

## ΘΛΙΨΗ → ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ: η πιο συνηθισμένη ψυχική νόσος

**Ψυχονευρωτική διαταραχή** που σχετίζεται με το τρόπο που αντιλαμβάνεται κάποιος τον εαυτό του και τους άλλους. Χαρακτηρίζεται από **γενική καταβολή δυνάμεων, μείωση της φυσικής δραστηριότητας και της ικανότητας για συγκέντρωση και σκέψη**. Παράλληλα, επηρεάζεται αρνητικά η διάθεση, η συμπεριφορά, η πρόσληψη τροφής και η διάρκεια του ύπνου.

- ✓ Ο ασθενής καταλαμβάνεται από αίσθημα εγκατάλειψης και μοναξιάς, με απουσία ελπίδας.
  
- ✓ 264.000.000 ασθενείς (WHO) ~16% του πληθυσμού: (1/10 άνδρες, 1/4 στις γυναίκες – αναπτύσσουν κάποιο είδος κατάθλιψης, μελαγχολία – τελειομανία – σοβαρό άγχος)

**Η βαριά κατάθλιψη επηρεάζει σοβαρά την ατομική και οικογενειακή ζωή**

**Ο αριθμός των ασθενών αυξάνεται.**

Βαριά ή Μείζων κατάθλιψη → 350.000.000 ασθενείς (9,3-23% σε χρονίως πάσχοντες) (WHO).

**Κόστος:** ΗΠΑ: 19.000.000 ασθενείς, 11<sup>η</sup> αιτία θανάτου, 53.000.000 \$/ έτος.

**Συχνά δεν οδηγείται σε διάγνωση:** κυρίως σε ηλικιωμένους (35%) και στις αναπτυσσόμενες χώρες (80% των ασθενών δεν λαμβάνει θεραπεία => σοβαρή επιδείνωση της ασθένειας).



## **αυτοκτονικός ιδεασμός**

**Ο καταθλιπτικός ασθενής συχνά γίνεται επιθετικός προς τον εαυτό του και προς τους άλλους: το 15% διαπράττει απόπειρα αυτοκτονίας**

## ΕΙΔΗ κατάθλιψης

- **Ενδογενής** (δεν συνδέεται με εξωτερικό ερέθισμα, οφείλεται μάλλον σε προδιάθεση)
- **Αντιδραστική** (από αντίδραση σε σημαντικό κοινωνικό γεγονός, πχ θάνατος οικείου προσώπου, μετατραυματικό stress)
- **Διπολική διαταραχή** (διαδοχικά μανιακά και καταθλιπτικά επεισόδια)

**Η ασθένεια δεν είναι ομοιογενής και δεν θεραπεύεται με ενιαίο τρόπο.**

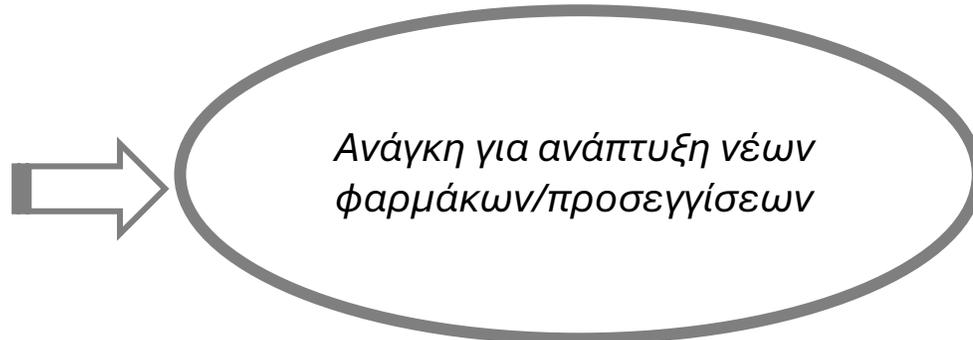
## ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- **Θεραπεία βαριάς κατάθλιψης**
- **περιστασιακή θεραπεία αντιδραστικής κατάθλιψης:** δυσθυμία, αγοραφοβία, κρίσεις πανικού, γενικευμένη αγχώδης διαταραχή με ή χωρίς αγοραφοβία, ψυχογενής βουλιμία, ανορεξία κ.α.

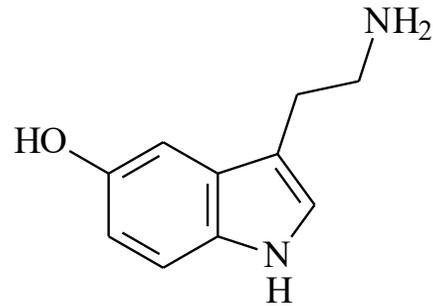
*Η ΤΑΚΤΙΚΗ ΑΥΤΗ ΔΕΧΕΤΑΙ ΚΡΙΤΙΚΗ*

**Θεραπεία:** το 60-70% των ασθενών ανταποκρίνεται

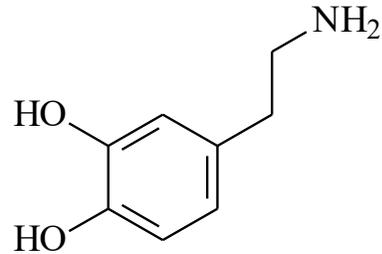
- το 35% καλυτερεύει
- το 50% θεραπεύεται ικανοποιητικά
- το 80% επανακάμπτει (στο 20% η ασθένεια θα εξελιχθεί σε χρόνια).



