

## **Enancjomery: nowy problem w farmakoterapii depresji?**

### **Enantiomers: a new problem in pharmacotherapy of depression?**

Błażej Grodner, Dariusz Sitkiewicz

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: prof. dr hab. D. Sitkiewicz

#### **Summary**

Enantiomers as a optically active forms of drugs now have a big impact on most areas of pharmacotherapy. They arouse a large interest in the field of psychiatry and especially in the treatment of depression. This is due to the fact that enantiomers (chiral forms) of many drugs may have a different pharmacokinetic, pharmacological or pharmacogenetic profiles. Therefore, in many cases the use of a single enantiomer of the drug may have huge advantages over previously used forms and lead to strong improvement of the current treatments. An example is the stereoselective property of such a psychotropic drug fluoxetine as belonging to a group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI).

**Słowa kluczowe:** fluoksetyna, depresja, psychiatria

**Key words:** fluoxetine, depression, psychiatry

#### **1. Wstęp**

Zastosowanie pojedynczych enancjomerów jako środków leczniczych przyczyniło się zarówno do udoskonalenia i powstania nowych leków przeciwdepresyjnych, jak i pełnego zrozumienia różnic w mechanizmach farmakologicznych preparatów leczniczych. W dziedzinie analizy chemicznej powstają możliwości rozróżniania poszczególnych form enancjomerów, a także wzrasta świadomość różnic w parametrach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych tych izomerów, co powinno prowadzić do regulacji wymogów charakteryzowania racematów leków dopuszczalnych do obrotu pod kątem ich składu enancjomerycznego. Wydaje się, że znajomość stężenia poszczególnych enancjomerów leków psychotropowych, które wykazują różnice we właściwościach tak farmakokinetycznych jak i farmakodynamicznych, jest niezbędna dla oceny skuteczności farmakoterapii. Enancjomery mogą ponadto stanowić użyteczne „sondy farmakologiczne” przydatne do szczegółowego poznania mechanizmów neurofarmakologicznych, a także różnic w metabolizmie. Coraz więcej danych doświadczalnych i klinicznych wskazuje, że stosowanie pojedynczych enancjo-

merów przynosi znacznie więcej korzyści niż racemicznych postaci leków w leczeniu chorób psychicznych, a w szczególności depresji [1, 2]. Wiele leków psychotropowych wprowadzonych jest na rynek w postaci racematu, czyli mieszaniny enancjomerów, co oznacza, że wykazują one chiralność, a więc występowanie w odmianach enancjomerycznych. Wśród tej grupy wymienić należy fluoksetynę, mianserynę, mirtazapinę, trimipraminę, citalopram. Niektóre leki z tej grupy produkowane są już w postaci pojedynczych form enancjomerów, jak choćby escitalopram, paroksetyna czy sertralina. Niemniej jednak wiele aktualnych badań nad depresją i innymi chorobami nie uwzględnia bardzo dużej roli enancjomerów w stereoselektywności metabolizmu, farmakogenomice oraz w farmakologii i toksykologii. Pomijanie tak ważnej kwestii może prowadzić do wielu niewłaściwych wniosków.

