

Стимулиращи ЦНС лекарствени продукти

1. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)
2. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)
3. Norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs)
4. Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors (NDRIs)
5. **Norepinephrine-dopamine releasing agents (NDRAs)**
6. Tricyclic antidepressant (TCAs)
7. Tetracyclic antidepressants (TeCAs)
8. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)
9. Miscellaneous
 - 9.1. 5-HT_{1A} Receptor Agonists
 - 9.2. 5-HT₂ Receptor Antagonists
 - 9.3. Selective Serotonin Reuptake Enhancers (SSREs)
 - 9.4. Sigma Receptor Agonists
 - 9.5. Mood Stabilizers

Антидепресанти (N06A)

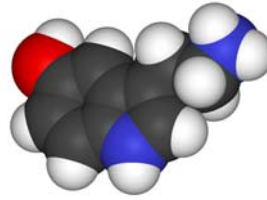
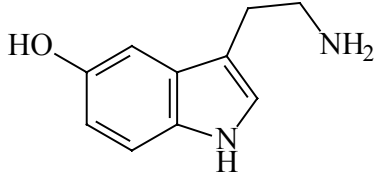
1. tricyclic antidepressants (TCAs),
2. tetracyclic antidepressants (TeCAs),
3. selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs),
4. serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)
5. monoamine oxidase inhibitors (MAOIs),
6. Други

6. Други:

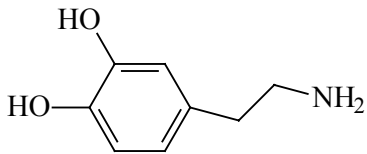
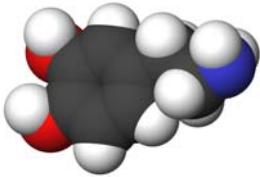
- Dopamine reuptake inhibitors (DARI)
- Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors (NDRI)
- Norepinephrine reuptake inhibitor (NRI) or (NARI)
- Serotonin-noradrenaline-dopamine reuptake inhibitor (SNDRI)
- Selective serotonin reuptake enhancer (SSRE)
- Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA)

1. трициклични производни
2. бициклични производни
3. тетрациклични производни
4. моноциклични производни
5. инхибитори на моноаминооксидазата тип А
6. други антидепресанти

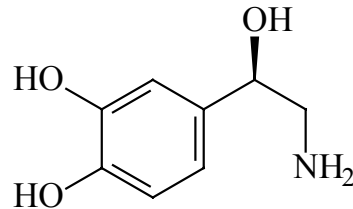
Serotonin (5-hydroxytryptamine)



Dopamine (3,4-dihydroxyphenethylamine; 3-hydroxytyramine)

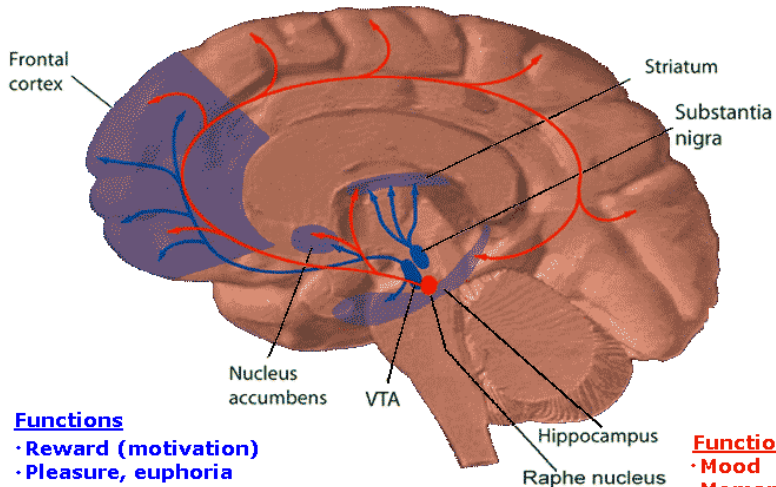


Noradrenaline (Norepinephrine)



Dopamine Pathways

Serotonin Pathways

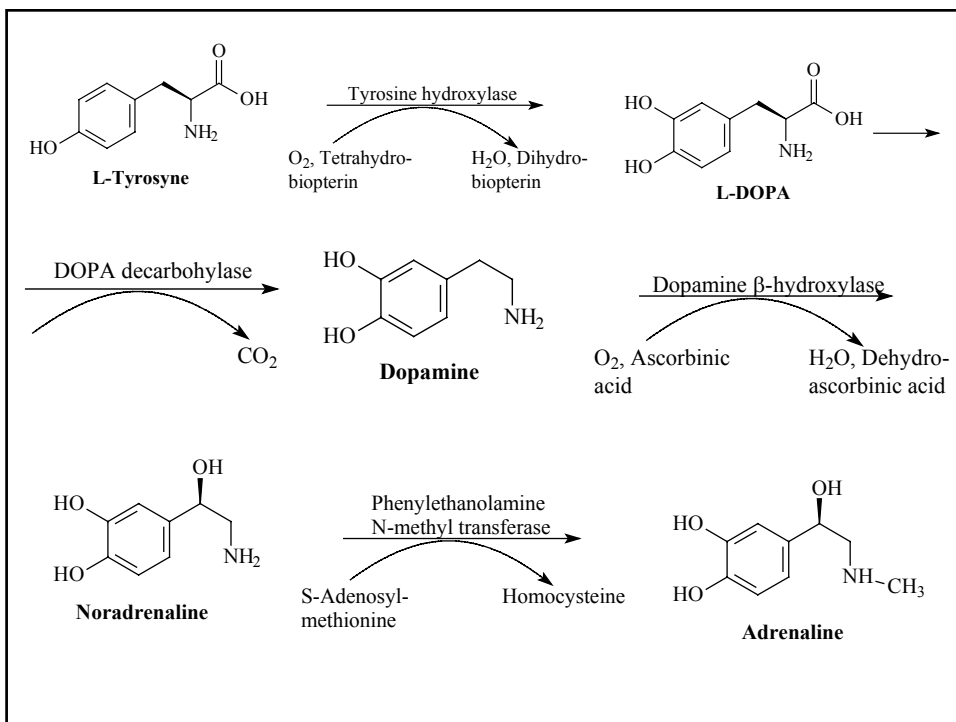
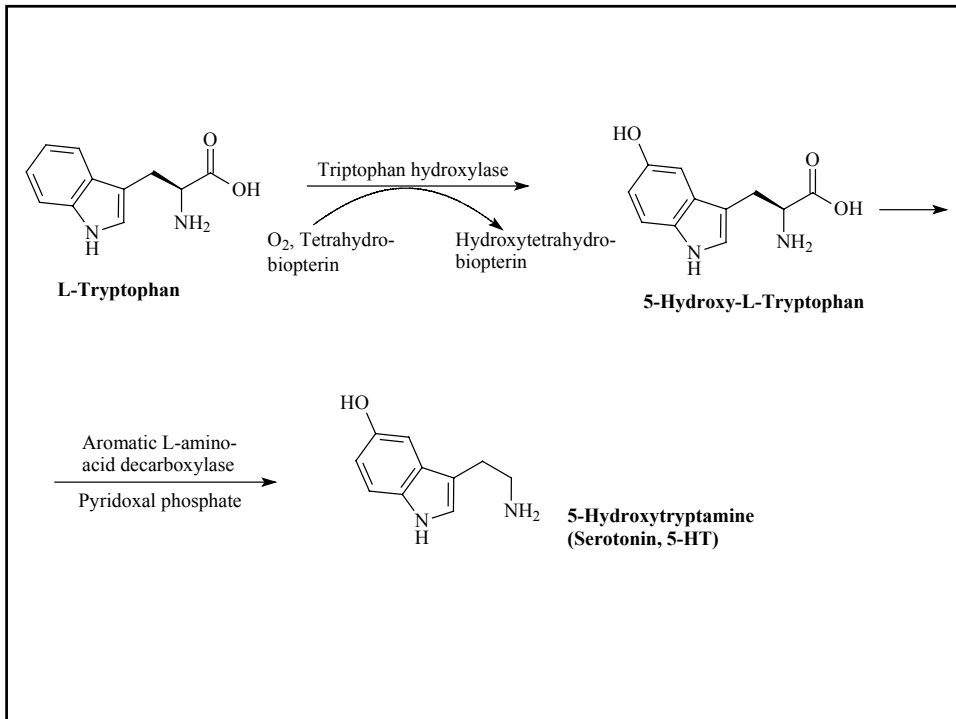


