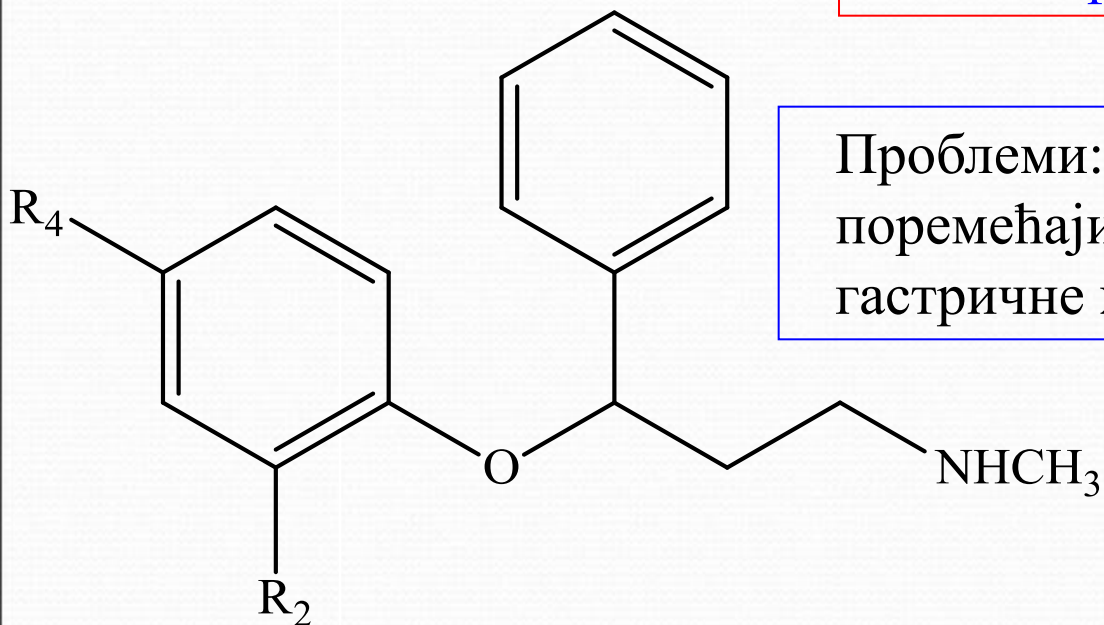
1. блокада поновног преузимања медијатора (**SSRI**)
2. Инхибиција разградње медијатора (инхибитори **MAO**)

# SSRI (*Selective serotonin reuptake inhibitors*)

- FDA: 1987. године **флуоксетин** – депресија.
- **Инхибитори поновног преузимања серотонина** у пресинаптичкој мембрани доводе до индиректног повећања концентрације неуротрансмитера.
- Опсесивно-компулзивни поремећај, булимија нервоза, анксиозност, анорексија, посттрауматски стрес, терапија прве линије у лечењу велике депресије, гранични психички поремећаји - престанак пушења и алкохолизма.
- Низак афинтет за мускаринске рецепторе, без холинергичких нежељених ефеката, ређе доводе до седације и хипотензије.
- Смањење апетита, редукција телесне масе, наузеја (узимање уз оброк).

# SSRI

Феноксифенилпропиламинско језгро

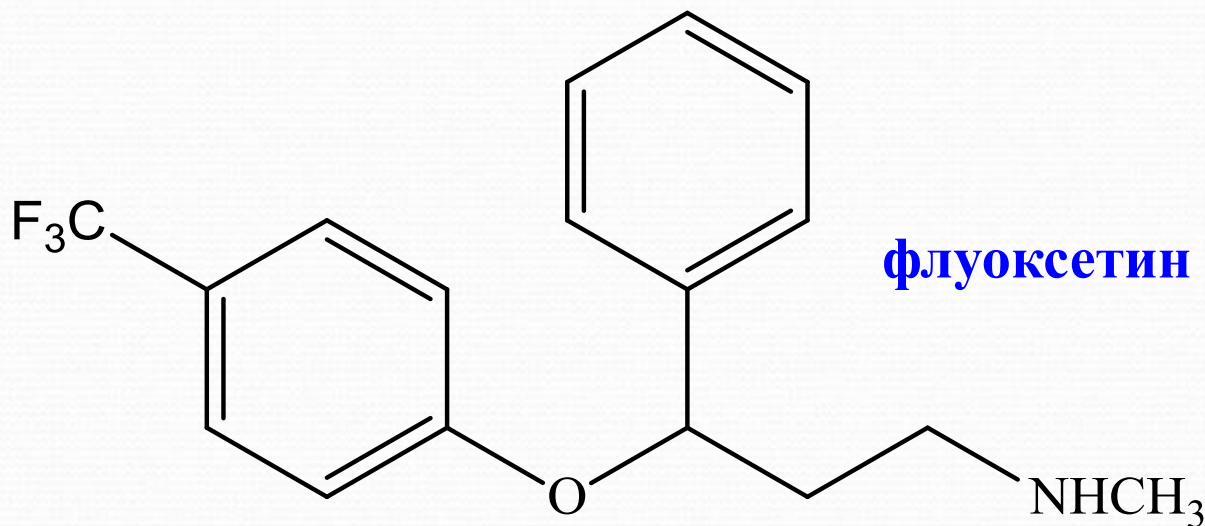


Проблеми: сексуална дисфункција,  
поремећаји агрегације тромбоцита,  
гастричне хеморагије

Назив	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>
Флуоксетин	-H	-CF <sub>3</sub>
Низоксетин	-OCH <sub>3</sub>	-H

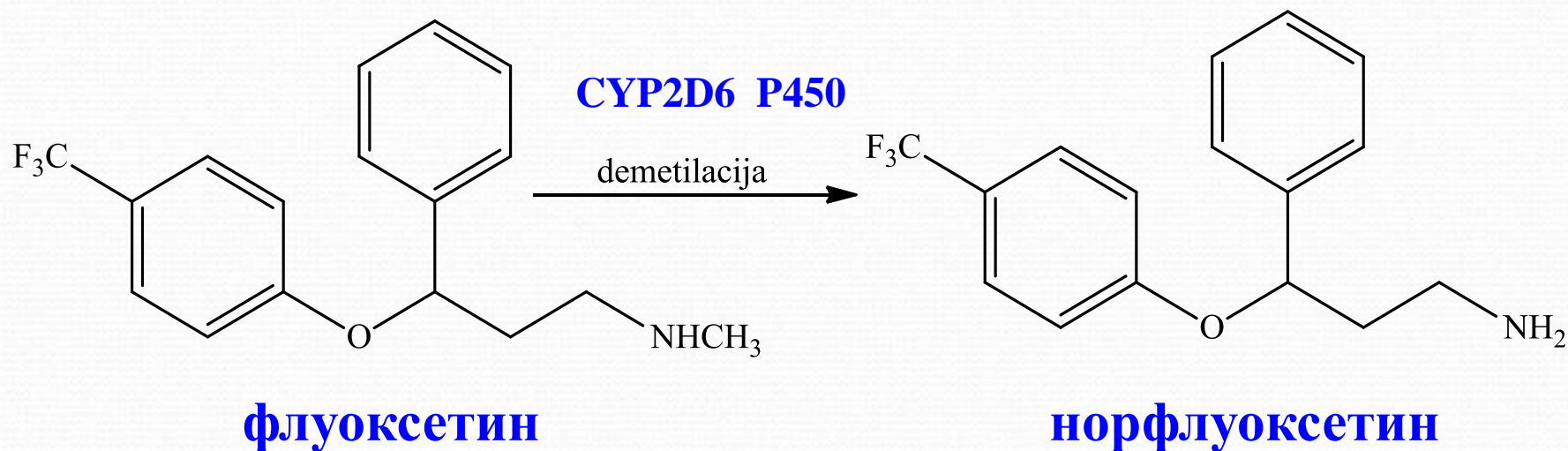
# SSRI

- Флуоксетин селективнији инхибитор поновног преузимања серотонина, низоксетин селективнији према преузимању норадреналина.
- Присуство  $\text{CF}_3$  групе оптимално за инхибиторну активност.
- Промена положаја  $\text{CF}_3$  групе у *o*- или *m* положај - смањење активности
- Оба енантиомера подједнако су активна, (*R*)-флуоксетин изазива продужење QT интервала.