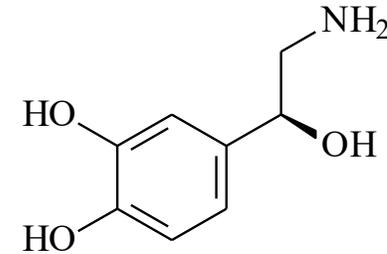
**Γιατί εμφανίζεται κατάθλιψη?** Δεν έχει εντοπισθεί απεικονιστικό εύρημα ή νευροχημική διαταραχή, ανιχνεύσιμη με βιοδείκτη, στους εγκέφαλους ασθενών.



serotonine



dopamine



norepinephrine

### **Υπόθεση ελλείμματος μονοαμινών: 5-HT, NE, DA**

Η επικρατούσα θεωρία για την ανάπτυξη της νόσου εστιάζεται **στη μείωση των επιπέδων και διαταραχή της λειτουργίας των νευροδιαβιβαστών σεροτονίνη (5-HT) και νορεπινεφρίνη (NE),** τροποποίηση της μεταξύ τους αναλογίας και της σχέσης τους με τη ντοπαμίνη (DA). Είναι πιθανή επίσης η υπερενεργοποίηση της κεντρικής νικοτινικής οδού.

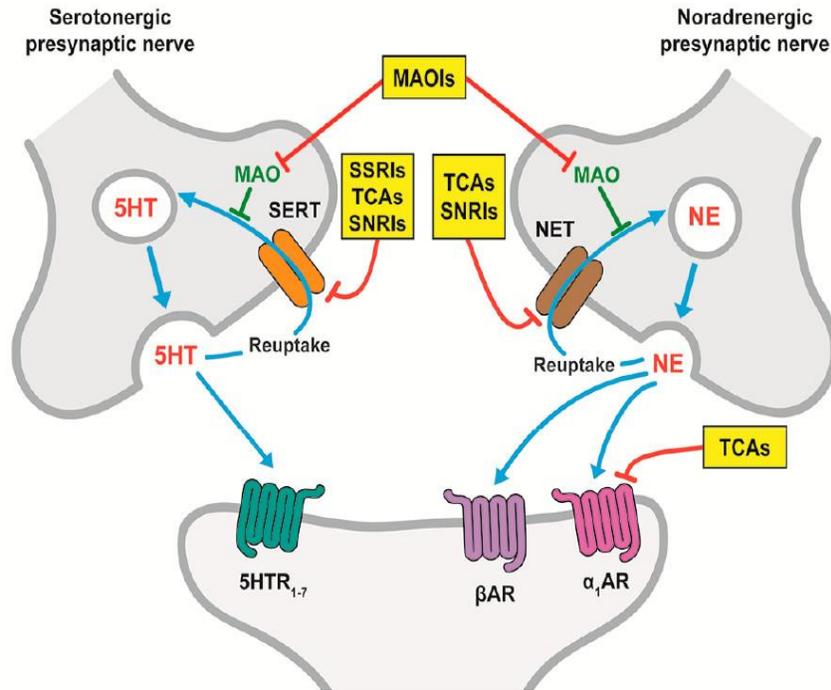
- **Μείωση της νοραδρενεργικής /σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης**

- **Διαταραχή της αναλογίας:** 
$$\frac{[\text{σεροτονίνη} + \text{νορεπινεφρίνη}]}{[\text{ντοπαμίνη}]}$$

## Φαρμακευτική παρέμβαση

Η μείζων κατάθλιψη αποδίδεται σε **δυσλειτουργία των κεντρικών συνάψεων**. Υποτιμώνται οι επιπτώσεις στη 5-HT και NE σηματοδότηση σε επίπεδο παθογένεσης και αντίστοιχα, θεραπείας.

**Απαιτείται περαιτέρω διευκρίνηση της παθογένεσης της κατάθλιψης, στο επίπεδο όλων των εμφανιζόμενων διαταραχών της χημείας του ΚΝΣ.**



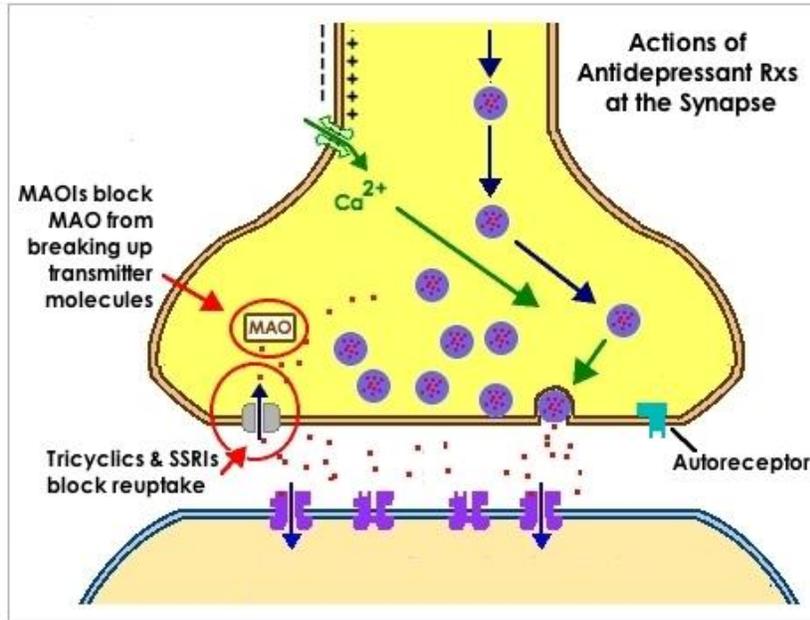
J. Med. Chem. , 63, 22, 13514-13525, 2020

Η μακροχρόνια χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που ενισχύουν τη μονοαμινική νευροδιαβίβαση επηρεάζει περαιτέρω τη λειτουργία προσυναπτικών και μετασυναπτικών **υποδοχέων**.