Functions

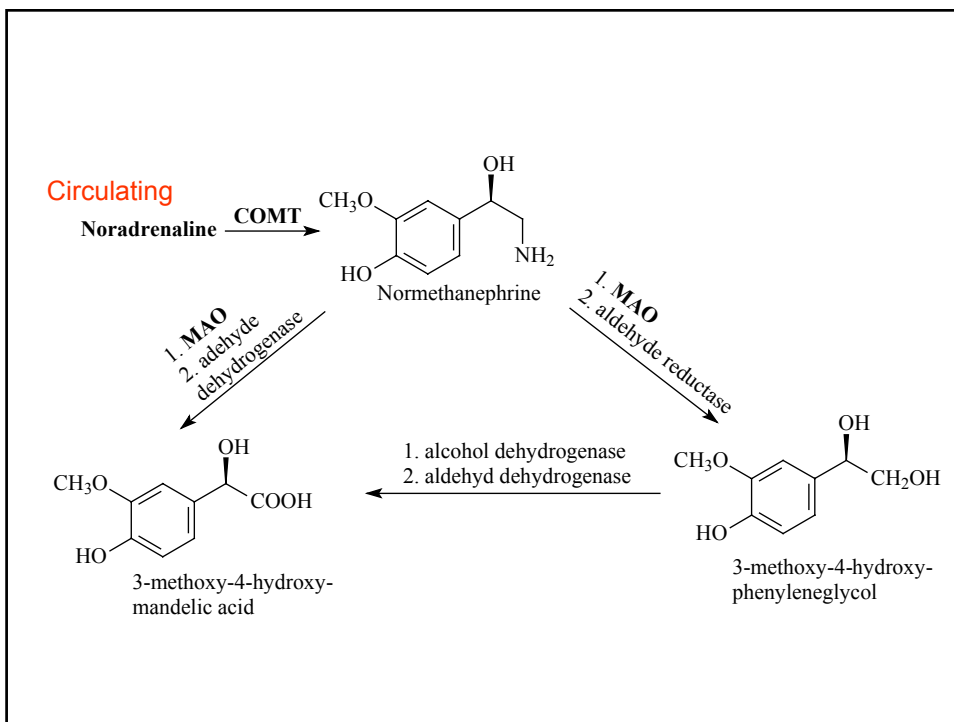
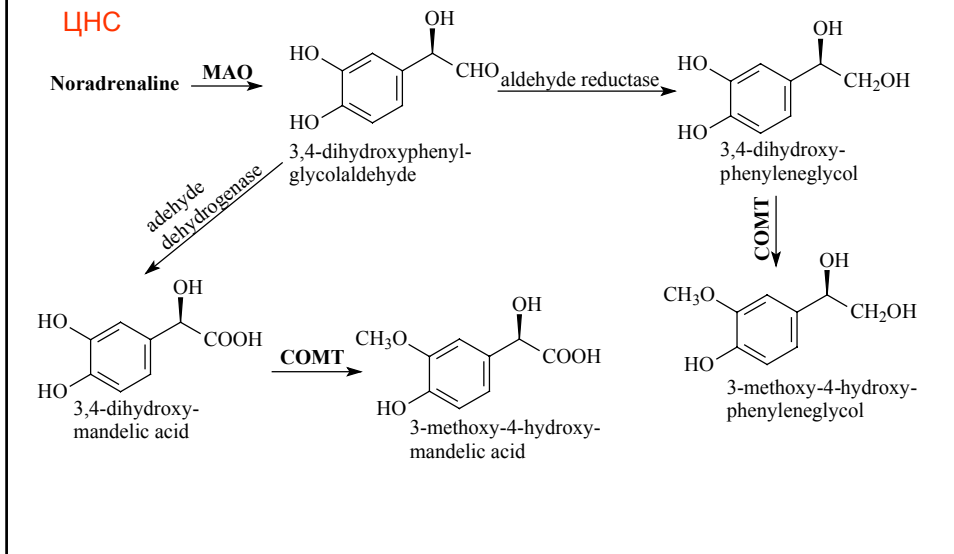
- Reward (motivation)
- Pleasure, euphoria
- Motor function (fine tuning)
- Compulsion
- Perseveration

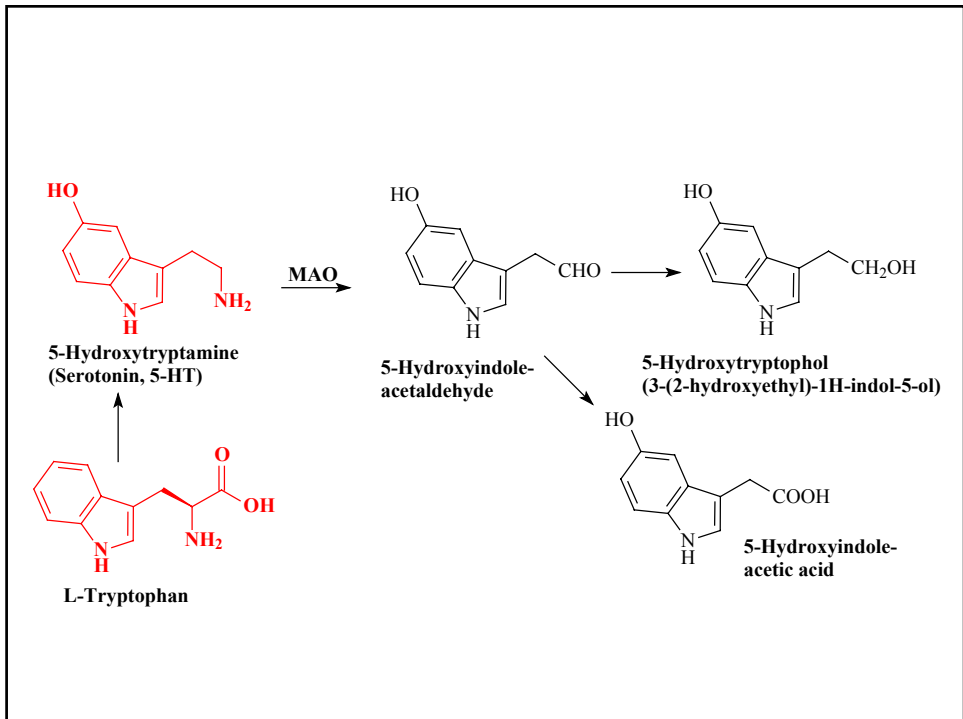
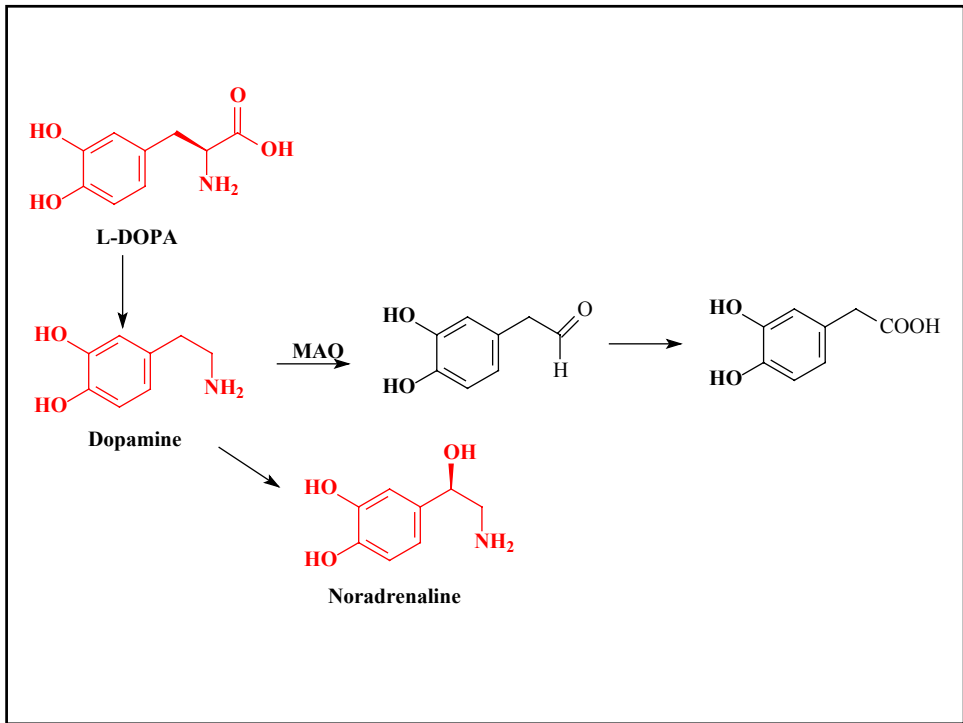
Functions