# SSRI

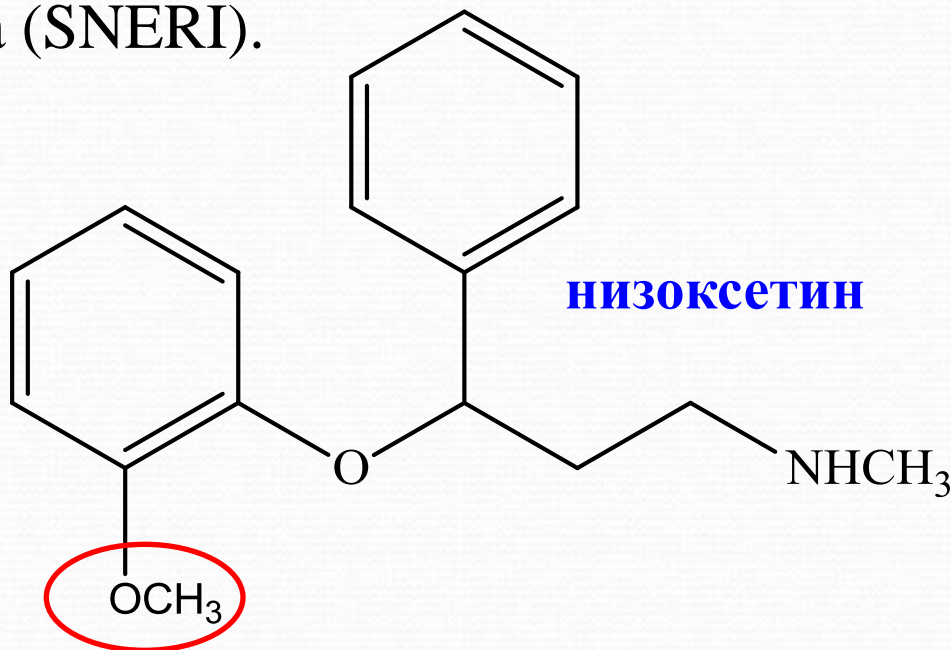


**Норфлуоксетин** активан метаболит, има продужену елиминацију.

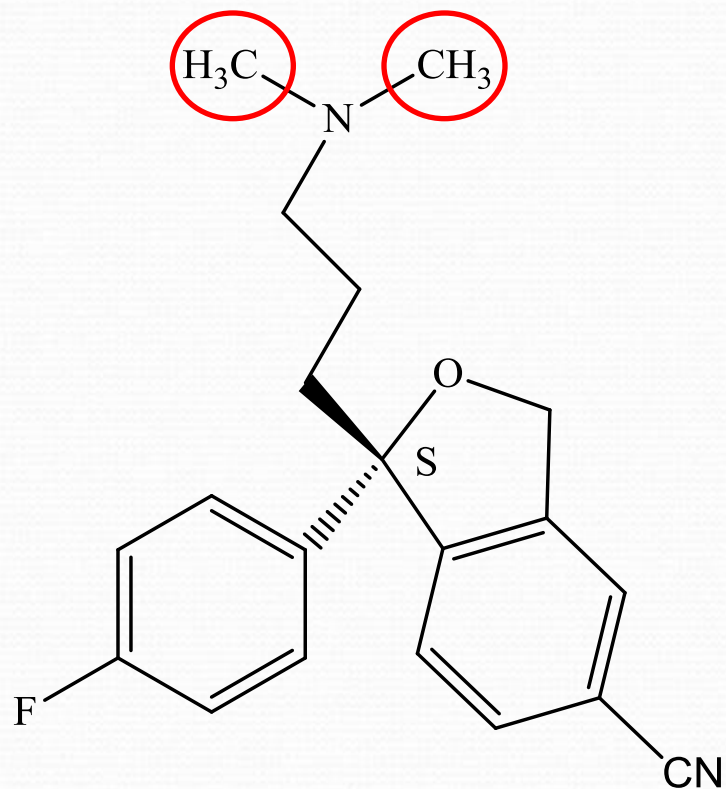
У метаболичкој реакцији добијају се (*R*) и (*S*) енантиомери норфлуоксетина. (*S*)-норфлуоксетин показује инхибиторну активност као флуоксетин, (*R*) скоро неактиван !

# SSRI

- Низак афинитет флуоксетина према инхибицији преузимања норадреналина
- увођење о-метокси групе на ароматичној структури **низоксетина** селективни инхибитор поновног преузимања норадреналина (SNERI).



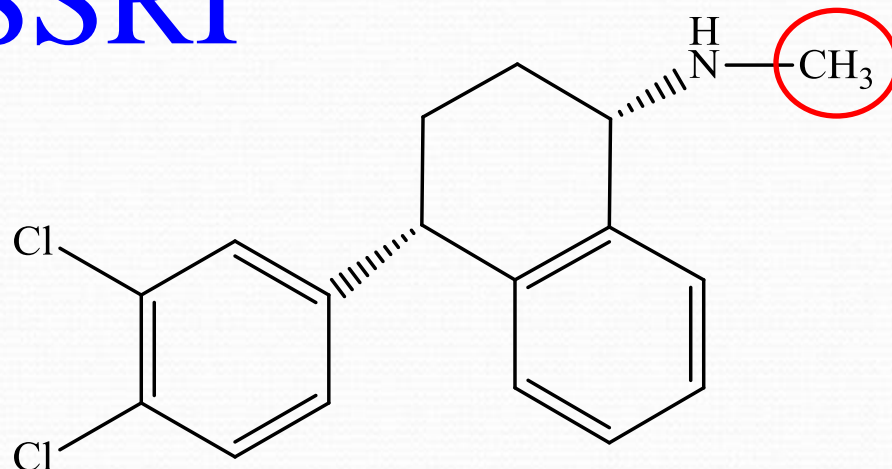
# SSRI



## (S)-циталопрам – есциталопрам

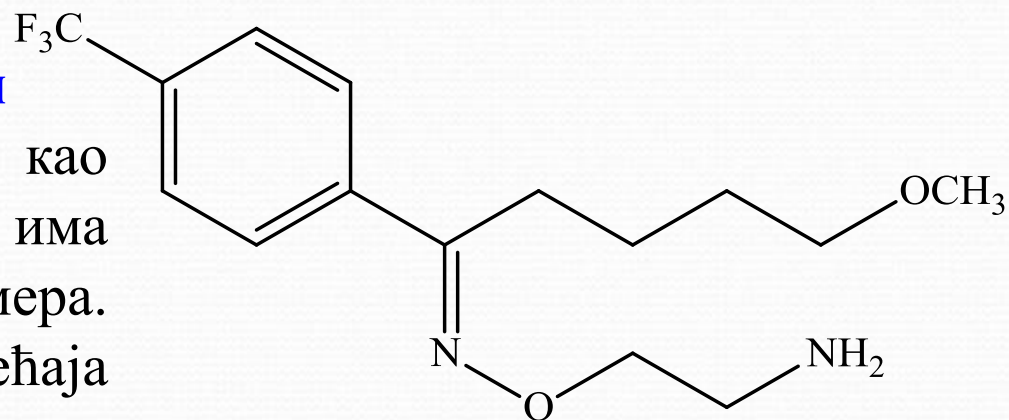
Циталопрам се припрема као рацемска смеша, есциталопрам има већу активност од (*R*) изомера. Користи се у лечењу помећаја социјалне анксиозности.