- **Οι αναστολείς της MAO** επιβραδύνουν τον μεταβολισμό των μονοαμινών: περισσότερος νευροδιαβιβαστής είναι διαθέσιμος προς έκλυση
- **Οι αναστολείς των αντλιών επαναπρόσληψης**, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), SSRIs και SNRIs, αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης στο συναπτικό χάσμα.

**Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα χρειάζονται 3-4, μέχρι και 8 εβδομάδες θεραπείας για να ασκήσουν θεραπευτικό αποτέλεσμα!**

**Απαιτούνται τουλάχιστον 4-9 μήνες θεραπείας για να σταθεροποιηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.**



## Θεωρία απευαισθητοποίησης των υποδοχέων στην μείζονα κατάθλιψη

Η μείωση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών στο συναπτικό χάσμα πυροδοτεί αλλαγές στη κυτταρική μεμβράνη, που σχετίζονται με την παθογένεια και την έναρξη των συμπτωμάτων κατάθλιψης: **μείωση αριθμού + αύξηση της ευαισθησίας των υποδοχέων.**

Η χορήγηση των φαρμάκων αυξάνει **ΑΜΕΣΑ** τα επίπεδα των μονοαμινών στο συναπτικό χάσμα (**άμεση ανταπόκριση 1<sup>ης</sup> φάσης**). Όμως, αυτή η αύξηση αντισταθμίζεται από τη μείωση της απελευθέρωσης του νευροδιαβιβαστή, λόγω της δέσμευσης του σε προσυναπτικούς αυτοϋποδοχείς (ισχυρή ανάδρομη ρύθμιση).

Μετά από συνεχή θεραπεία 2 εβδομάδων οι αυτοϋποδοχείς απευαισθητοποιούνται και αυξάνονται σταδιακά τα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή στο συναπτικό χάσμα. Η ανακούφιση των συμπτωμάτων θα προέλθει από τη **σταδιακή επάνοδο του αριθμού και της ευαισθησίας των μετασυναπτικών υποδοχέων** στα κανονικά επίπεδα, με ενίσχυση της ενεργοποίησης του μετασυναπτικού νευρώνα (**βραδεία ανταπόκριση 2<sup>ης</sup> φάσης**).

**Η βραδεία ανταπόκριση επηρεάζει τη λειτουργία των μετασυναπτικών GPCR υποδοχέων.** Μέσω σηματοδότησης επηρεάζει τη λειτουργία μεταγραφικών παραγόντων και την έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) που συνεισφέρει στο αποτέλεσμα (χρειάζονται τουλάχιστον 2 εβδομάδες για την επαγωγή της βιοσύνθεσης BDNF, γεγονός που βρίσκεται σε συμφωνία με τον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης του θεραπευτικού αποτελέσματος).

**Για τη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση η ανταπόκριση 2<sup>ης</sup> φάσης περιλαμβάνει:**

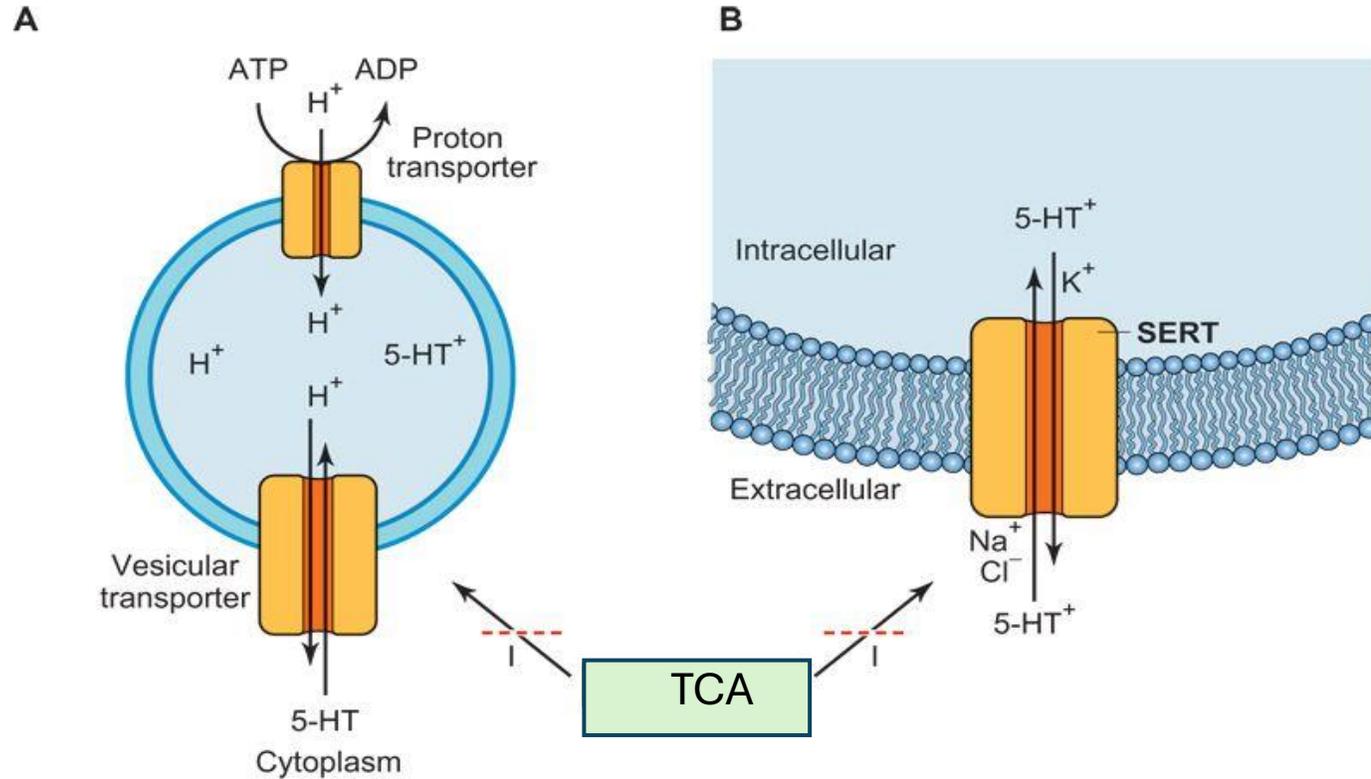
- (1) Μείωση του αριθμού των λειτουργικών SERT στην κυτταρική μεμβράνη.**
- (2) Απευαισθητοποίηση των 5-HT<sub>1A</sub> αυτοϋποδοχέων του προσυναπτικού νευρώνα.**
- (3) Επαναφορά της συναπτικής πλαστικότητας στη φυσιολογική λειτουργία.**