## 2. Enancjomery

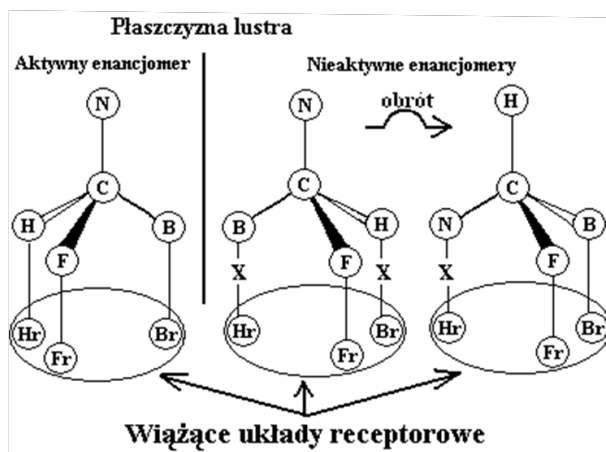
Dla dokładniejszego zrozumienia, czym są enancjomery, należy na wstępie wyjaśnić pojęcie chiralności. Chiralność jest definiowana jako geometryczna własność sztywnych struktur obiektów, cząsteczek chemicznych i leków, przejawiająca się tym, że cząsteczka wyjściowa i jej lustrzane odbicie nie są identyczne. Nieidentyczność, o której jest tu mowa, polega na braku identyczności struktury przestrzennej cząsteczki z jej lustrzanym odbiciem, co wynika z całkowitego braku elementów symetrii lub obecności tylko prostych osi symetrii w samej cząsteczce. Cząsteczka i jej odbicie zwierciadlane nie są identyczne i podobnie jak wszystkich obiektów chiralnych nie można ich nałożyć na siebie na drodze przesunięcia i obrotu w przestrzeni. Cząsteczka i jej lustrzane odbicie mają się do siebie jak prawa ręka do lewej. Warunkiem występowania chiralności jest istnienie w danej cząsteczce asymetrycznego atomu węgla, to znaczy takiego atomu węgla, z którym powiązane są 4 różne atomy lub ugrupowania atomów. Chiralność natomiast decyduje o istnieniu enancjomerów i jest warunkiem koniecznym występowania aktywności optycznej związku, czyli możliwości skręcania płaszczyzny światła spolaryzowanego. Dwa lustrzane odbicia cząsteczek chiralnych są określane jako enancjomery. Podobnie jak wspomniane dłonie, enancjomery występują w parach. Obie cząsteczki tworzące pary enancjomerów mają taki sam skład chemiczny i wiązania między atomami, taki sam wzór sumaryczny i dwuwymiarowy wzór cząsteczkowy, ale w różnych środowiskach chiralnych, takich jak układy receptorowe i enzymatyczne, mogą wykazywać odmienne właściwości. Enancjomery mają zatem identyczny wzór stechiometryczny, ale tworzą wiele różnych, trójwymiarowych struktur przestrzennych. Do określenia absolutnej konfiguracji i skręcalności optycznej stosowano oznaczenia D – od terminu *dextro*, i L – od terminu *levo*. Tego typu oznaczenia są stosowane do określenia własności cukrów i aminokwasów. Obecnie do określania absolutnej konfiguracji trójwymiarowej struktury przestrzennej centrów chiralności pozostałych związków stosuje się oznaczenia R – od łacińskiego *rectus* oznaczającego „w prawo”, i S – od łacińskiego *sinister* oznaczającego „w lewo”, a do dodatkowego określenia skręcalności optycznej stosuje się oznaczenia +/- . Należy pamiętać o tym, że lek chiralny może zawierać więcej niż jedno centrum chiralności i w takich przypadkach konieczne jest przypisanie absolutnej konfiguracji każdemu

centrum chiralności z osobna. Dla danej pary enancjomerów jeden z nich może być oznaczony jako (+), a drugi jako (-), w zależności od kierunku skręcania się płaszczyzny światła spolaryzowanego. Skręcalność optyczna (+) przypisywana jest enancjomerom prawoskrętnym, skręcalność zaś optyczna (-) enancjomerom lewoskrętnym. Substancje racemiczne składające się z mieszaniny enancjomerów oznacza się jako R, S lub ( $\pm$ ). Jak wspomniano wcześniej, każdy docelowy układ biologiczny dla danego leku jest chiralny. Takimi układami biologicznymi mogą być układy enzymatyczne i receptorowe oraz wiele białek, kwasów nukleinowych, polisacharydów, lipidów i steroidów. Zatem większość reakcji biologicznych w tego typu układach przebiega w sposób stereoselektywny. W rezultacie lek w postaci mieszaniny racemicznej wykazuje duże różnice w farmakokinetyce, skuteczności terapeutycznej, toksykologii i w innych właściwościach biologicznych. W wielu przypadkach jeden enancjomer mieszaniny racemicznej wykazuje korzystne działanie terapeutyczne, podczas gdy drugi może przyczynić się do wykazywania efektów przeciwnych lub komplikować ocenę wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i wydalania [3].

