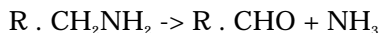


KELETAS BRUOŽ IŠ ANTIDEPRESINI VAIST VYSTYMOŠI

1951 metais antituberkuliozin s chemoterapijos literat ros ap-
žvalgoje buvo iškelta stoka s kming vaist prieš kaul džiov .
Tais pa iais metais pasirod naujas junginys — iproniazidas, kuris
s kmingai veik prieš šios džiovos form ¹. Šalia tiesioginio anti-
tuberkuliozinio veikimo lignonuose buvo pasteb tas psichin s savi-
jautos pager jimas. Šitie nelaukti ir subjektyv s psichiniai simp-
tomai gal jo b ti tik nepilnai paaškinti fizinio stovio pager jimu,
ir buvo sp jama, kad iproniazidas gali veikti psichin b kl .
Pasiremiant šiais pasteb jimais, buvo prad tos klinikin s studijos
psichiatriniuose lignonuose ir 1957 metais iproniazidas buvo prad -
tas vartoti kaip antidepresinis vaistas ². Taip prasid jo nauja epo-
cha psichini depresij gydyme. Ta iau 1961 metais d l nuodingo
veikimo kepenims iproniazido vartojimas tur jo b ti sustabdytas.
Toks ar panašus trumpas gyvavimas d l vairi toksini savybi
yra charakteringa ir kitiems giminingiems vaistams (ži r ti pirm
lentel) ³. Tai parodo ne tik galimus pavojus naujus vaistus var-
tojant, bet kartu ir vaist gamintoj ir tam tikr valdžios staig
atsargum ir budrum .

*Bendros farmakologin s ir chemin s iproniazido tipo antidepre-
sini vaist savyb s.* — Rerezentaciniai junginiai yra parodyti
pirmoje lentel je. Farmakologiškai ir biochemiškai tie junginiai
pasižymi viena bendra savybe; b tent, jie yra efektingi monoami-
no oksidases (MAO) veikimo inhibitoriai. Iproniazido inhibicin s
savyb s ant šio enzimo buvo pasteb tos 1952 metais⁴. Šis enzimas
veikia sekan ioje biologin s oksidacijos reakcijoje :



¹ D. M. Boswor th, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1958, 801., 809 psl.

² H. P. Loomer , J. C. Saunders, N. S. Kl ine, *Am. Psych. Ass., Psy-
chiatric Research Reports*, 1957, 8 t., 129 psl.

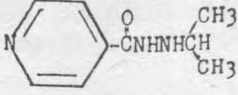
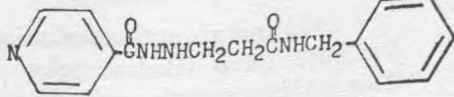
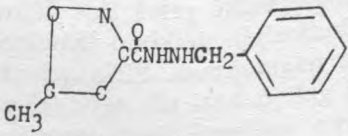
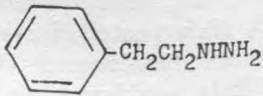
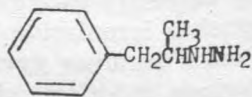
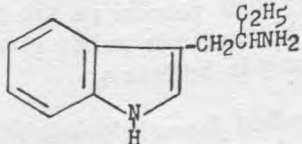
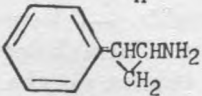
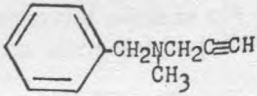
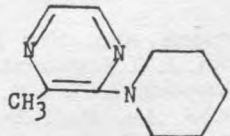
³ N. S. Kl ine, *J. Am. Med. Ass.*, 1964, 190 t., 732 psl.

⁴ E. A. Zel ler, J. Bar sky, J. R. Fouts, W. F. Kir cheimer , L. S.

Van Or den, *Experientia*, 1952, 8 t., 349 psl.

PIRMA LENTEL

Represontaciniai antidepresiniai vaistai su MAO
inhibicin mis savyb mis.