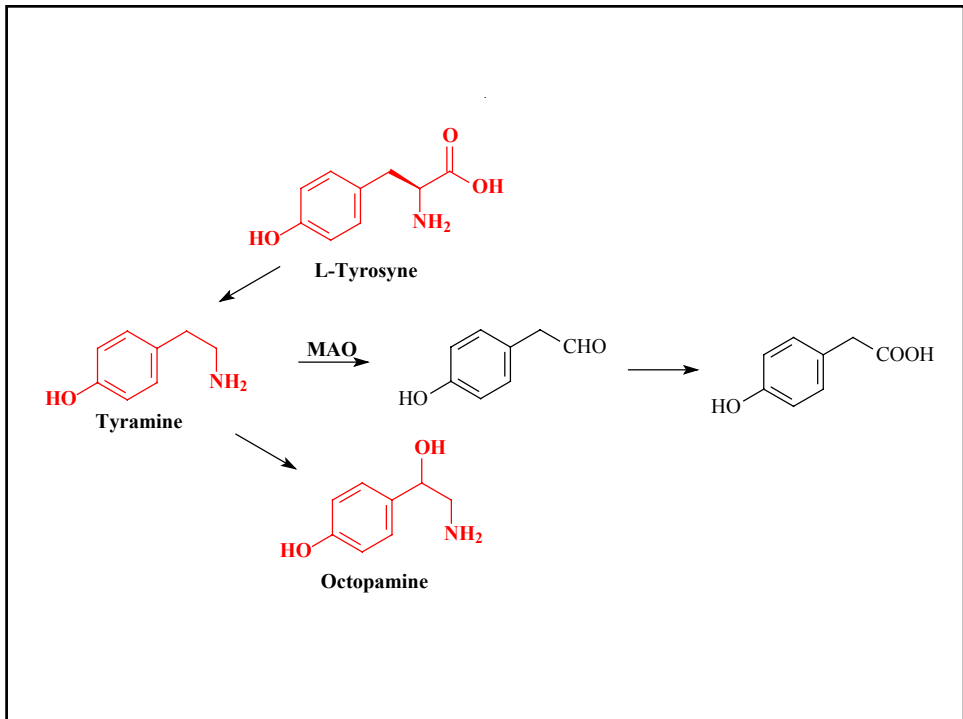
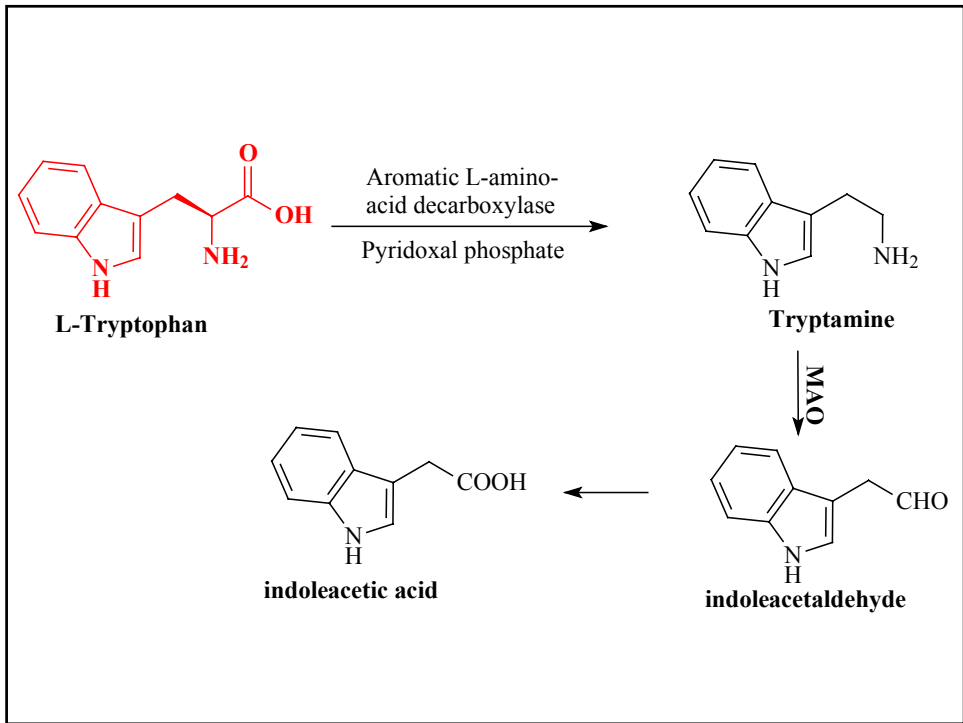
- Mood
- Memory processing
- Sleep
- Cognition



Метаболизъм на биогенните амини







Трициклични антидепресанти

Механизъм на действие

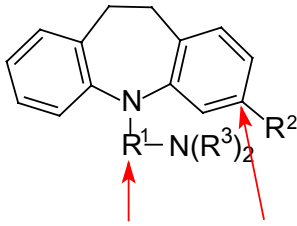
Трицикличните антидепресанти потискат обратното поемане на катехоламините и серотонина в синапсите, без да блокират постсинаптичните рецептори. Това води до увеличено съдържание на медиаторите в областта на рецепторите. Имат и холинолитично действие, както и ефекти върху хистамина и мускарина.

Токсичност:

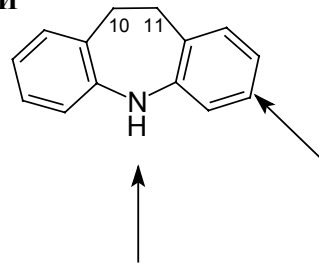
Страничните им ефекти включват учестяване на сърдечния ритъм, сънливост, сухост в устата, запек, задържане на урина, замъглено зрение, световъртеж, объркване, сексуални дисфункции. Токсичността им се проявява при приблизително десетократно превишаване на дозата. Често причиняват смърт, тъй като предизвикват аритмия.

ДИБЕНЗОАЗЕПИНИ

5H-ДИБЕНЗО[b,f]АЗЕПИНИ



активни центрове



10,11-дихидро-5H-добензо[b,f]азепин

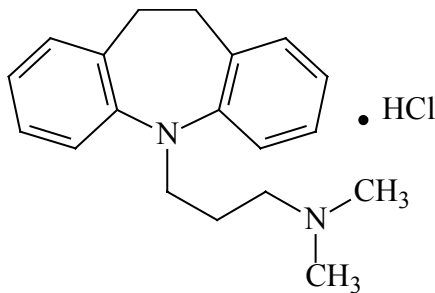
Заместителят на на 5-то място е основен за фармакологичния ефект.

- Той трябва да бъде от не повече от 2-3 въглеродни атома. При условие, че веригата съдържа над 4 атома – производните са неактивни.
- Тази верига съдържа базичен азотен атом, към който са свързани 1 или 2 метилови групи. При увеличаване на молекулната маса на тези заместители активността на производните намалява или се губи.

Imipramine

5-(3-dimethylaminopropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine hydrochloride

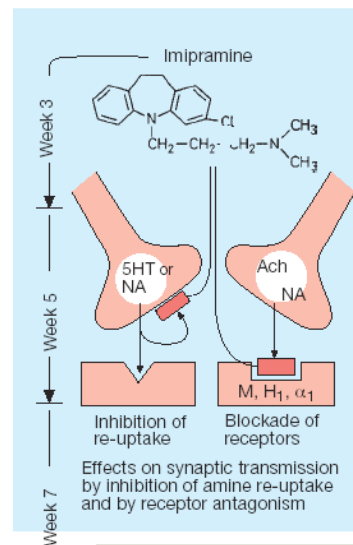
10,11-dihydro- N,N- dimethyl-5H- dibenz[b, f]azepine-5-propanamine



Ph Eur
Imipramine Hydrochloride

3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amine hydrochloride

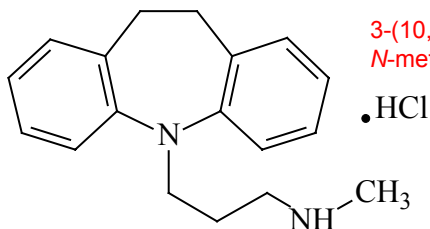
50-те години на 20 в.,
първият трициклически антидепресант



Desipramine

Ph Eur

Desipramine Hydrochloride



3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N*-methylpropan-1-amine hydrochloride

•HCl

10,11-dihydro- *N*- methyl-5*H*- dibenz[*b,f*]azepine-5-propanamine hydrochloride