Ορισμένα από τα νεώτερα αντικαταθλιπτικά φάρμακα αναστέλλουν τις αντλίες επαναπρόσληψης, ασκώντας ταυτόχρονα τροποποιητική δράση επί μετασυναπτικών υποδοχέων.

=> ζητούμενο : **ταχύτερη έναρξη, ισχυρότερη δράση**

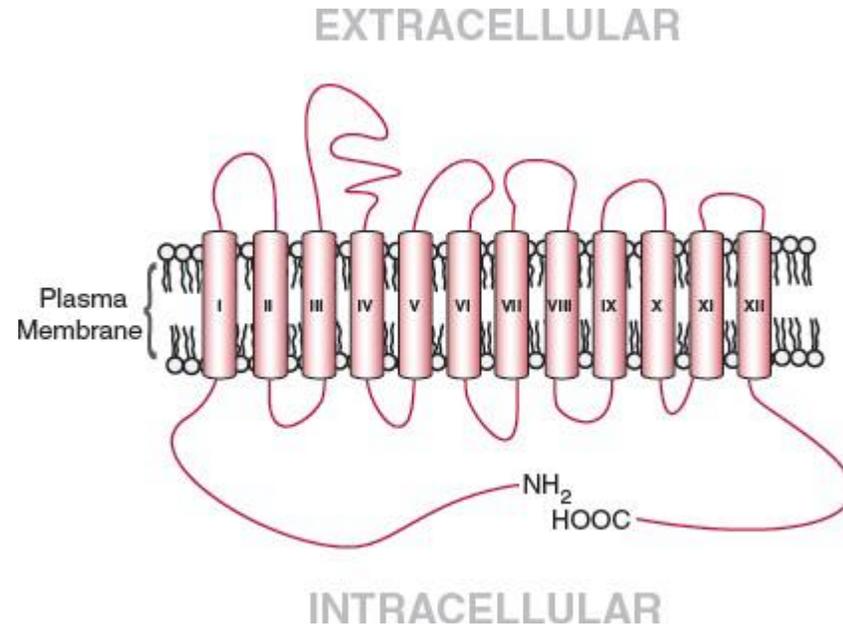
Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εξαρτάται από την επάνοδο της φυσιολογικής απόκρισης των μετασυναπτικών υποδοχέων και όχι απλώς από την επαναφορά των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών στα φυσιολογικά επίπεδα.

Η παρατεταμένη θεραπεία επαναφέρει σταδιακά στο φυσιολογικό το πλήθος και τη λειτουργικότητα προσυναπτικών και μετασυναπτικών υποδοχέων.