### 3. Znaczenie enancjomerów w psychiatrii i układach biologicznych

Enancjomery chiralnych postaci leków wykazują podobne właściwości fizyczne i chemiczne, ale tylko wtedy, gdy znajdują się w środowisku achiralnym. Zupełnie inaczej zachowują się w środowiskach chiralnych, gdzie jeden enancjomer wykazuje inną właściwość chemiczną i farmakologiczną niż drugi, występujący w tej samej mieszaninie racemicznej. Ponieważ życiowe układy biologiczne są chiralne, każdy z poszczególnych enancjomerów danego leku może zachowywać się zupełnie inaczej w warunkach *in vivo*. Innymi słowy w zdecydowanej większości przypadków enancjomer R leku wykazuje odmienne zachowanie w stosunku do enancjomeru S tego samego leku przyjętego przez pacjenta. W przypadku leku chiralnego należy wziąć pod uwagę występowanie tej substancji w postaci dwóch enancjomerów i traktować te enancjomery jako dwa oddzielne leki o różnych właściwościach. Poprzez zastosowanie pojedynczego enancjomeru w terapii można uniknąć bardzo istotnych z klinicznego punktu widzenia działań ubocznych, niepożądanych. Na przykład w dawkach klinicznych pożądane efekty znieczulenia z zastosowaniem ketaminy są bardziej związane z enancjomerem (+), natomiast jej niepożądane efekty psychoaktywne są bardziej związane z enancjomerem (-) [4]. Różnica pomiędzy dwoma enancjomerami danego leku a ich interakcją z hipotetycznym układem biologicznym przedstawia rysunek 1 – na następnej stronie.

W tym przypadku tylko jeden z enancjomerów wykazuje aktywność biologiczną, podczas gdy drugi – nie. Grupy funkcyjne leku oznaczono jako H, F i B. Grupy te oddziałują z odpowiadającymi im regionami wiążącymi Hr, Fr i Br na miejsce aktywne układu biologicznego, wywołując pożądany efekt terapeutyczny. Aktywna forma enancjomeru ma tak utworzoną trójwymiarową strukturę przestrzenną, że grupa funkcyjna H oddziałuje z komplementarną do niej grupą Hr na miejsce aktywne, grupa funkcyjna F oddziałuje na nie z komplementarną grupą Fr, a grupa B cząsteczki enancjomeru z odpowiadającą jej grupą Br. Nieaktywne postacie enancjomerów nie są w stanie połączyć się w podobny sposób z danymi miejscami aktywnymi, ponieważ



Rys. 1. Hipotetyczne oddziaływania pomiędzy dwoma enancjomerami leku chiralnego a biologicznymi miejscami wiążącymi

ich grupy funkcyjne nie tworzą połączeń komplementarnych z miejscami aktywnymi w układach biologicznych.

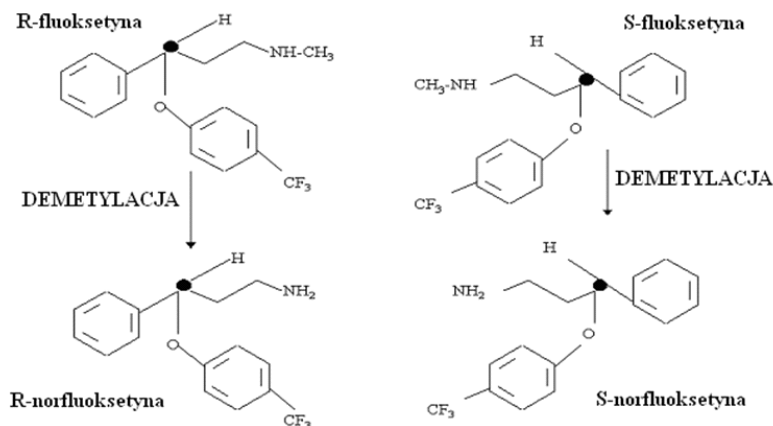
Istnieje kilka powodów, dla których stosowanie pojedynczych enancjomerów leków zamiast ich racematów jest uzasadnione w terapii ogólnej, a szczególnie w leczeniu psychiatrycznym. Po pierwsze, stosowanie leku w postaci pojedynczego enancjomeru pozwala na obniżenie całkowitej dawki leku przyjmowanego przez pacjenta z zachowaniem tych samych parametrów i wyników leczenia. W wielu przypadkach odzwierciedla to fakt, że zastosowanie pojedynczego enancjomeru daje znacznie większą skuteczność terapeutyczną niż podawanie leku racemicznego. Leki przeciwdepresyjne są bardzo dobrym przykładem stosowania takiej metody leczenia. Po drugie, ocena parametrów typu dawka–odpowiedź staje się prostsza i bardziej precyzyjna niż w przypadku stosowania racematu. Po trzecie, zastosowanie jednego enancjomeru może zmniejszyć istotne klinicznie różnice farmakokinetyczne i farmakodynamiczne pomiędzy pacjentami. Bardzo istotną zaletą stosowania pojedynczego enancjomeru jest znaczne obniżenie toksyczności danego leku wynikające z eliminacji nieaktywnie terapeutycznego drugiego enancjomeru występującego w mieszaninie racemicznej [5]. Przedstawione wyżej dowody pokazują nowe możliwości wykorzystania i stosowania odpowiednich form leków, a zwłaszcza leków psychotropowych używanych w psychiatrii.