**Најселективнији!**



## Сертралин

**5 x јаче дејство од флуоксетина**

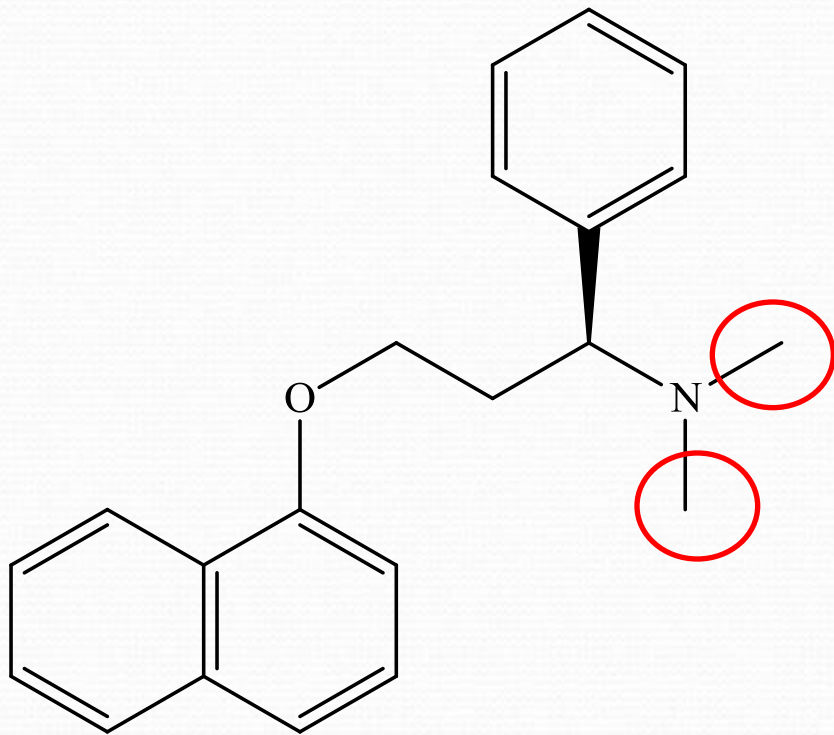


## Флувоксамин

Користи се као со малеат.