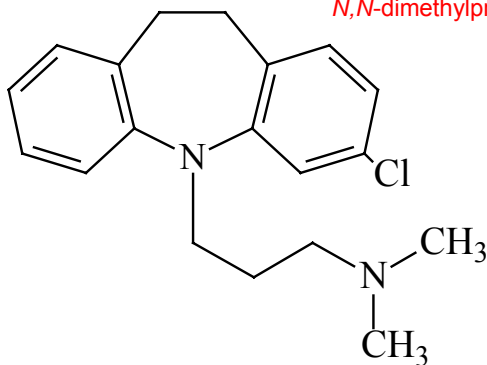
10,11-dihydro-5-(3-methylaminopropyl)-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine hydrochloride

Активен метаболит на Imipramine

Clomipramine

Ph Eur

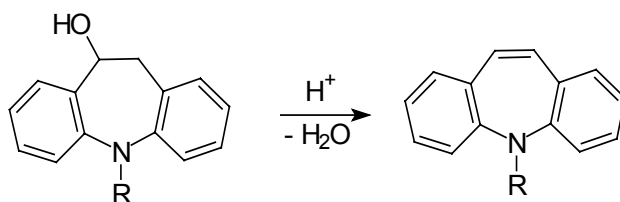
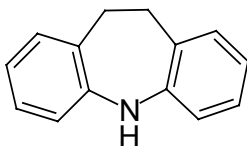
Clomipramine Hydrochloride



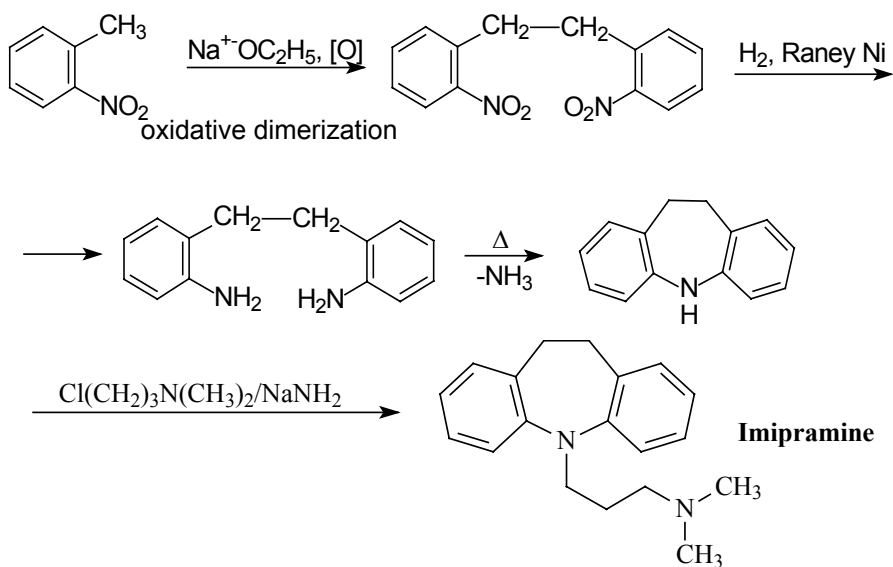
3-(3-Chloro-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amine hydrochloride

**3-chloro-5-[3-(dimethylamino)propyl]-
10,11-dihydro-5*H*-dibenz[*b,f*]azepine hydrochloride**

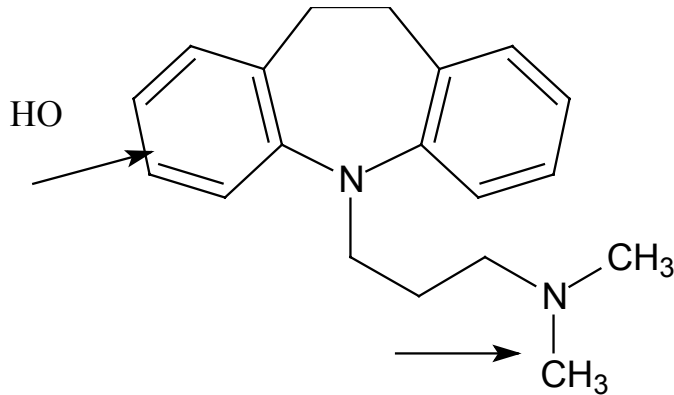
Разпадни подукти при Imipramine, Desipramine



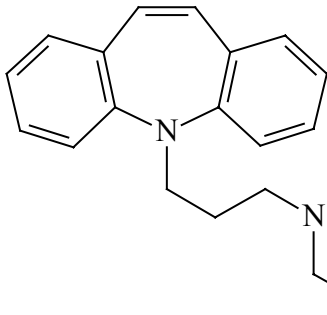
Получаване



Метаболизъм



Opipramol

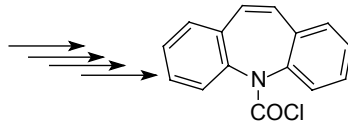
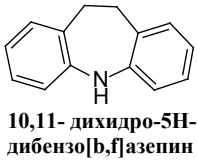


4-[3-(5H-dibenz[b, f]azepin-5-yl)propyl]-1-piperazineethanol dichydrochloride

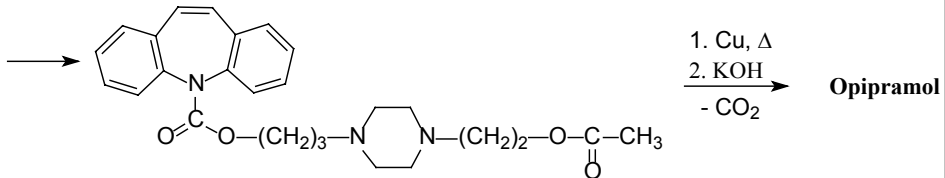
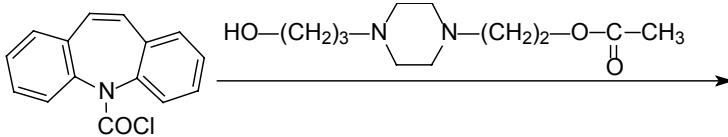
Агонист на σ -опиоидните рецептори

Opipramol (Opipramol-neuraxpharm®, Insidon®), първоначално е използван като **анксиолитик** в Германия. По структура се числи към групата на ТСА, но ефекта му като инхибитор на рептейка на невротрансмитери е недостатъчен в сравнение другите членове на групата. **Opipramol** притежава слаб до умерен афинитет като антагонист на D₂, 5-HT₂, H₁, H₂, и ацетилхолиновите рецептори от мускаринов тип.

Получаване:



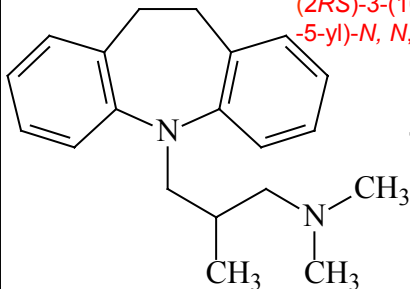
Виж получаването на Carbamazepine



Trimipramine

Ph Eur
Trimipramine Maleate

(2RS)-3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N, N,2-trimethylpropan-1-amine (Z)-but-2-enedioate



(RS)-5-(3-dimethylamino-2-methylpropyl)-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepine maleate

Трициклический антидепрессант с анксиолитическими и седативными свойствами

Механизмът му се различава от останалите ТСА.

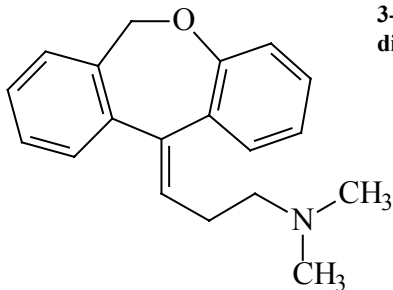
Основните му ефекти се дължат на постсинаптична блокада:

- силен : 5-HT₂, Muscarinic, H₁, H₂,
- умерен : D₂
- слаб : 5-HT₁

Странични ефекти - силни антихолинергични и антиадренергични.

Аналогични с тези на Doxepin

Дохерин



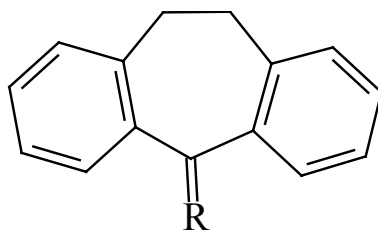
3-(dibenzo[b,e]oxepin-11(6H)-ylidene)-N,N-dimethylpropan-1-amine

Дохерин инхибира рептейка на serotonin и noradrenaline синаптичната цепка. Инхибирането на обратното поемане на dopamine много слабо.