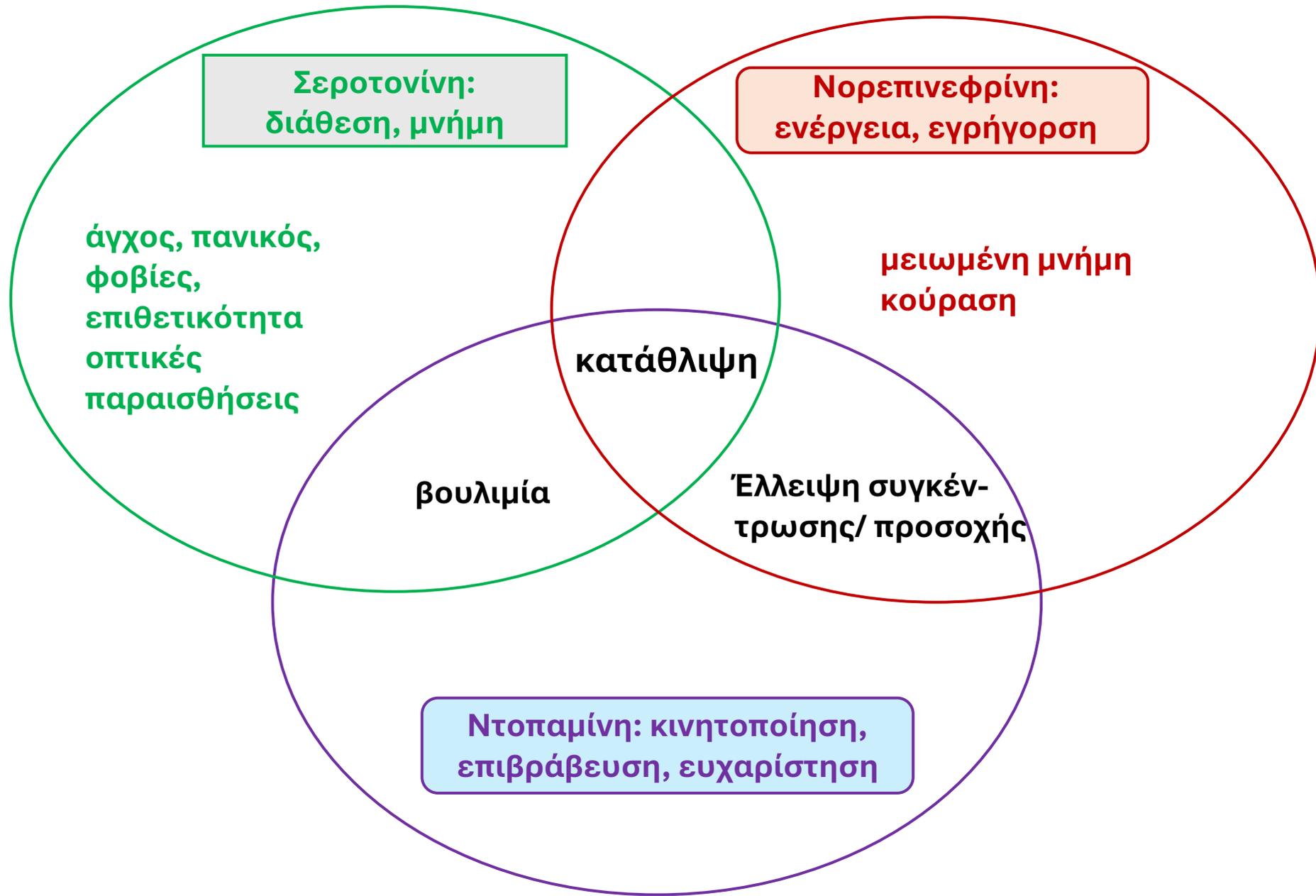
**ΜΕΤΑΦΟΡΕΙΣ ΜΟΝΟΑΜΙΝΩΝ** Η ενεργός μεταφορά των μονοαμινών προκύπτει ως συνέπεια της φωσφορυλίωσης του αντίστοιχου μεταφορέα (PKA ή PKC) + συναρτάται με τη συμμεταφορά ιόντων νατρίου (οι μεταφορείς **NERT/SERT** ανήκουν στη μεγάλη οικογένεια NSS (neurotransmitters sodium symporter))

## Αντλίες επαναπρόσληψης σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης



**Οι τρεις αντλίες παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ομοιότητα.** Έχουν 12 διαμεμβρανικές περιοχές, που ενώνονται μεταξύ τους με ενδο- και εξωκυτταρικούς βρόγχους. Η δέσμευση της μονοαμίνης προκαλεί διαμορφωτικές αλλαγές που οδηγούν σε ταχεία παθητική διέλευση της προσυναπτικής μεμβράνης και τον τερματισμό της δράσης της.

**Εκλεκτικότητα αναστολής** => μεγαλύτερη (>100 φορές) συγγένεια του φαρμάκου για συγκεκριμένη αντλία



## Κατάταξη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

- **Αναστολείς επαναπρόσληψης νευροδιαβιβαστών:** τρικυκλικοί και μη τρικυκλικοί αναστολείς SSRI, SNRI, SARI (serotonin antagonist and reuptake inhibitors), NaSSA (noradrenergic  $\alpha_2$  and serotonin specific antidepressants)
- **Αναστολείς της MAO**
- **Ανταγωνιστές των κεντρικών υποδοχέων nACh**
- **Σταθεροποιητικά της διάθεσης:** άλατα λιθίου, βαλπροϊκό νάτριο, carbamazepine

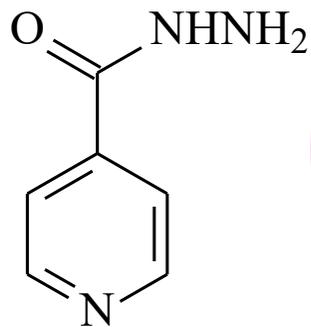


## Το IPRONIAZIDE ασκεί αντικαταθλιπτική δράση

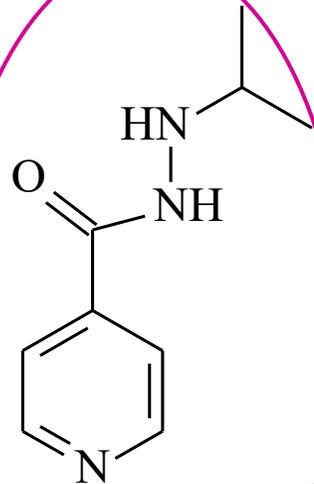


Οι μη αντιστρεπτοί αναστολείς των μεταβολικών ενζύμων MAO-A και MAO-B προκαλούν ευφορία = ασκούν ισχυρή αντικαταθλιπτική δράση!