# SSRI

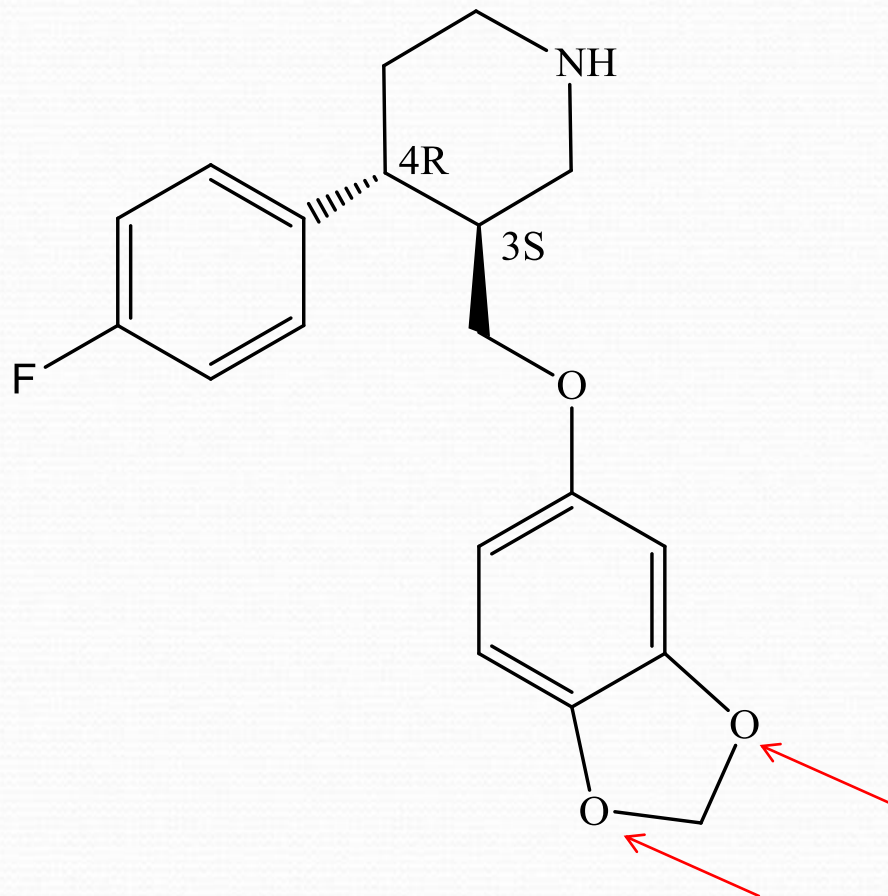
Дапоксетин



лечење превремене ејакулације

Пароксетин

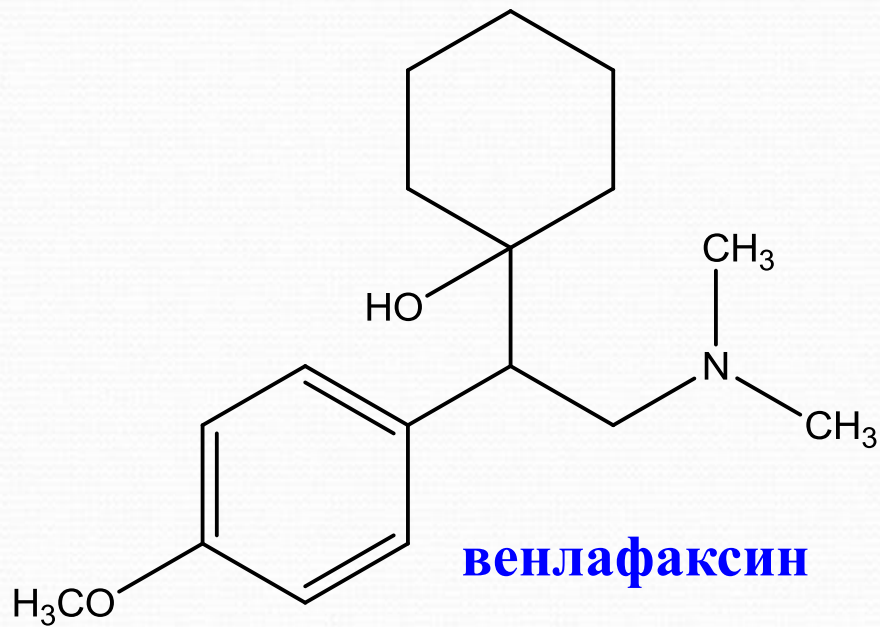
у облику хидрохлорида



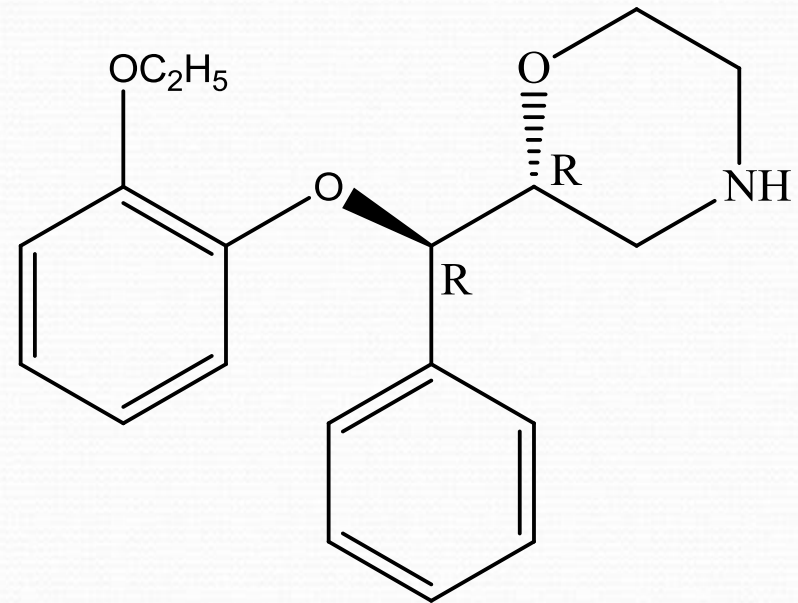
пароксетин катехол



# SSRI



**венлафаксин**

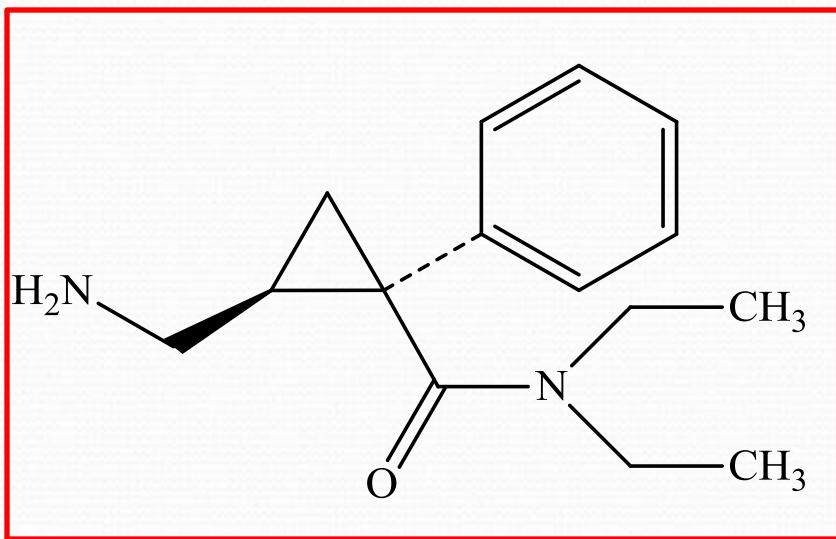


**ребоксетин**

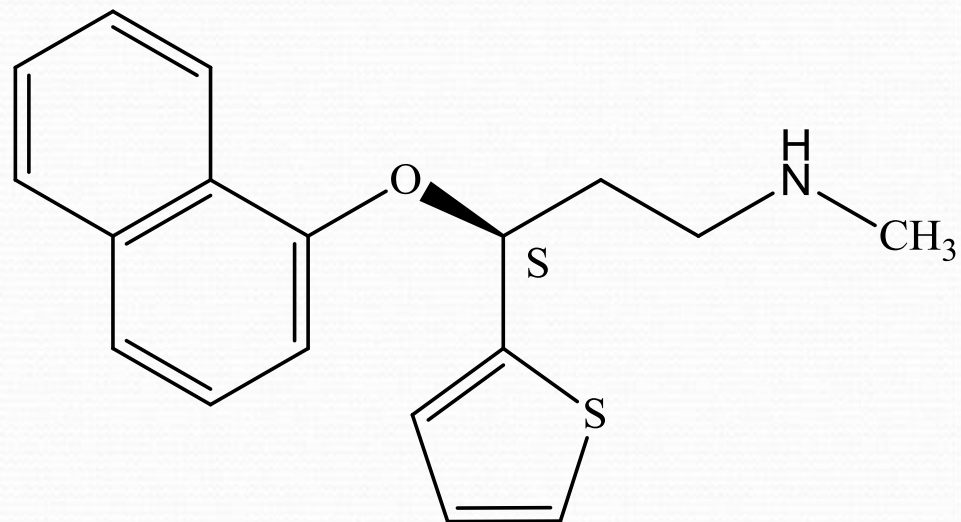
**Венлафаксин** инхибира преузимање серотонина и норадреналина (SNRI).

**Ребоксетин** селективни инхибитор транспорта норадреналина (SNRI). У терапији се користи као со мезилат рацемске смеше.

# SSRI



**милнаципран**

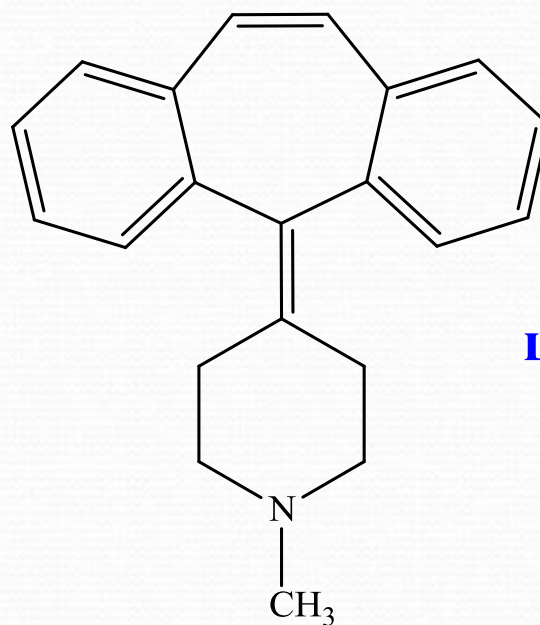


**дулоксетин**

Индикације: велики депресивни поремећај,  
анксиозност, неуропатски бол, фибромиалгија.

# Серотонински синдром

- Животно угрожавајуће стање
- SSRI, хетероциклични и већина трицикличних антидепресива, MAO инхибитори, LSD, меперидин, трамадол, суматриптан, буспирон, амфетамини, кантарион
- Активација 5HT<sub>1</sub> и 5HT<sub>2</sub> рецептора
- Ципрохептадин блокатор 5HT<sub>2</sub> рецептора



ципрохептадин

# Серотонински антимигреници

## Мигрена

- Узрок недовољно познат.
- Најчешћа клиничка слика - **аура** 30 минута касније праћена снажном пулсирајућом главобољом.
- Јасно повећање главних 5-НТ метаболита у урину за време мигренозног напада.
- Концентрација 5-НТ у крви опада
- Највећа густина 5-НТ<sub>1D</sub> рецептора је заступљена у крвним судовима мозга који регулишу њихов тонус - вазоконстрикција

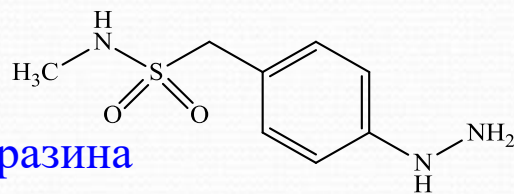


# Серотонински антимигреници

- Синтетисани су 5-HT<sub>1D</sub> селективни агонисти
- **Суматриптан** први антимигреник, C5 модификовани дериват серотонина.
- Ефикасан је у 70% напада мигрене али има краткотрајно дејство.