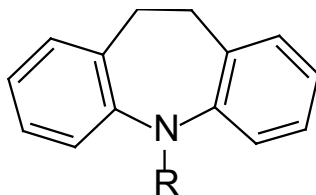
Притежава блокиращо действие върху различен тип **постсинаптични рецептори**:

- Изключително силно : histaminic H_1 , H_2
- силно : 5-HT₂, adrenergic α_1 , muscarinic
- умерено : 5-HT₁
- слабо : D₂, adrenergic α_2

ДИБЕНЗОЦИКЛОХЕПТАДИЕНИ

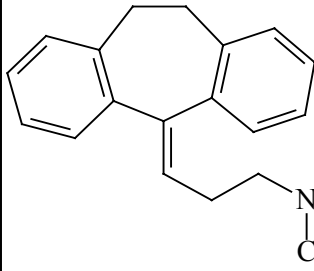


СТРУКТУРНИ АНАЛОЗИ НА ДИБЕНЗОАЗЕПИНИТЕ



Amitriptyline

3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo [a ,d]cyclohepten-5-ylidene)-N,N- dimethyl-1-propanamine hydrochloride



HCl

Ph Eur

Amitriptyline Hydrochloride

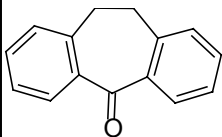
3-(10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ylidene)-N,N-dimethylpropan-1-amine hydrochloride

Инхибира реџптейка на serotonin и noradrenaline.

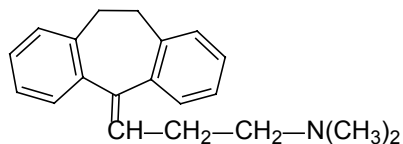
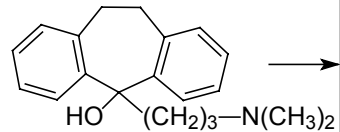
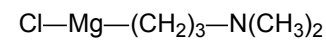
Притежава мощен обратно агонистичен ефект към 5-HT_{2C} рецепторите, което води до увеличаване на освобождаването на noradrenaline и dopamine в префронталния кортекс.

Amitriptyline също антагонизира H₁, mAChRs, α и 5-HT₂-рецепторите.

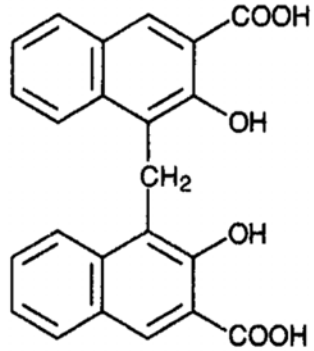
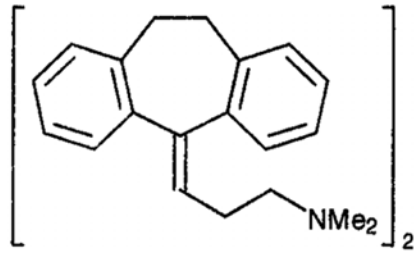
Получаване:



добензосуберон



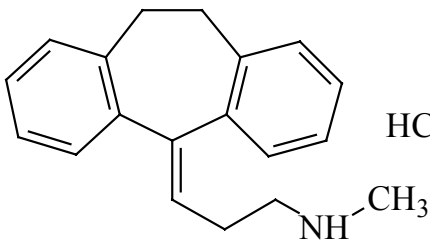
Amitriptyline Embonate
BP2007



Antidepressant

Nortriptyline

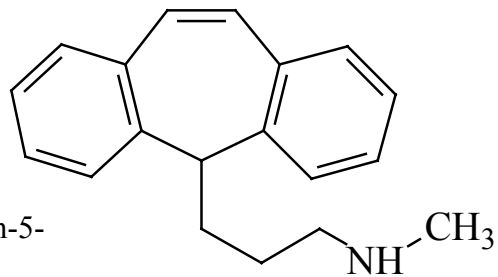
Ph Eur
Nortriptyline Hydrochloride



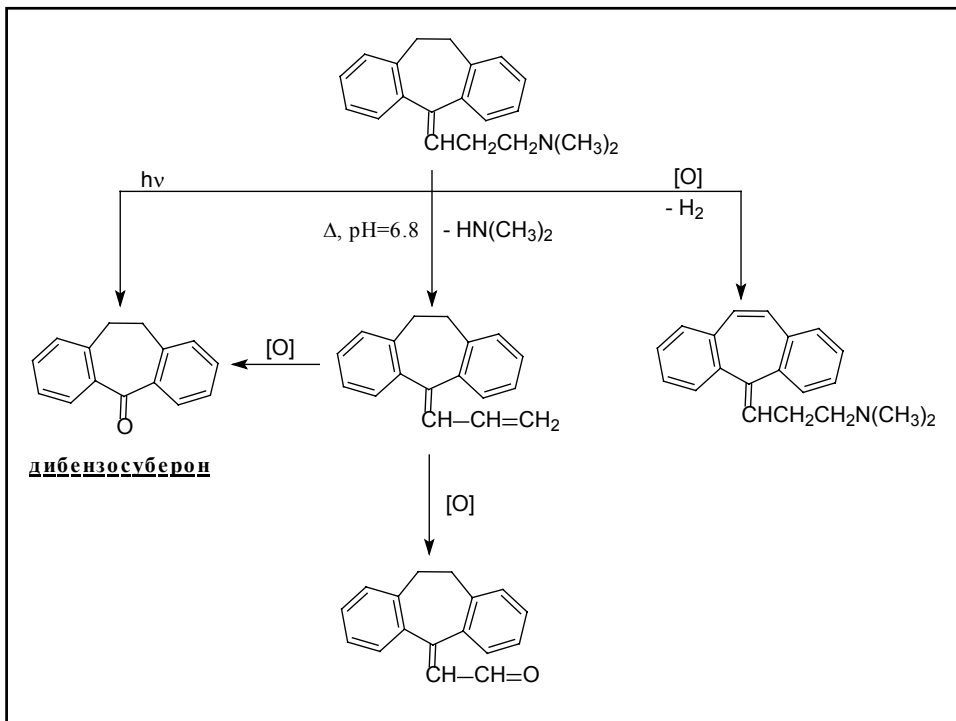
HCl

**АКТИВЕН МЕТАБОЛИТ
НА AMITRIPTYLINE**

Protriptyline

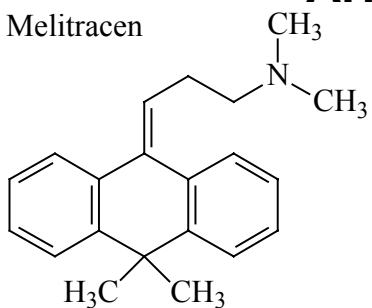


3-(5*H*-dibenzo[*a,d*][7]annulen-5-yl)-*N*-methylpropan-1-amine



АНТРАЦЕНИ

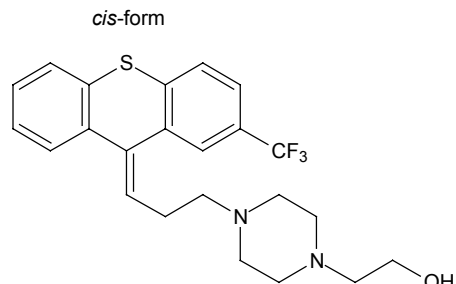
Melitracen



3-(10,10-dimethyl-9(10 H)-
anthracenyldene)-
N,N- dimethyl-1-propanamine

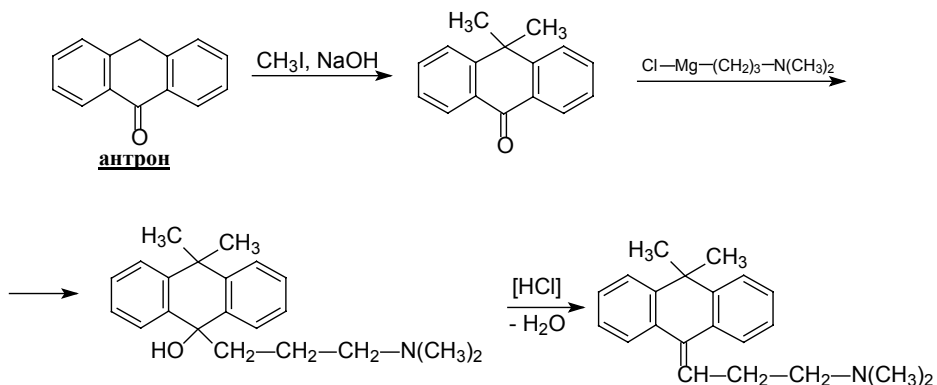
Adrenergic uptake inhibitor

HCl



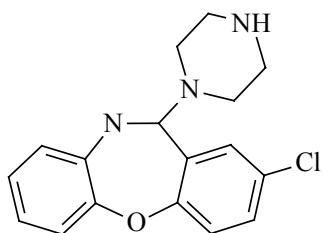
Заедно с **flupentixol** (невролептик от групата на тioxантените) **melitracen** влиза в състава на **Deanxit** – лекарствен продукт за лечение на синдрома ТДА (тревожност – депресия – астения).