Iproniazidas	(1957-1961)*	
Nialamidas	(1959-)	
Isocarboxazidas	(1959-)	
Phenelzinas	(1959-)	
Pheniprazinas	(1959-1960)	
Etryptaminas	(1961-1962)	
Tranilcyprominas	(1961-)	
Pargylinas	(1962-)	
Modalinas		

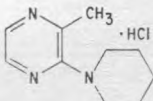
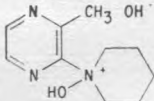
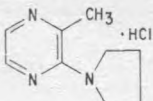
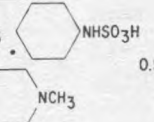
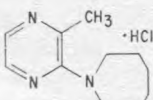
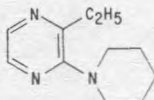
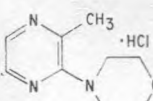
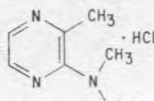
*Skiausteliuose pažym ta vaisto vedimo ir kai kuriais atvejais pašalinimo **metai**.

Ši reakcija degraduoja biologiškai efektingus junginius neaktyvias formas. Pasiremiant šia eksperimentine savybe, buvo išvystyta visa eil antidepresini vaist ⁵.

Chemiškai šie junginiai turi bendr bruož , ir buvo manoma, kad hidrazino (R_1NHNHR_2) arba hidrazido ($R_1CONHNHR_2$) grup s yra b tinos farmakologiniam ir klinikiniam veikimui. Ta iau v lyvesnieji junginiai savo chemine strukt ra gerokai nutolo nuo pirm j jungini ir neturi t charaktering grupi . Chronologiškai iš t jungini modalinas pasirod v liausiai ir iki šiol jis dar n ra vestas bendr klinikin praktik . Chemiškai modalinas (2-metilo-3-piperidinepirazinas, W3207A) yra radikalai skirtingas nuo kit jungini , kurie tarp sav s rodo tam tikrus chemin s evoliucijos bruožus ⁶.

ANTRA LENTEL

Pirazino analogai su farmakologiniu veikimu.

W3207A		1.0	W3651		0.2
W3392A		0.5	W3649A		0.5
W3444A		1.5	W3647		0.8
W3380A		0.5	W3437A		0.5

*Modalino (W3207A) veikimo stiprumas yra vartojamas kaip pagrindas išreikšti kit jungini paj gumui.

⁵ J. H. Biel, P. A. Nuhfer, A. C. Conway, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1958, 80 t., 568 psl. ; M. Chessin, B. Dubnick, G. Leeson, C. C. Scott, Ten pat, 1958, 80 t., 597 psl. ; P. Zeller, A. Pletscher, K. F. Gey, H. Gutmann, B. Hegedus, O. Straub, Ten pat, 1958, 80 t., 555 psl.

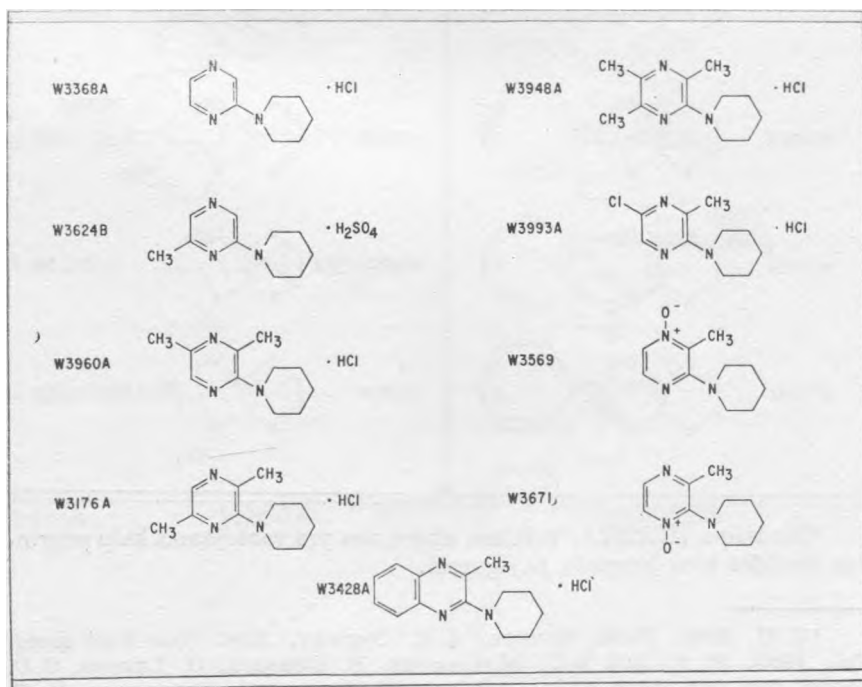
⁶ B. Dubnick, D. F. Morgan, G. E. Phillips, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1963, 107 t., 914 psl. ; J. A. Gyls, P. M. R. Muccia, M. K. Taylor, Ten pat, 1963, 107 t., 899 psl.