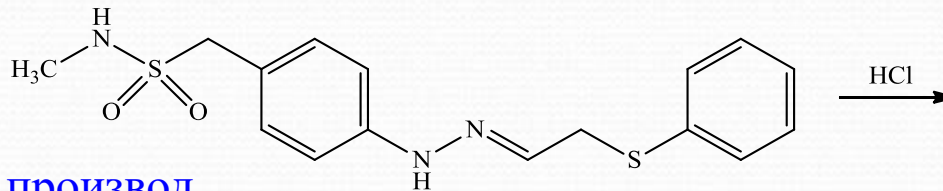
**Агонисти 5-HT<sub>1D</sub> рецептора се користе у акутном нападу, не у профилакси мигрене!!!**

# Шема синтезе суматриптана

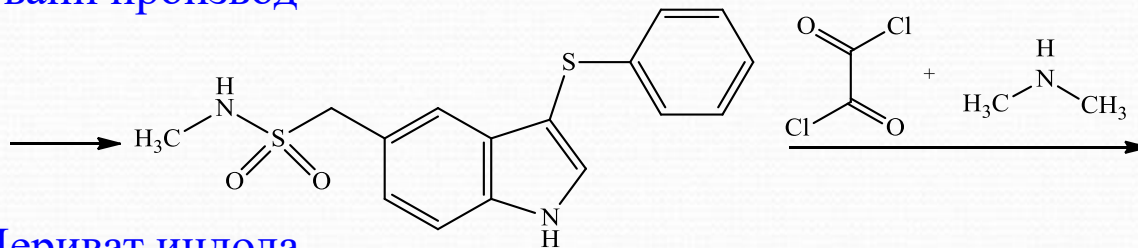


Дериват фенилгидразина

фенилтиоацеталдехид

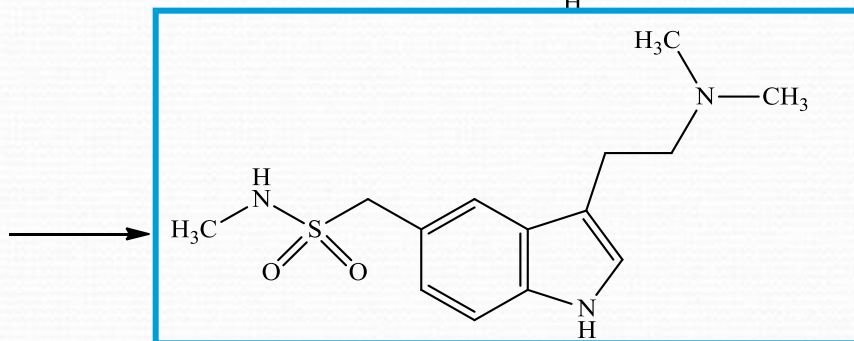
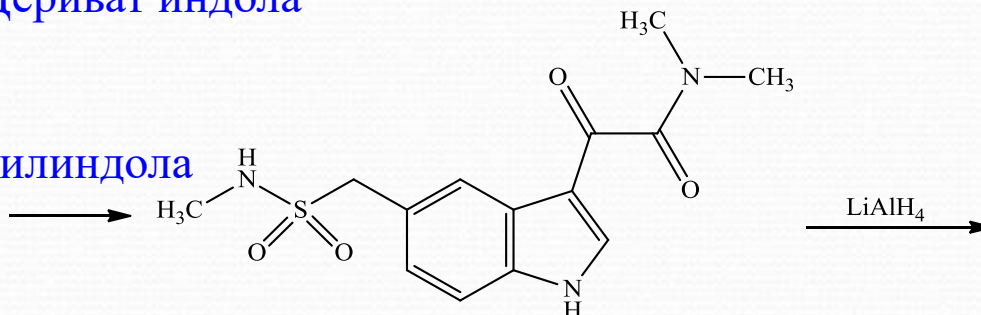


Кондензовани производ



Дериват индола

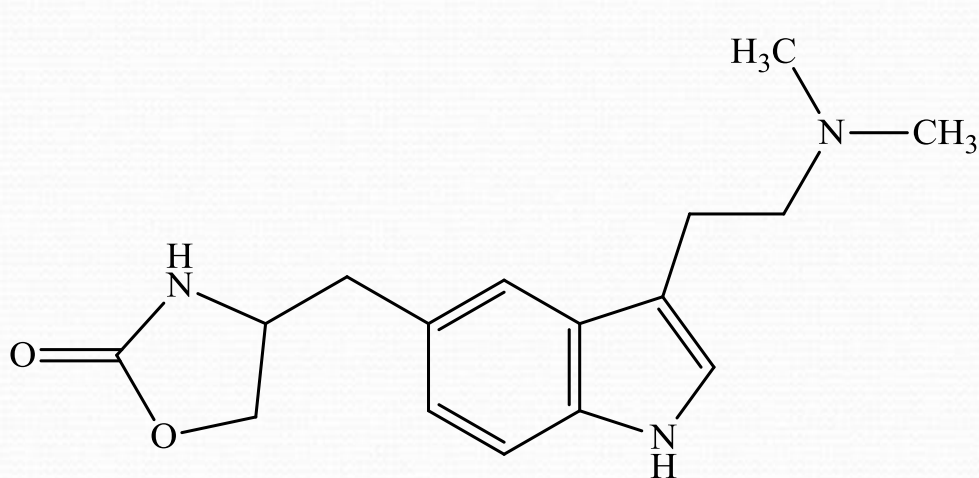
Дериват оксалилиндола



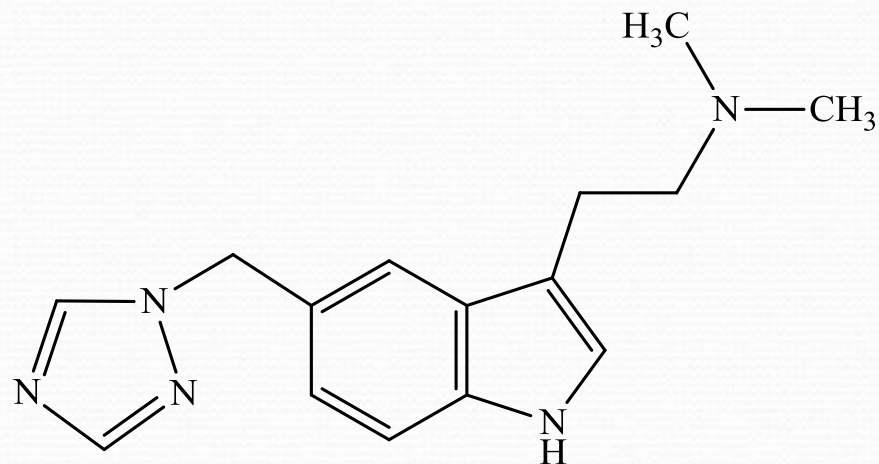
Суматриптан

# Серотонински антимигреници

## Аналози суматриптана



**Золмитриптан**



**Ризатриптан**

Показују бољу биорасположивост и дејство у поређењу са суматриптаном и мање нежељених ефеката. Ризатриптан се користи као бензоат.