Получаване:



Амохарине

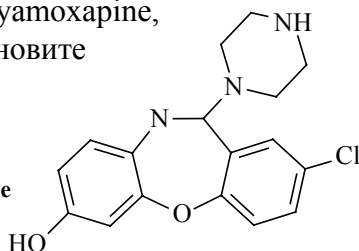
2-Chloro-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepine



Амохарине инхибитор на обратното поемане на норадреналин и слаб на serotonin.

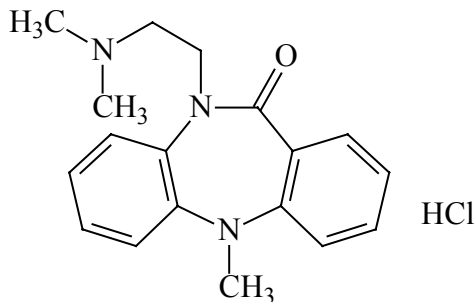
Един от метаболитите му, 7-hydroxyамохарине, има блокиращ ефект върху допаминовите рецептори

7-hydroxyамохарине



Dibenzepin

10-[2-(Dimethylamino)ethyl]-5,10-dihydro-5-methyl-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-one



Мускаринов антагонист
(холинолитично действие)

Антихистаминно действие.

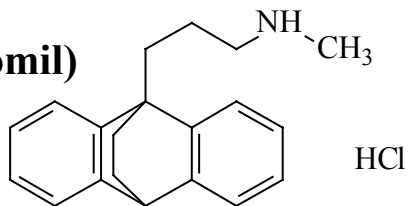
[norepinephrine reuptake inhibitor \(NRI\)](#)

Тетрациклични антидепресанти

Maprotiline (Ludiomil)

Ph Eur

Maprotiline Hydrochloride



3-(9,10-ethanoanthracen-9(10H)-yl)-N-methylpropan-1-amine hydrochloride

3-(9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracen-9-yl)-N-methylpropan-1-amine hydrochloride

Проявява блокиращ ефект към
постсинаптични рецептори:

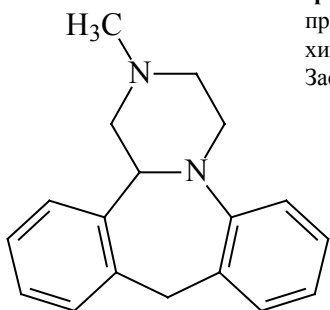
- силен : α_1
- умерен : 5-HT₂, muscarinic, H₁, D₂
- слаб : α_2
- Изключително слаб : 5-HT₁

**Силен инхибитор на рептейка
на norepinephrine със слаби
ефекти върху рептейка на
serotonin и dopamine.**

Това е първият въведен в практиката тетрацикличен антидепресант. Той притежава и анксиолитично, антихистаминово и слабо холинолитично действие.

Mianserin

Mianserin се числи към групата на **noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA)** и притежава антидепресивен, анксиолитичен, хипнотичен, антиеметичен и антихистаминов ефект. Засилва апетита (orexigenic effect).



HCl

Ph Eur

Mianserin Hydrochloride

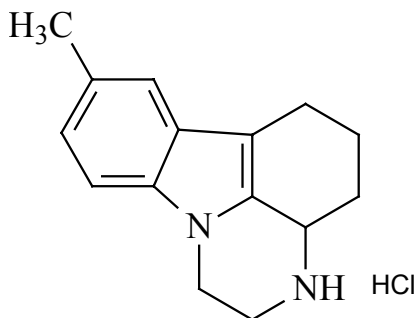
**(RS)-2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro
dibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azepine hydrochloride**

Mianserin е антагонист на H_1 , $5-HT_{1D}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$, $5-HT_6$, $5-HT_7$, α_1 - и α_2 -адренергичните, действа също като инхибитор на реъртейка на norepinephrine (NRI) чрез блокиране на norepinephrine transporter (NET).

Притежава пренебрежимо малък афинитет към ацетилхолиновите рецептори от мускаринов тип , и **не притежава** холинолитични свойства.

Pirlindole

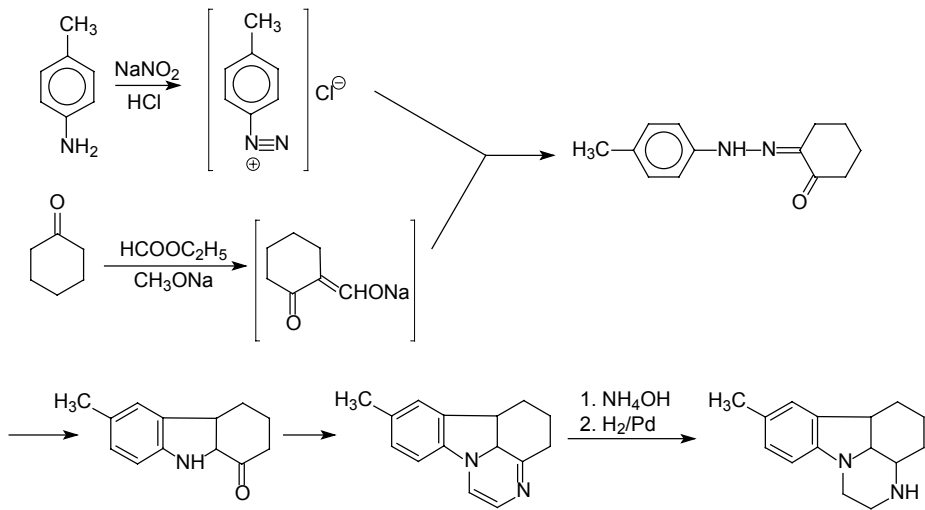
2,3,3a,4,5,6-hexahydro-8-methyl-1H-pyrazino[3,2,1-j,k]-carbazole hydrochloride



Наред с потискането на обратното залавяне на норадреналина и серотонина в невроните, той обратимо потиска MAO – А.

Pirlindol е мощен реъртейк инхибитор на norepinephrine със слаби ефекти върху обратното поемане на serotonin и dopamine.

Получаване

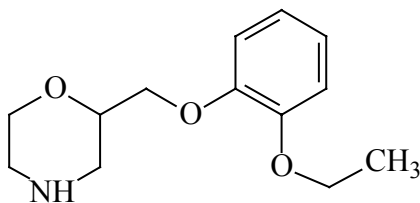


Други антидепресанти

Моноциклични

Viloxazine

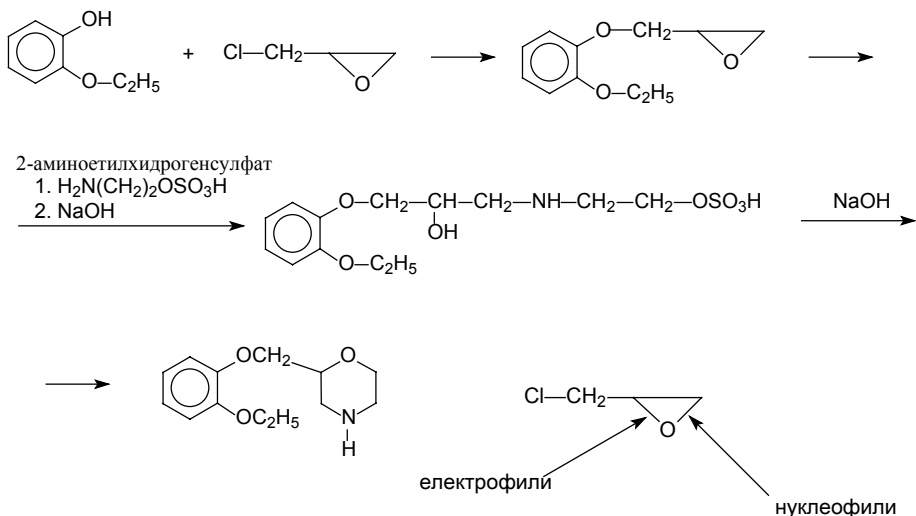
Norepinephrine reuptake inhibitor (NRI)