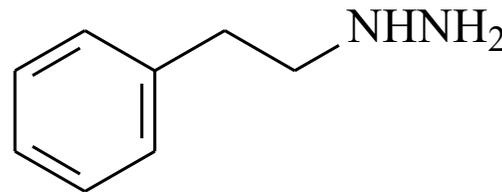
.....όμως τα υδραζίδια είναι ηπατοτοξικά και μειώνουν τον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό της tyramine → κίνδυνος σοβαρής υπέρτασης



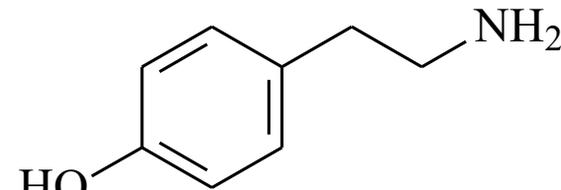
isoniazid



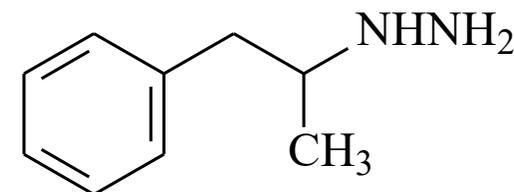
iproniazid



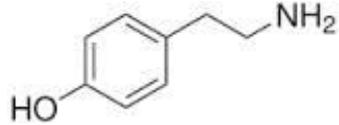
phelelzine



tyramine



phenylprazine



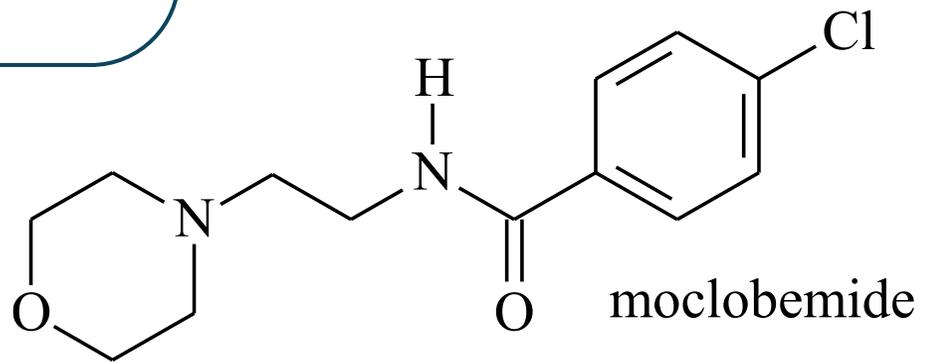
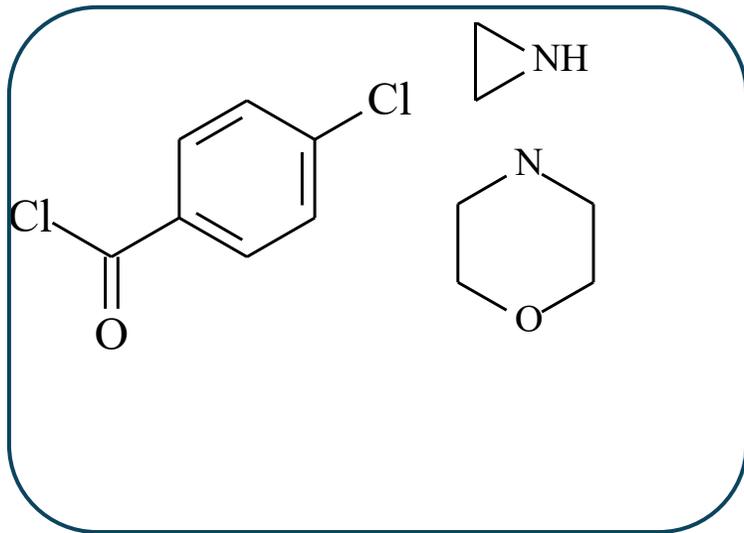
- Η πρόσληψη τυραμίνης από τον αδρενεργικό νευρώνα πυροδοτεί την απελευθέρωση NE => συμπαθομιμητική δράση
- Η μη αντιστρεπτή αναστολή της MAO A => αύξηση [NE] => υπέρταση

➤ Η σεροτονίνη μεταβολίζεται ειδικώς από την MAO-A, ενώ η τυραμίνη μεταβολίζεται κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά από την MAO-A

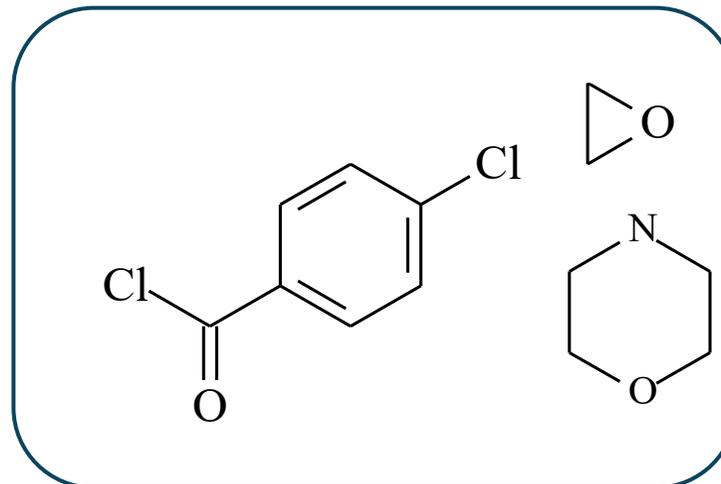
Ανάπτυξη των RIMA (reversible inhibitors of MAO-A), που σχηματίζουν ασταθή σύμπλοκα με το ένζυμο