#### 4. Fluoksetyna jako przykład leku enancjomerycznego stosowanego w leczeniu depresji

Fluoksetyna jest lekiem, który pokazuje, że stereospecyficzne leki przeciwdepresyjne mogą mieć bardzo duży potencjał terapeutyczny i handlowy. Jest ona lekiem należącym do środków antydepresyjnych trzeciej generacji. Stosowana jest obecnie w leczeniu tylko w przypadkach depresji o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych i bulimii. Mechanizm działania farmakologicznego fluoksetyny polega na hamowaniu zwrotnego wychwytu serotoniny

oraz w mniejszym stopniu amin katecholowych. Fluoksetyna jest metabolizowana w wątrobie do kilku metabolitów, w tym głównie do aktywnego metabolitu – norfluoksetyny. Działanie leku występuje po upływie co najmniej 2–4 tygodni leczenia i utrzymuje się do 5 tygodni. Stosowanie dużych dawek przez dłuższy czas wydłuża okres działania leku. Z niektórych badań wynika, że fluoksetyna jest także konkurencyjnym i odwracalnym antagonistą receptora  $5\text{-HT}_{2C}$ , co może sugerować, iż niektóre efekty terapeutyczne mogą oprócz blokowania transporterów 5HT obejmować także blokadę receptorów 5HT, powodując nasilenie się przewodnictwa noradrenergicznego i dopaminergicznego [6]. Poza leczeniem depresji jest stosowana w leczeniu natręctw. Prowadzone były także próby zastosowania fluoksetyny w leczeniu depresji poudarowej [7]. Stwierdzono także, iż fluoksetyna może odgrywać rolę w odzyskiwaniu sprawności ruchowej u chorych po udarze niedokrwiennym [8]. Jak każdy lek, tak i ona powoduje wiele skutków ubocznych, do których należą: uczucie zmęczenia, zaburzenia snu, nerwowość, lęk, osłabienie siły mięśniowej, bóle i zawroty głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zmniejszenie się łaknienia, rzadziej nudności, wymioty, biegunka, niestrawność). Mogą wystąpić również reakcje alergiczne, suchość w ustach, gorączka, przemijające łysienie, nadmierna potliwość, zaburzenia nastroju, bóle mięśniowe i stawów, krwawienia, zaburzenia funkcji wątroby, zmniejszenie libido, zaburzenia oddawania moczu.

Fluoksetyna, czyli *N*-metylo-3-fenyl-3-[4-(trifluorometylo)fenoksy]propano-1-amina to związek o masie molowej 309,3 g/mol. Podobnie jak wszystkie leki z grupy SSRI, ma ona strukturę chiralną (rys. 2) i występuje w postaci mieszaniny racemicznej [9, 10]. Enancjomer *S*-fluoksetyny jest metabolizowany głównie do *S*-norfluoksetyny, natomiast *R*-fluoksetyna jest metabolizowana odpowiednio do *R*-norfluoksetyny. *S*-enancjomery wykazują silniejsze działanie w porównaniu z formami *R*-enancjomerów: około 1,5 raza większe dla form fluoksetyny i 20 razy większe w przypadku norfluoksetyny [11, 12].