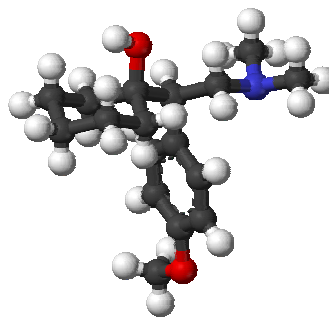
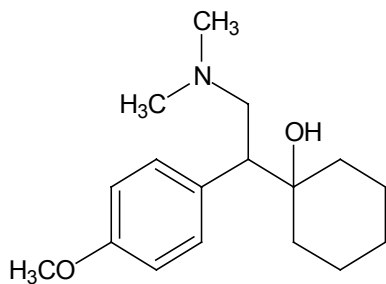
• HCl

2-[(2-етоксифенокс)метил]морфолин

Получаване



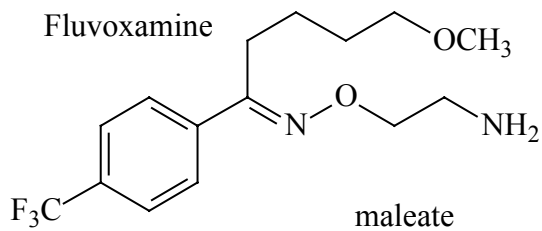
Venlafaxine Hydrochloride



Ph Eur

1-[(1*R*S)-2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol hydrochloride

Serotonin noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI).



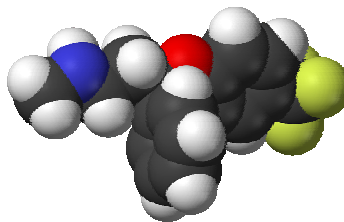
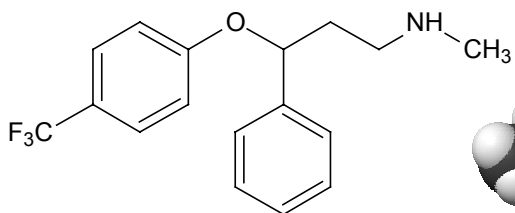
**Fluvoxamine Maleate
BP2007**

(E)-5-Methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-pentanone-O- (2-aminoethyl)oxime

(E)-5-methoxy-4-trifluoromethylvalerophenone O-2-aminoethyl oxime maleate

Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

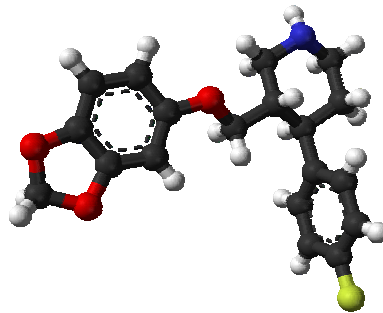
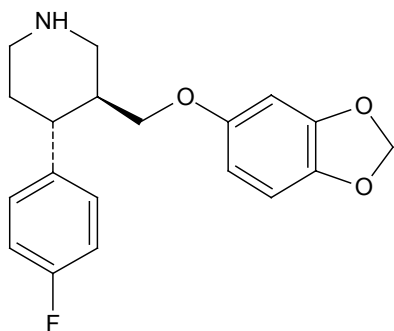
Fluoxetine (Prozac)



(*RS*)-*N*-methyl-3-phenyl-3-[4- (trifluoromethyl)phenoxy]propan-1-amine

Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

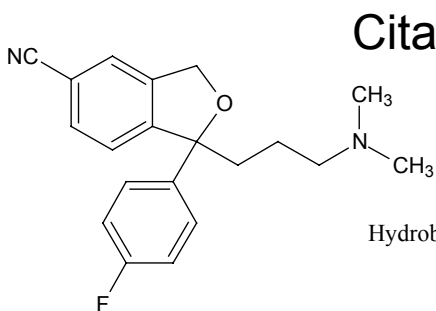
Paroxetine



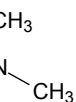
(3*S*,4*R*)- 3-([benzo[*d*] [1,3]dioxol-5-yloxy] methyl)- 4-(4-fluorophenyl) piperidine

[Selective serotonin reuptake inhibitor \(SSRI\)](#)

бициклични



Citalopram

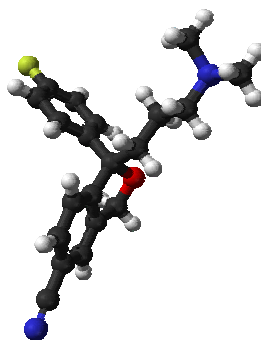
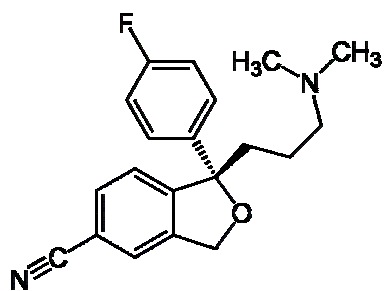


Hydrobromide

(*RS*)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile

[Selective serotonin reuptake inhibitor \(SSRI\)](#)

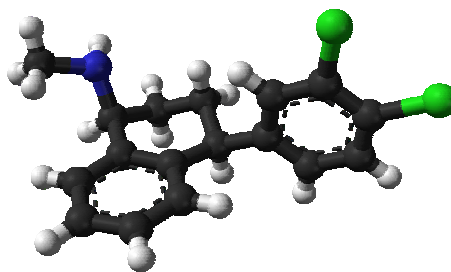
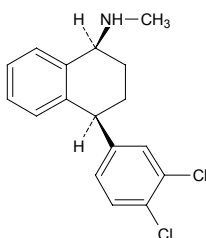
Escitalopram



(*S*)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile

[Selective serotonin reuptake inhibitor \(SSRI\)](#)

Sertraline



(1*S*,4*S*)-4-(3,4-dichlorophenyl)-*N*-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-amine

[Selective serotonin reuptake inhibitor \(SSRI\)](#)

ИНХИБИТОРИ НА МОНОАМИНООКСИДАЗАТА

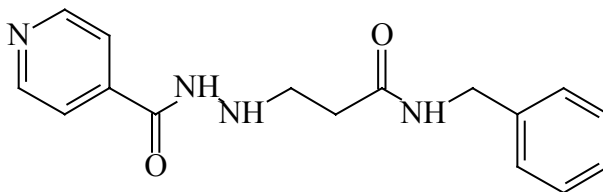
Под действие на MAO-A настъпва дезаминирането на норадреналина и серотонина (5-хидрокситриптамин), под действие на MAO-B – на допамина, фенетиламина и бензиламина. Вследствие на това се възстановява виталността на болните, нормализират се поривите и волевите реакции, възвръща се нормалната емоционалност и се подобрява настроението.

Лечението с MAO-инхибитори се спира постепенно – разкото прекъсване може да доведе до появата на синдром на отнемането и да се появят сърдечни смущения вкл. промени в кръвното налягане.

При лечение с MAO-инхибитори не бива да се приемат храни и напитки, богати на тирамин. Такива са сирене, пешена риба, птичи черен дроб, шоколад, червено вино, бира и др., тъй като може да се повиши кръвното налягане и да се стигне до хипертонична криза.