*Ryšys tarp farmakologinio veikimo ir cheminės struktūros pirazino analogų*⁷. — Nustatymas santykio tarp biologinio veikimo ir cheminės struktūros yra dažnai vartojama priemonė tikslu surasti ir patobulinti eksperimentinius junginius. Antroji ir trečioji lentelės rodo šio principo pavartojimą su pirazino junginiais.

Antroji lentelė duoda biologiškai aktyvius junginius pavyzdžius. Tie junginiai yra pirazinai, turintieji tam tikras alkilines ir terciarines aminų grupes. Paskutinioji grupė gali būti ciklinė arba atviros formos. Atatinkamas t dvi grupės pozicinis (meta) orientavimas pirazino struktūroje yra būtinas farmakologiniam veikimui; neišpildymas to reikalavimo panaikina šį veikimą. Tai yra parodyta su junginiu W3624B trečioje lentelėje. Jis yra sutraukti junginiai, kurie neturi farmakologinio veikimo. vedant daugiau negu vieną alkilinę grupę (W3960A, W3176A, W3948A) arba chlo-

TREČIA LENTELĖ

Pirazino analogai be farmakologinio veikimo.



⁷ J. A. Gyllys, P. M. R. Muccia, M. K. Taylor, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1963, 107 t., 899 psl.

rin (W3993A) veikimas panaikinamas. Panaši neigiam tak turi vienos alkilino grupės pašalinimas iš aktyvi jungini (W3368A). Pirazino struktūros modifikacija taip pat panaikina veikimą (W3569, W3671, W3428A). Šitie pavyzdžiai aiškiai rodo, kad biologinis veikimas priklauso nuo cheminės struktūros.

*Farmakologinis modalino savybės*⁸. — Palyginamasis eksperimentinis vertinimas yra viena iš svarbiausių priemonių naujų vaistų vystyme. Tokios studijos rodo naujo junginio veikimą, palyginus su žinomais vaistais. Tokių studijų duomenys yra sutraukti ketvirtoje ir penktoje lentelėse.

Palyginti su kitais junginiais, modalinas pasižymi aukštu specifiniu veikimu: kuo mažesnė efektinga dozė, tuo stipresnis veikimas (ketvirta lentelė). Taip pat iša parodomas ir jo nuodingumo veikimo silpnumas: kuo aukštesnė letalinė dozė, tuo žemesnis

nuodingumas. Santykis tarp nuodingos ir efektingos dozės

KETVIRTA LENTELĖ

Modalino ir reserpino antagonizmas palyginus su standartiniais junginiais.

Junginiai	MED* mg/kg, p.o.**	LD 50*** mg/kg, p.o.	LD50 MED
Modalinas	5	780	156
Phenelzinas	15	156	16
Tranilcyprominas	2.5	100	40
Isocarbovazidas	15	193	13

* minimali efektinga dozė

** per os (per burną)

*** dozė, kuri yra 50% mirtinga

yra aukštas (apie 150). Tai parodo aukštą specifinį veikimą ir teoretiškai gerą saugumo faktorių. Šiais atžvilgiais modalinas yra pranašesnis, negu standartiniai junginiai.

Aukštas modalino veikimas gali būti pademonstruotas ir kitomis eksperimentinėmis priemonėmis (penkta lentelė). Iša parodoma kaip modalinas potencijuoja biogeninius junginius, kurie yra degraduojami MAO veikimo. To enzimo veikimas gali būti sustabdytas, gyvuliams davus modalino. Tada šitie biogeniniai junginiai iššaukia

⁸ Ten pat.

PENKTA LENTEL

Potencialinis modalino veikimas palyginus su standartiniais junginiais.

Junginiai	Minimali efektinga doz , mg/kg, i. p*		
	5- OH- Triptofanas	Triptaminas	DOPA**
Modalinas	5	5	5
Phenelzinas	20	20	20
Tranilciprominas	2.5	2.5	5
Isocarboxazidas	10	10	20

* intraperitoniniai (pilvo tuštum)

** - 3,4-dihidroksifenil-alaninas

charakteringus simptomus, kurie b t pastebimi tik, jei jie b t duodami labai didel mis doz mis. Šiuose eksperimentuose modalinas pasirodo kaip aktyvus junginys, palyginti su standartiniais vaistais.