# Центар за повраћање

**На активност центра за повраћање утичу:**

- Информације из рецептора у зиду желуца
- Информације из хемиорецепторне зоне
- Информације из вестибуларног апарата

**У хемиорецепторној зони и центру за повраћање се налазе рецептори:**

- мускарински
- хистамински  $H_1$
- допамински  $D_2$
- серотонински  $5-HT_3$
- опиоидни
- никотински



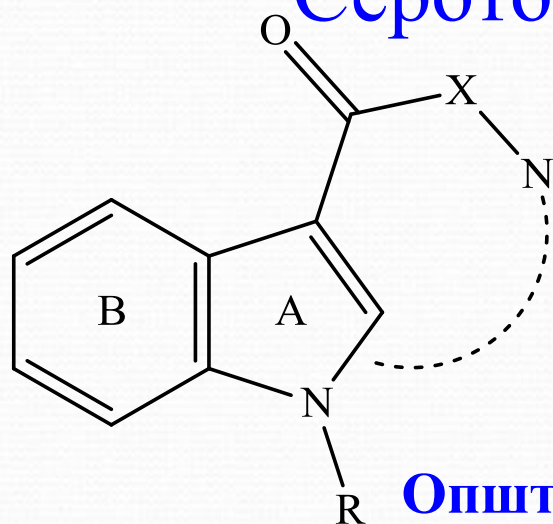
# Антагонисти 5-НТ<sub>3</sub> рецептора

## Серотонински антиеметици

- Користе се у терапији **повраћања** изазваног цитотоксичним дејством хемотерапије и радиотерапије неоплазми, као и у превенцији повраћања изазваног општим анестетикама и другим лековима.
- Безбеднији су у односу на конвенционалне антиеметике
- Мање су ефикасни у сузбијању мучнине и повраћања узрокованих кинетозама.
- Антагонистичка активност према 5-НТ<sub>3</sub> рецепторима. Зову се **сетрони**.

# Антагонисти 5-HT<sub>3</sub> рецептора

## Серотонински антиеметици (SAR)



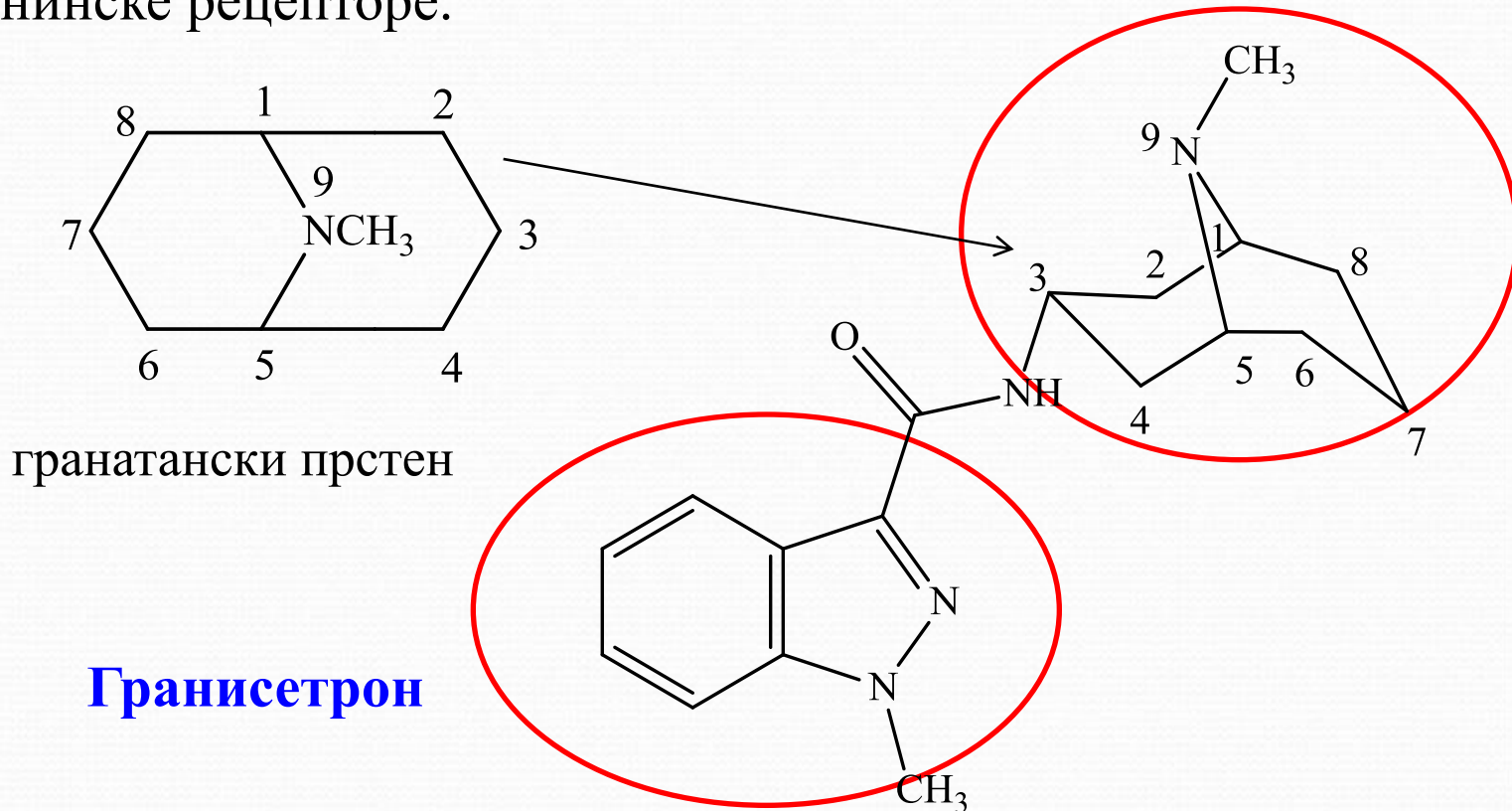
## Општа формула 5-HT<sub>3</sub> антагониста

- Оптимална раздаљина центра прстена A од кисеоника је 3,3-3,5 Å.
- Оптимална раздаљина терминалне амино групе до кисеониковог атома износи 5,1-5,2 Å а до прстена A 6,7-7,2 Å.
- Присуство прстена A није неопходно за дејство, прстен B је важан за везивање за рецепторе због хидрофобне интеракције која се остварује са присутним ароматичним циклусом.