Rys. 2. Powstawanie enancjomerów norfluoksetyny w procesie *N*-demetylacji enancjomerów fluoksetyny. Symbolem „●” zaznaczono chiralny atom węgla

Na podstawie wyników badań stwierdzono, że po 23 dniach leczenia fluoksetyną stężenie enancjomeru S-fluoksetyny było wyższe niż S-norfluoksetyny u pacjentów szybko metabolizujących. Inaczej przedstawiały się wyniki wśród pacjentów wolno metabolizujących. Badania *in vitro* wskazują, że stereoselektywny metabolizm fluoksetyny do norfluoksetyny jest zależny od cytochromów CYP2D6, CYP2C9 oraz w mniejszym stopniu od CYP2C19, które zaangażowane są w proces N-demetylacji fluoksetyny w kierunku tworzenia się R-norfluoksetyny [13]. Z drugiej strony CYP2D6 wykazuje większą aktywność w stosunku do S-fluoksetyny niż R-fluoksetyny. Warto również zaznaczyć, że S-fluoksetyna i S-norfluoksetyna są silniejszymi inhibitorami cytochromu CYP2D6 od odpowiadających im R-enancjomerów [14, 15, 16].

### 5. Podsumowanie

Zarówno S- i R-fluoksetyna jak i S-norfluoksetyna powinny być rozpatrywane jako osobne leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny o potencjalnym klinicznym znaczeniu, z uwagi na fakt, że enancjomery te, jak i R-norfluoksetyna, są silnymi inhibitorami cytochromu CYP2D6. Chiralne leki psychotropowe stanowią bardzo użyteczne narzędzie do badania wielu neurofarmakologicznych mechanizmów, jak również funkcjonowania układów enzymatycznych biorących udział w metabolizmie [1, 2].

Wpływ chiralności leków na parametry farmakogenomiczne powinien być zawsze uwzględniany w ocenie wyników badań.

Zwiększająca się dostępność leków w postaci pojedynczych form enancjomerów dostarcza lekarzom nowych możliwości bardziej skutecznego, bezpiecznego i lepiej tolerowanego leczenia pacjentów. Należy także pamiętać, że każdy enancjomer danego leku chiralnego może odznaczać się własnym, konkretnym profilem farmakologicznym, a każdy enancjomer wchodzący w skład leku racemicznego może mieć inne właściwości niż ogólnie stosowany lek racemiczny.

#### „Энанциомеры”: новая проблема при фармакотерапии депрессии?

##### Содержание

Энанциомеры как оптически активные формы лекарств в настоящее время оказывают большое влияние на большинство исследований в фармакотерапии. Большой интерес проявляет к ним психиатрия, а особенно при лечении депрессии. Это вызвано [фактом, что энанциомеры многих лекарств могут характеризоваться разными фармакокинетическими профилями, а также фармакологическими или же фармакогенетическими. Ввиду этого, во многих случаях применение одиночного энанциомера данного лекарства может превалировать над, до сего времени, применяемыми формами и приводить к большому улучшению настоящих методов лечения. Примером может быть стереоселективная особенность такого психотропного препарата как флуоксетин, принадлежащий к группе селективных ингибиторов обратной связи серотонина (ССРИ).

**Ключевые слова:** флуоксетин, депрессия, психиатрия.

#### Enantiomere: neues Problem in Pharmakotherapie der Depression?

##### Zusammenfassung

Enantiomere als optisch aktive Arzneimittelformen beeinflussen zur Zeit die meisten Bereiche der Medikamententherapie. Man interessiert sich für sie in der Psychiatrie besonders bei der

Behandlung von Depression. Es ist damit verursacht, dass sich die Enantiomere (chirale Formen) vieler Medikamente mit unterschiedlichen pharmakokinetischen, pharmakologischen oder pharmakogenetischen Profilen charakterisieren können. Deshalb kann auch in vielen Fällen die Anwendung von einem einzelnen Enantiomer eine große Überlegung an den bisher angewendeten Formen haben und zur signifikanten Verbesserung der bisherigen Behandlungsformen beitragen. Das Beispiel ist die stereoisomere Eigenschaft solcher psychotropen Substanz wie Fluoxetin, die zur Gruppe der selektiven Inhibitoren der Serotonin – Wiederaufnahme gehört.