Modalino veikimo simptomai baltose laboratorijos pel se turi charaktering eig . Pirmieji farmakologiniai ženklai yra depresinio pob džio ir t siasi apie 2-3 valandas. Ta iau po 3-4 valand pasi-reiškia stimuliuojanti simpatomimetiniai simptomai: lokomotorinis pagyv jimas, vokalizacija, exophthalmos, seili sekrecija, pilomotorin reakcija. Panaš veikim turi phenelzinas, kuris taip pat yra MAO inhibitorius. Kito tipo stimuliuojantis vaistas d-amphetaminas (*Dexedrine*) sukelia panašius simptomus, ta iau be latentinio periodo, kuris yra charakteringas modalinui ir phenelzinui. Tokie diferencijuojantieji daviniai sako, kad šie du vaistai turi netiesiogini stimuliuojanti veikim , grei iausia, d l MAO inhibicijos. Pas-kutinis teigimas gali b ti paremtas specifiniais biocheminiais davi-niais ⁹ ir modalino farmakologine savybe potencijuoti biogeninius junginius, kurie yra metabolizuojami MAO veikimo.

Eksperimentini metod svarba antidepresini vaist išvystyme.

— Gali iškilti klausimas, ar dabartiniai antidepresiniai vaistai b t surasti vien tik farmakologini ir chemini metod pagalba. Atsakymas yra aiškiai neigiamas. Tiek iproniazidas tiek naujesni anti-depresiniai dibenzoazepino tipo vaistai (pavyzdžiui imipraminas) buvo nelaukt klinikini pasteb jim rezultatai¹⁰. Tuo pailiustruo-

⁹ B. Dubnick, D. F. Morgan, G. E. Phillips, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1963, 107 t., 914 psl.

¹⁰ H. P. Looker, J. C. Saunders, N. S. Kline, *Am. Psych. Ass., Psychiatric Research Reports*, 1957, 8 t., 129 psl.

jama potencialumas gerai suplanuoti ir tiksliai prarvest klinikinį studij . Tuo pa iu parodoma ribotas paj gumas laboratorini metod , surandant naujas chemoterapines priemones prieš psichines ligas.

Gali kilti klausimas apie laboratorini eksperimentini metod naš . Tuo atžvilgiu galima teigti, kad dabartin s eksperimentin s priemon s daugiausia prisideda prie laipsniško (evoliucinio) vaist tobulinimo. Esami laboratoriniai metodai yra naudingi ir produktyngi ta prasme, kad jais stengiamasi surasti ir išnaudoti ryšius tarp klinikinio veikimo ir farmakologiniu-biochemini savybi esam ar eksperimentini vaist . Tai yra pailiuostuojama iproniazido tipo antidepresini vaist išvystyme, kur MAO inhibicijos nustatymas buvo vartojamas kaip laboratorino priemon ¹¹.

Vienu laiku buvo manoma, kad MAO inhibitoria sudaro pagrind klinikiniam antidepresiniam veikimui. Ta iau tai n ra teisinga; kai kurie naujesni antidepresiniai vaistai (pav. imipraminas, amitriptalinas) iš viso neturi tos savyb s. Tuo tarpu prieš kai kurias depresij r šis jie yra s kmingesni ir saugesni negu antidepresiniai vaistai su MAO inhibitoriniu veikimu^{11 12}. Dažnas pasitaikymas toksini reakcij , vartojant iproniazido tipo junginius yra svarbi neigiama savyb , ribojanti j klinikin naudingum ¹³. Kai kuriose depresin se ligose reguliar s raminantieji (*tranquilizer*) vaistai yra efektingesni, negu special s antidepresiniai junginiai¹⁴. Pagaliau viena iš efektingesni klinikin priemoni prieš psichines depresijas yra elektro-konvulsinis metodas ^{15 16} kuris mažai turi k bendro fiziologiškai ir biochemiškai su dabartiniais antidepresiniais vaistais. Iš viso dar n ra pademonstruota, kad psichinio stovio pager jimas b t surištas su specifiniais fiziniiais ar cheminiais reiškiniais, kurie priklausyt nuo vieno ar kito vaisto veikimo.

Yra galima, kad psichin s depresijos yra daugialyp s heterogenin s etiologijos, ir d l to chemoterapin s priemon s yra tik dalinai s kmingos. Negal jimas aptarti biocheminius ir fiziologinius

¹¹ J. H. Biel, P. A. Nuhfer, A. C. Conway, *Ann. New York Acad. Sci.*, 1958, 80 t., 568 psl. ; M. Chessin, B. Dubnick, G. Leeson, C. C. Scott, Ten pat, 1958, 80 t., 597 psl. ; P. Zeller, A. Pletscher, K. F. Gey, H. Gutmann, B. Hegedus, O. Straub, Ten pat, 1958, 80 t., 555 psl.