# Антагонисти 5-HT<sub>3</sub> рецептора

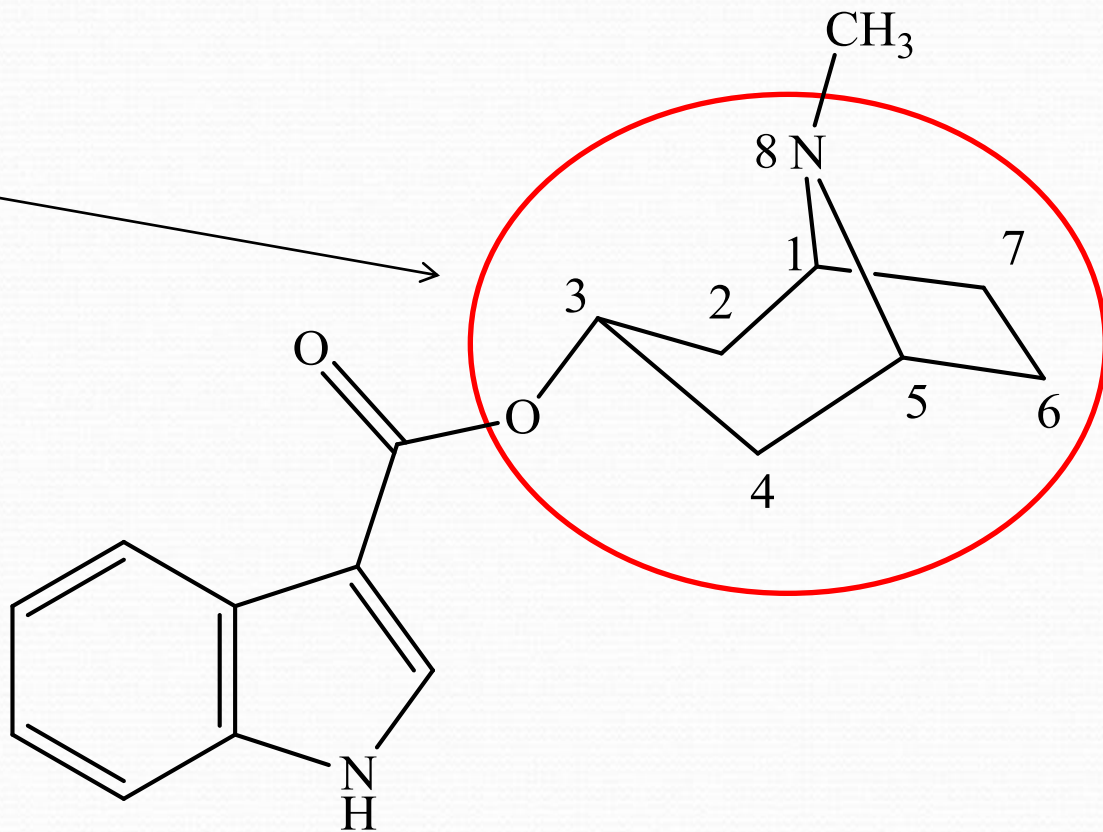
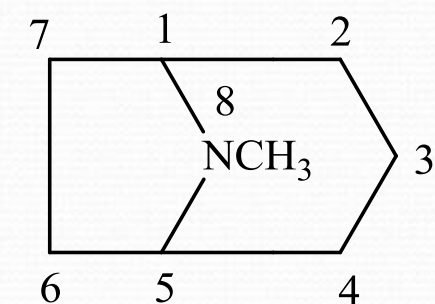
## Серотонински антиеметици

- Даје се *per os* и парентерално. Афинитет везивања гранисетрона за 5-HT<sub>3</sub> рецепторе је од 4 000 до 40 000 пута израженији у односу на друге серотонинске рецепторе.