Необратими инхибитори - неселективни

Nialamide

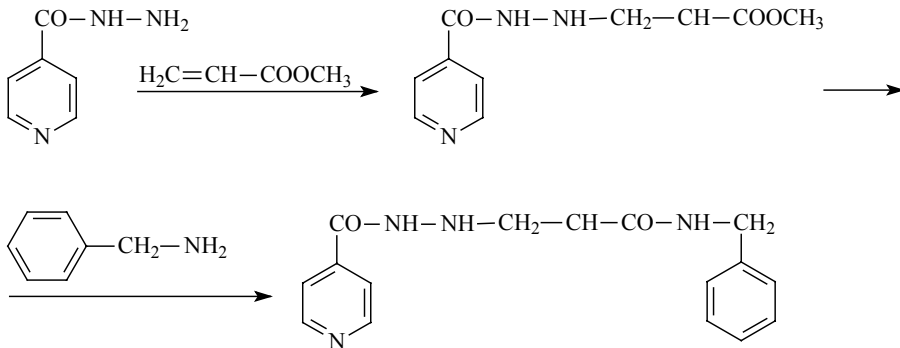


4-pyridinecarboxylic acid 2-[3-oxo-3-[(phenylmethyl)amino]propyl]hydrazide

isonicotinic acid 2-[2-(benzylcarbamoylethyl)]hydrazide

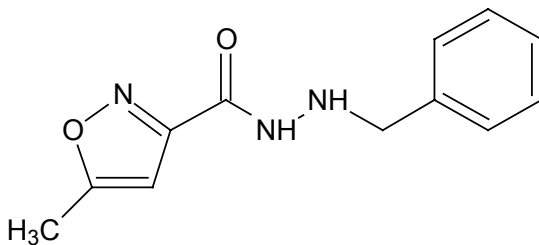
Monoamine oxidase inhibitor

Получаване



Обратими инхибитори - неселективни

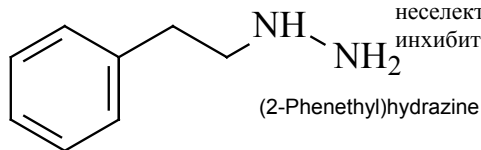
Isocarboxazid



*N*¹-benzyl-5-methylisoxazole-3-carbohydrazide

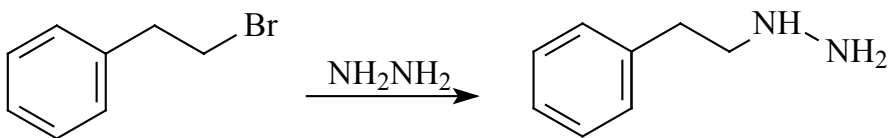
Monoamine oxidase inhibitor

Phenelzine



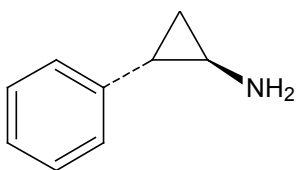
Прилага се като антидепресивен и анксиолитичен агент или потискащо паниката средство. Действа като неселективен и обратим MAO инхибитор.

Получаване

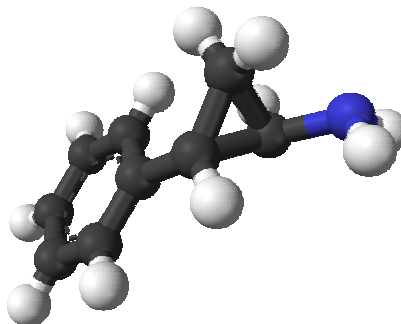


Monoamine oxidase inhibitor

Tranlycypromine



(±)-*trans*-2-phenylcyclopropyl-1-amine

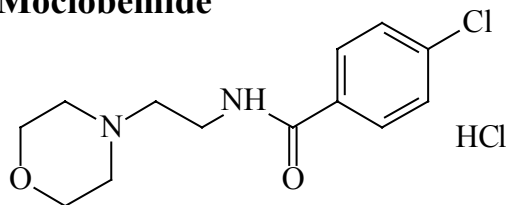


Прилага се като антидепресивен и анксиолитичен агент. Действа като неселективен и обратим MAO инхибитор.

Monoamine oxidase inhibitor

Обратими инхибитори – селективни MAO-A

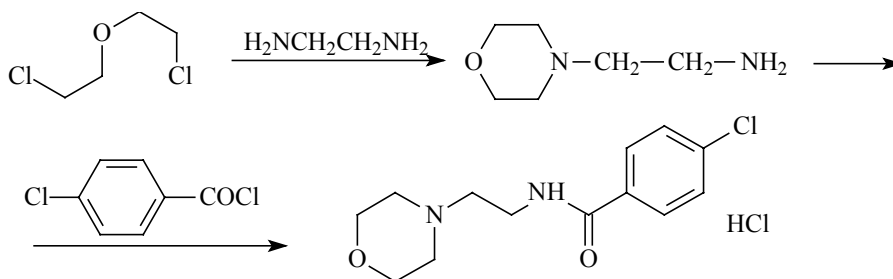
Moclobemide



4-Chloro- N- [2-(4-morpholinyl)ethyl]benzamide

Monoamine oxidase inhibitor

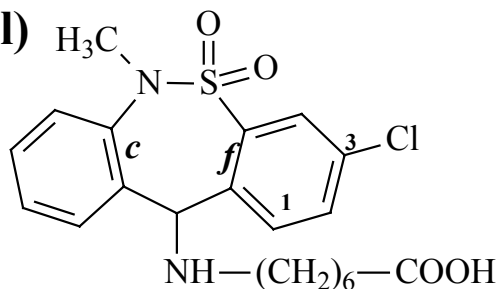
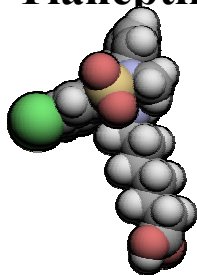
Получаване



	Anxiolysis	Drive, energy	α ₁ -Blockade	Parasympatholytic activity	Indication
<p>Amitriptyline</p> <p>50-150 mg/d t_{1/2} = 30-40h</p>	↑	↓	↑	↑	Patient: Depressive, anxious, agitated
<p>Imipramine</p> <p>50-200 mg/d t_{1/2} = 9-20h</p>	↑	-	↑	↑	Patient: Depressive, normal drive

	Anxiolysis	Drive, energy	α ₁ -Blockade	Parasympatholytic activity	Indication
<p>Desipramine</p> <p>75-200 mg/d t_{1/2} = 15-60h</p>	↑	↑	↑	↑	Patient: Depressive, lack of drive and energy
<p>Fluoxetine</p> <p>20-40 mg/d t_{1/2} = 48-96h</p>	-	↑	-	-	Patient: Depressive, lack of drive and energy
<p>Moclobemide</p> <p>300 mg/d t_{1/2} = 1-2h</p>	-	↑	-	-	Patient: Depressive, lack of drive and energy

Tianeptine (Coaxil)

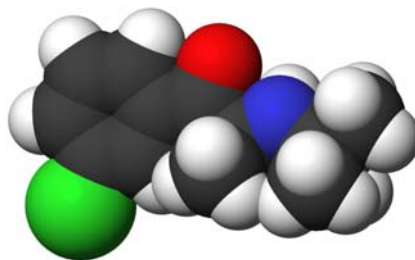
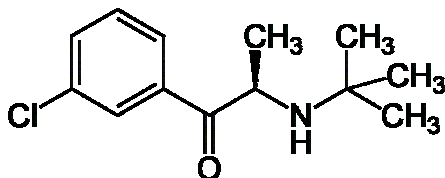
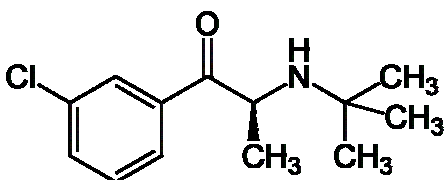


7-(3-Chloro-6-methyl-6,11-dihydrodibenzo[*c,f*][1,2]thiazepin-11-ylamino)heptanoic acid *S,S*-dioxide

Tianeptine притежава силен антидепресивен и анксиолитичен ефект при относителна липса на седативен и холинолитичен ефект, както и странични ефекти свързани със CCC

[selective serotonin reuptake enhancer \(SSRE\)](#)

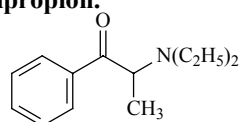
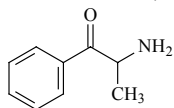
Bupropion (Zyban, Wellbutrin)



(±)-2-(*tert*-butylamino)-1-(3-chlorophenyl)propan-1-one

[Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors \(NDRIs\)](#)

Виргоріон има фенилетиламинова структура и принадлежи към класа на аминокетоните и е сходен по структура със стимуланта cathinone, анорексигенния продукт diethylpropion.

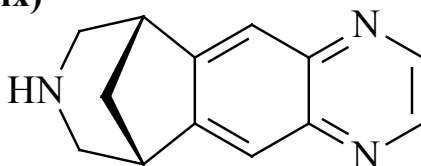


Представлява атипичен антидепресант. Потиска обратното поемане на норадреналин и допамин и е никотинов антагонист.

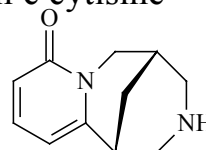
**ПРИЛАГА СЕ ЗА
ОТКАЗВАНЕ ОТ
ТЮТЮНОПУШЕНЕ**



Varenicline (Champix)



Varenicline е частичен агонист на никотиновите рецептори. В този смисъл той е сходен с цитизин



и различен в сравнение с никотиновия антагонист виргоріон.

**ПРИЛАГА СЕ ЗА
ОТКАЗВАНЕ ОТ
ТЮТЮНОПУШЕНЕ**