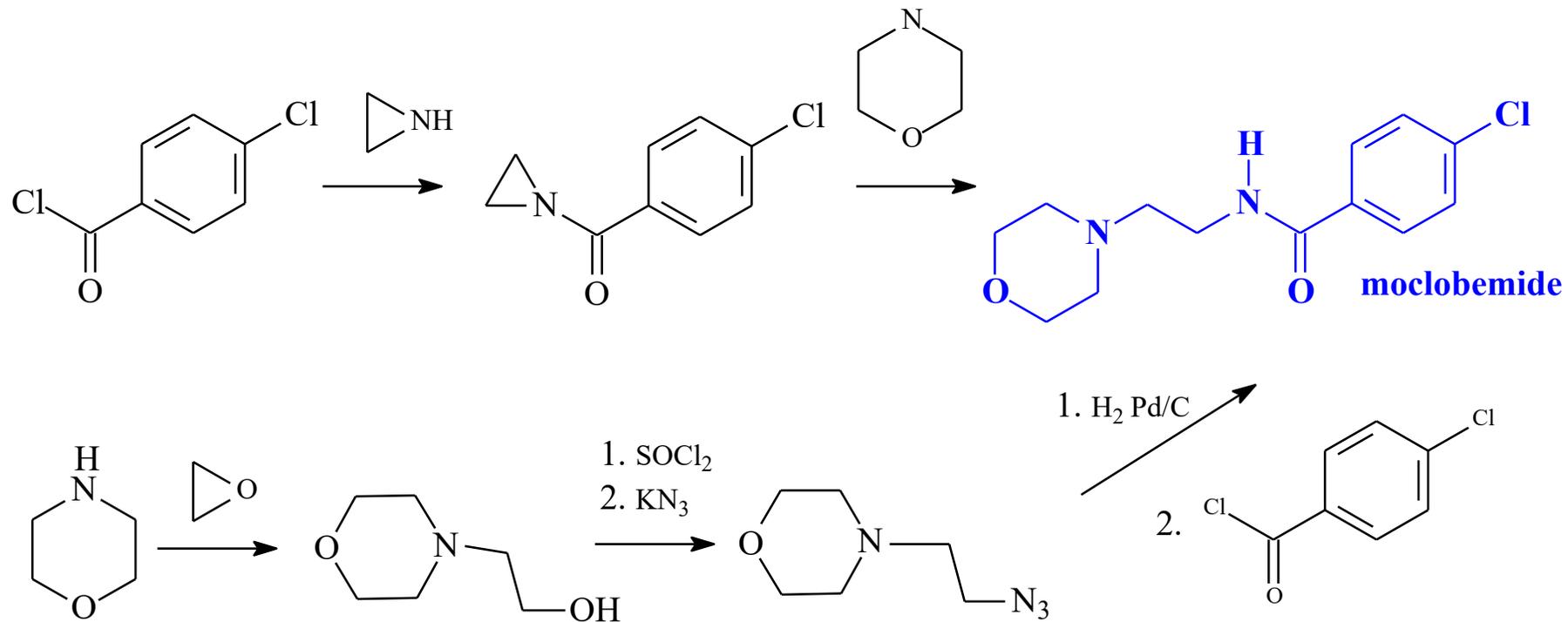
Χορηγούνται χωρίς διατροφικούς περιορισμούς ως θεραπεία δεύτερης γραμμής + ειδικών ενδείξεων: βουλιμία, άτυπη κατάθλιψη, μετατραυματικές φοβίες, ημικρανία.

**Παρενέργειες:** αύξηση βάρους, σεξουαλική δυσλειτουργία.



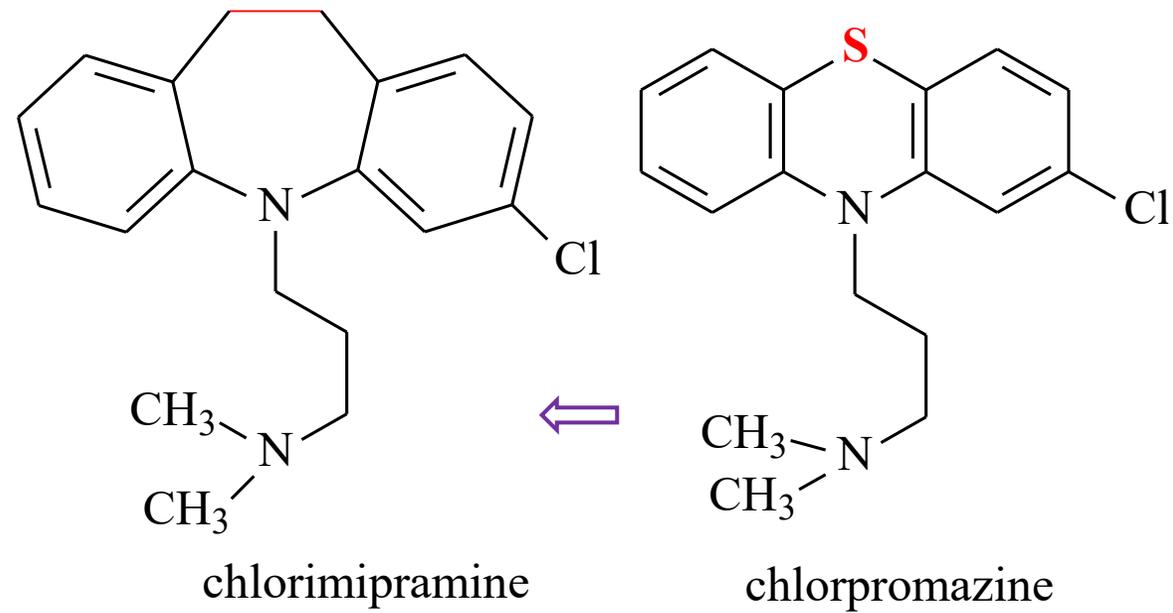
**4-χλωρο-*N*-(2-  
μορφολινοαιθυλο)βενζαμίδιο**