**Schlüsselwörter:** Fluoxetin, Depression, Psychiatrie

« Les énantiomères – un nouveau problème de la pharmacothérapie de la dépression ? »

**Résumé**

Les énantiomères comme formes optiquement actives des médicaments influent sur plusieurs domaines de la pharmacothérapie. Elles intéressent surtout la psychiatrie et le traitement de la dépression. Cela résulte du fait que les énantiomères (formes chirales) de plusieurs médicaments ont des différents profils pharmacocinétiques, pharmacologiques, pharmacogénétiques. C'est pourquoi dans plusieurs cas l'application d'un seul énantiomère du médicament donné a certains avantages et elle peut causer l'amélioration des méthodes thérapeutiques pratiquées jusque maintenant, par exemple : la stéréosélective propriété de la fluoxétine qui appartient au groupe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

**Mots clés :** fluoxétine, dépression, psychiatrie

**Piśmiennictwo**

1. Baumann P, Eap CB. *Pharmacological, pharmacokinetic and clinical aspects of chiral psychotropic drugs*. Cambridge University Press; 2002.
2. Baumann P, Eap CB. *Pharmacogenetics of psychotropic drugs*. Cambridge University Press; 2002.
3. Ott RJ, Giacomini KM. *Stereoselective transport of drugs across epithelia*. *Anal. Meth. Pharmacol.* 1993; 1: 281–314.
4. White PF, Ham J, Way WL, Trevor AJ. *Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients*. *Anesthesiol.* 1980; 52: 231–239.
5. Agranat I, Caner H. *Intellectual property and chirality of drugs*. *Drug Discov.* 1999; 4: 313–321.
6. Ni YG, Miledi R. *Blockage of 5HT<sub>2C</sub> serotonin receptors by fluoxetine (Prozac)*. *Proc. Natl. Acad. Sc.* 1997; 5: 2036–2040.
7. Sobów T. *Leczenie depresji poudarowej*. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2005; 4: 321–328.
8. Włoch-Kopeć D, Bodzioch M, Brożek J. *Rola fluoksetyny w odzyskiwaniu sprawności ruchowej u chorych po udarze niedokrwiennym*. *Med. Prakt. Neurol.* 2011/02; 3883: 69.
9. Katzung B, Trevor A, Master S. *Basic and clinical pharmacology*. McGraw-Hill Medical USA; 2009.
10. Silva BJJ, Lancas FM, Queiroz MEC. *Determination of fluoxetine and norfluoxetine enantiomers in human plasma by polypyrrole-coated capillary in-tube solid-phase microextraction coupled with liquid chromatography-fluorescence detection*. *J. Chromatogr. A.* 2009; 1216: 8590–8597.
11. Stokes P, Holtz A. *Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues*. *Clin. Ther.* 1997; 5: 19.
12. Zienowicz M, Wisłowska A, Turzyńska D, Płaźnik A. *Enancjomery i ich rola w psychofarmakologii na przykładzie escitalopramu*. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2003; 4: 71–83.

13. Ring BJ, Eckstein JA, Gillespie JS, Binkley SN, van den Branden M, Wrighton SA. *Identification of the human cytochromes p450 responsible for in vitro formation of R- and S-norfluoxetine*. J. Pharmacol. Exp. 2001; 297: 1044–1050.
14. Stevens JC, Wrighton SA. *Interaction of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine with human liver cytochromes P450*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 266: 964–971.
15. DeVane CL, Boulton DW. *Great expectations in stereochemistry: focus on antidepressants*. CNS Spectr. 2002; 7: 28–33.
16. Stevens JC, Wrighton SA. *Interaction of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine with human liver cytochromes P450*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 266: 964–971.

Adres: Błażej Grodner  
Katedra i Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1

Otrzymano: 13.03.2012  
Zrecenzowano: 11.05.2012  
Otrzymano po poprawie: 25.05.2012  
Przyjęto do druku: 22.02.2013  
Adiustacja: L. Sz.