# Антагонисти 5-HT<sub>3</sub> рецептора

## Серотонински антиеметици

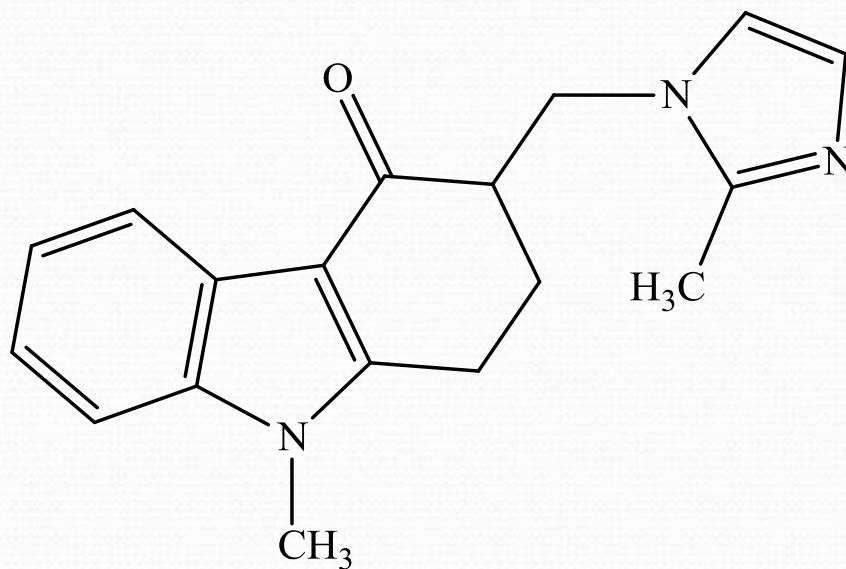




# Антагонисти 5-HT<sub>3</sub> рецептора

## Серотонински антиеметици

- Ондансетрон је и слаб антагонист 5-HT<sub>4</sub> рецептора

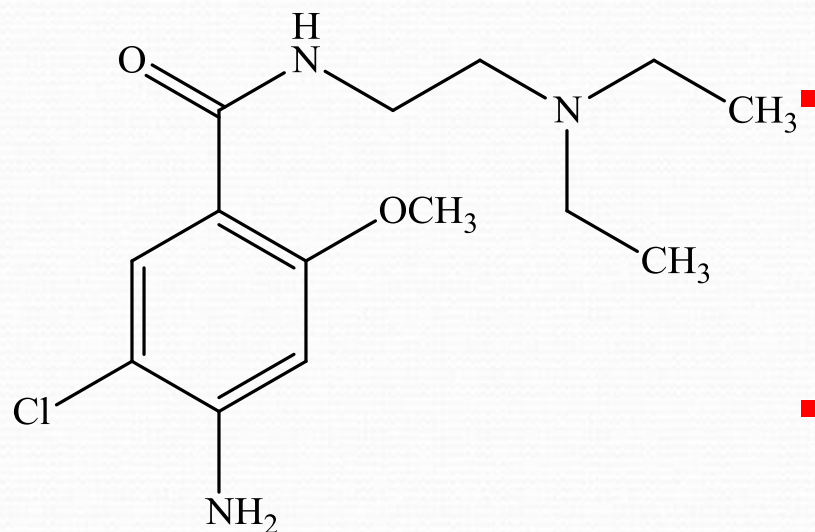


**Ондансетрон**

# Серотонински гастропрокинеци

## Деривати супституисаних бензамида

**Прокинетици** убрзавају пропулзивни мотилитет гастроинтестиналног тракта.



**Метоклопрамид**

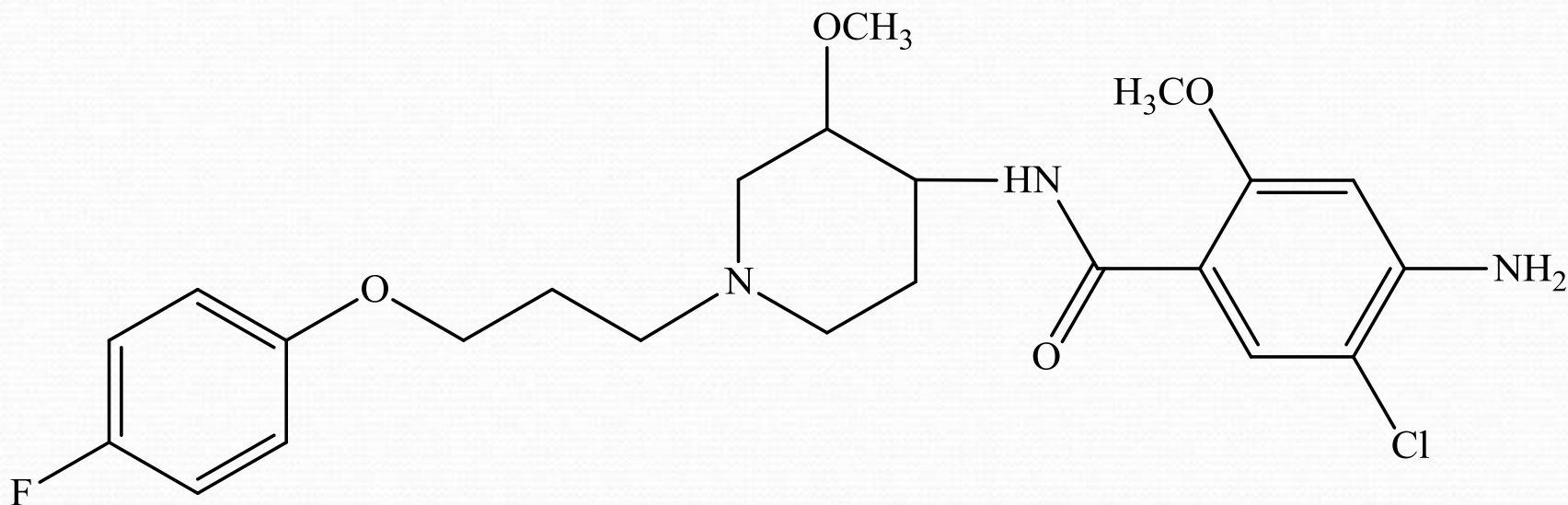
■ Активира 5-HT<sub>4</sub> рецепторе, ослобађа ацетилхолин и сензибилише глатке мишићне ћелије желуца на њега.

■ централна неуролептичка активност!

Метоклопрамид - неселективни антиеметик и гастропрокинетик.

# Серотонински гастропроекинетици

## Деривати супституисаних бензамида

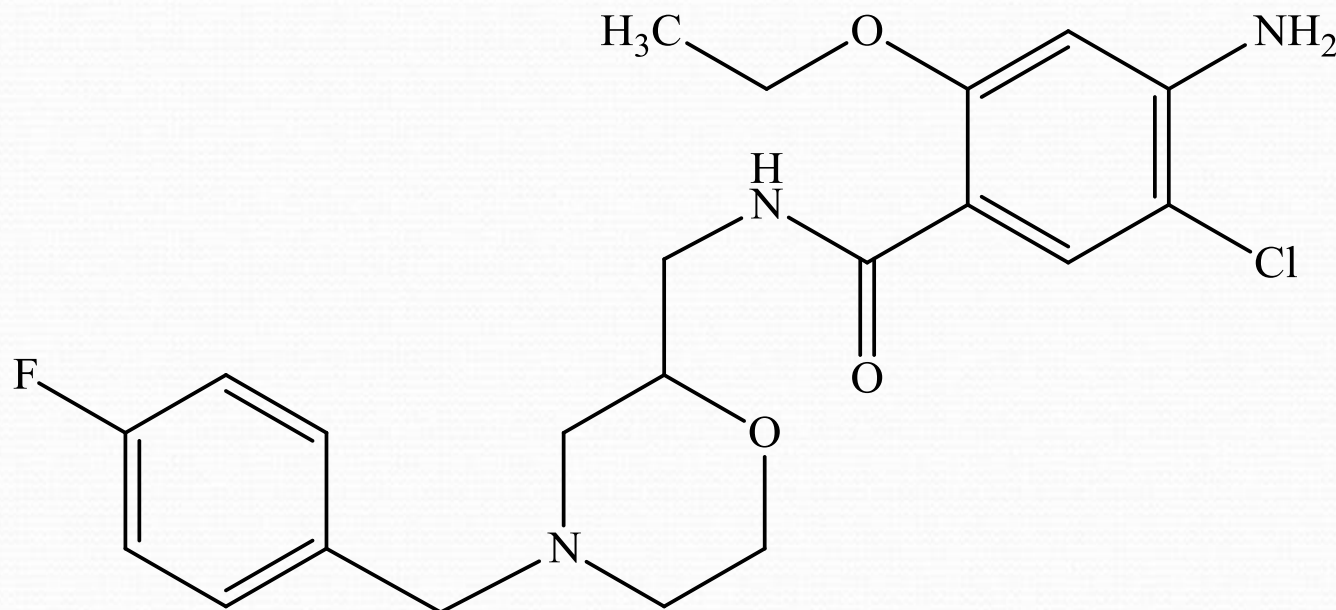


**Цисаприд**

- Продужње QT интервала у ЕКГ-у
- Озбиљне коморске аритмије
- Употреба ограничена!

# Серотонински гастропроектици

## Деривати супституисаних бензамида



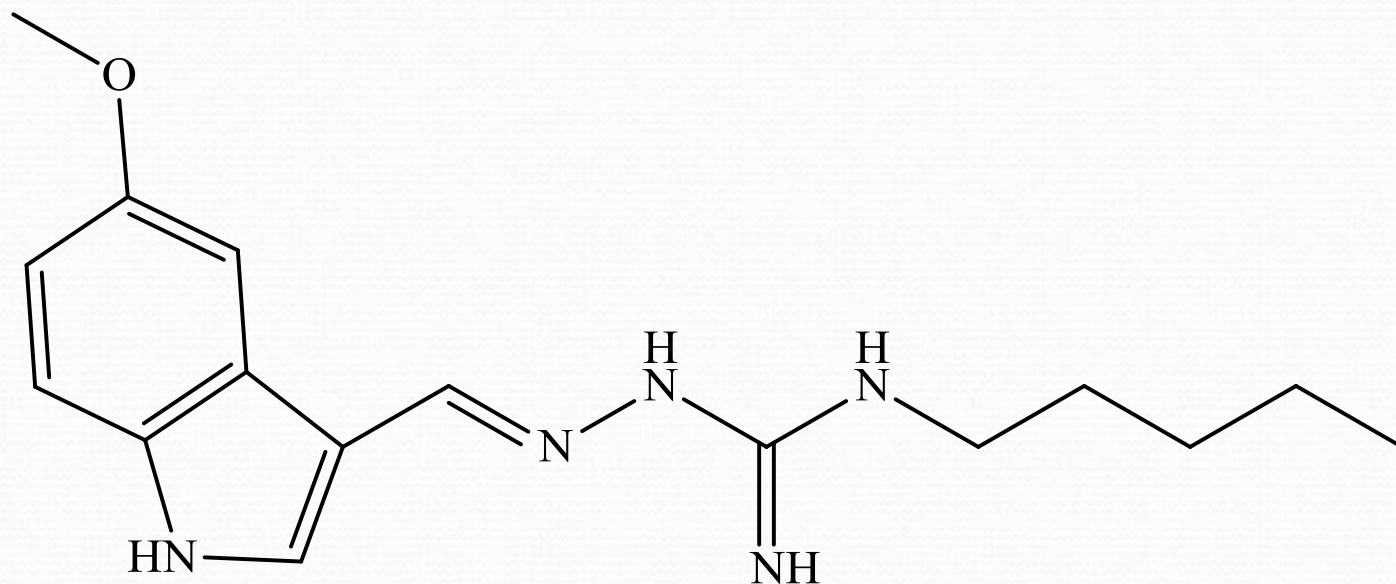
**Мосаприд**

- Дериват цисаприда.
- У терапији се користи цитрат.
- Нема кардиоваскуларна нежељена дејства!



# Серотонински гастропроекинетици

- Парцијални агониста 5-HT<sub>4</sub> рецептора
- Иритабилни синдром црева са доминантном појавом опстипације
- У неким земљама повучен



# Тегасерод