¹² N. S. Kline, *J. Am. Med. Ass.*, 1964, 190 t., 732 psl. ; H. E. Himwich, *Postgrad. Med.*, 1965, 37 t., 35 psl.

¹³ F. Ayd Jr., *Dis. Nerv. System* (Supplement), 1961, 22 t., 3 psl. ; L. I. Gol dber g, *J. Am. Med. Ass.*, 1964, 190 t., 456 psl.

¹⁴ I. Kimbell Jr., J. E. Over all, L. E. Hollister, *J. Am. Med. Ass.*, 1964, 189 t., 605 psl.

¹⁶ N. S. Kline, *J. Am. Med. Ass.*, 1964, 190 t., 732 psl.

nukrypinimus apsunkena terapini priemoni formulavim . ia aiškiai pasirodo ribotas dabartinis psichini lig supratimas; ta iau tai tur t kaip tik paskatinti suintensyvinti pastangas, išaiškinant psichini lig kilm .

Santrauka. — Šio straipsnio r muose buvo parodyti tam tikri istoriniai aspektai antidepresini vaist , turin i MAO inhibicines savybes. Buvo parodyta kaip atsiktini pasteb jimai dav pradži psichini depresij gydymui. Smulčiau buvo sustota prie pirazino jungini klas s, kuri chronologiškai yra v liausias etapas šio tipo vaist išvystyme. ia buvo parodytas ryšys tarp chemin s strukt ros ir farmakologinio veikimo. Šios jungini grup s atstovas modalinas buvo smulčiau išnagrin tas, duodant kelet jo farmakologini savybi . Buvo iškelta klinikini studij svarba ir eksperimentini metod ribotumas antidepresini vaist vystyme.

Dr. Jonas Gyl ys

Adelphi, Md., J. A. V.

LITERAT RA

- Ayd Jr., F., Dis. *Nerv. System* (Supplement), 22 : 3, 1961.
 Biel , J. H., Nuheer , P. A., Conway, A. C., *Ann. New York Acad. Sci.*, 80 : 568, 1958.
 Boswor th, D. M., *Ann. New York Acad. Sci.*, 80 : 809, 1958.
 Chessin, M., Dubnick, B., Leeson, G., Scot t, C. C., *Ann. New York Acad. Sci.*, 80 : 597, 1958.
 Dubnick, B., Mor gan, D. F., Phil lips, G. E., *Ann. New York Acad. Sci.*, 107 : 914, 1963.
 Gyl ys, J. A., Muccia, P. M. R., Tayl or , M. K., *Ann. New York Acad. Sci.*, 107 : 899, 1963.
 Gol dberg, L. I., *J. Am. Med. Ass.*, 190 : 456, 1964.
 Himwich, H., E., *Postgrad. Med.*, 37 : 35, 1965.
 Kimbel l Jr., I., Over all , J. E., Hol list er, L. E., *J. Am. Med. Ass.*, 189:605, 1964.
 Kl ine, N. S., *J. Am. Med. Ass.*, 190: 732, 1964.
 Loomer , H. P., Saunders, J. C., Kl ine, N. S., *Am. Psych. Ass., Psychiatric Research Reports*, 8: 129, 1957.
 Zell er, E. A., Barsky, J., Fouts, J. R., Kir cheimer , W. F., van Orden, L. S., *Experientia*, 8 : 349, 1952.
 Zell er, P., Pl etscher, A., Gey, K. F., Gut mann, H., Hegedus, B., Straub, O., *Ann. New York Acad. Sci.*, 80 : 555, 1958.

SOME ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF THE ANTIDEPRESSANT DRUGS

by

Dr. Jonas Gyl ys

Summary

It has been attempted to present some historical background in the development of the antidepressant drugs possessing monoamine oxidase inhibitory properties. It has been shown that accidental clinical observations with iproniazid initiated a new era in the treatment of mental depressions. A group of compounds characterized by the pyrazine structure has been presented as one of the more recent additions to the antidepressant field. A relationship between chemical structure and the monoamine oxidase inhibition has been demonstrated in the pyrazine series. Modaline (W3207A, 2-methyl-3-piperidinopyrazine), the representative member of this group, has been described in more detail by giving some pharmacological properties. The relative importance of clinical studies and experimental laboratory methods in the development of new antidepressant drugs has been discussed.