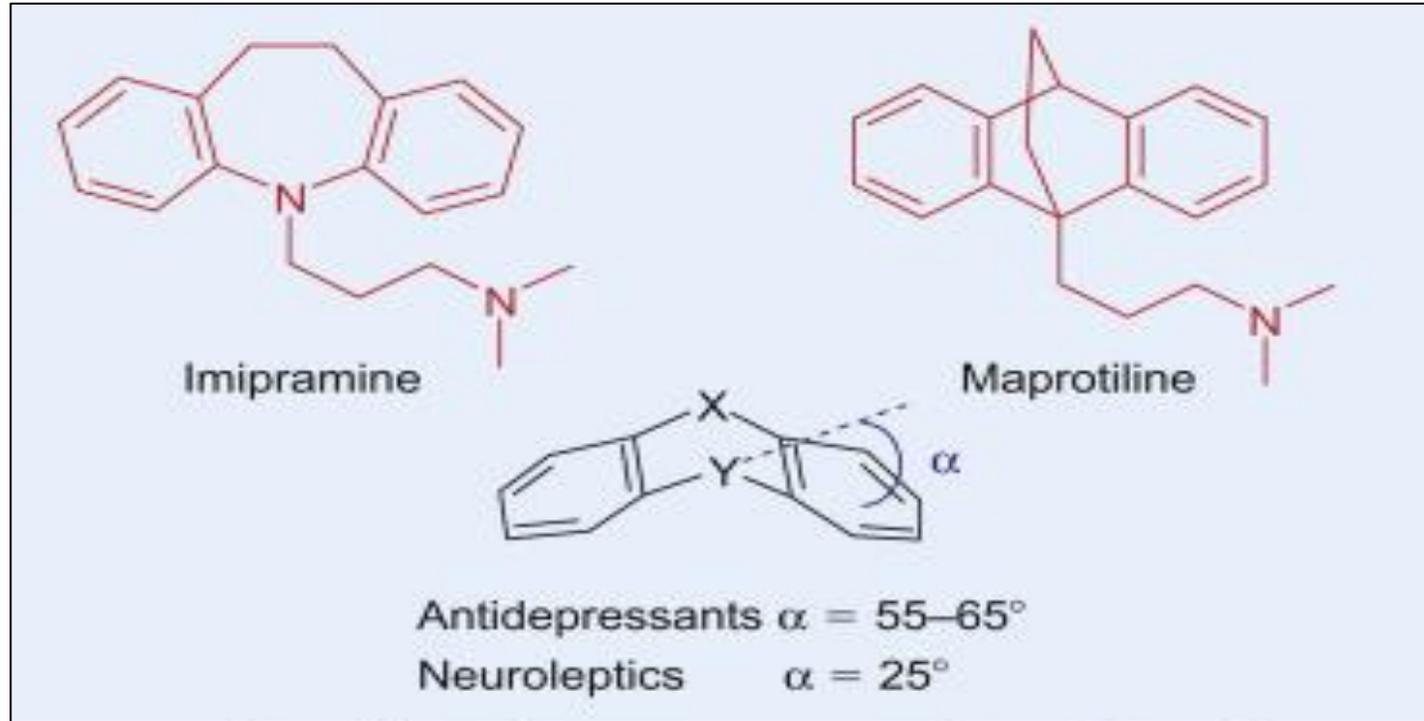


**Η αναστολή της MAO A αυξάνει τα επίπεδα και των τριών νευροδιαβιβαστών: σεροτονίνης, νοραδρεαλίνης, ντοπαμίνης.**

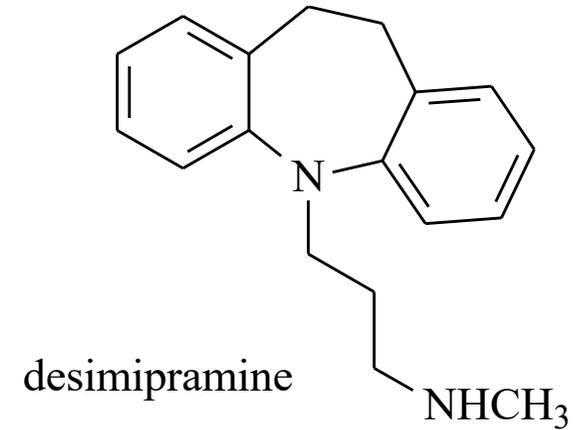
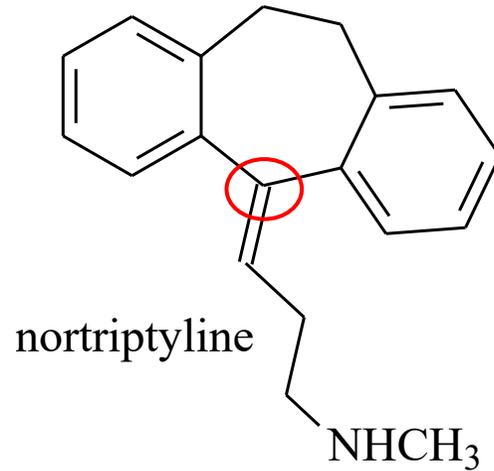
Το moclobemide έχει μικρότερες επιπτώσεις από τα SSRIs στη σεξουαλική συμπεριφορά.



**ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ:** προήλθαν έμμεσα από την ανακάλυψη της υδροχλωρικής χλωροπρομαζίνης, της οποίας η δομική τροποποίηση οδήγησε στην ανακάλυψη αντισταμινικών και αντικαταθλιπτικών παραγώγων.



Η διεύρυνση του κεντρικού δακτυλίου ή άλλη δομική αλλαγή που αυξάνει τη διέδρη γωνία και διαφοροποιεί τη σχετική διεύθυνση των δύο ακραίων βενζολικών πυρήνων, είναι καθοριστική για το είδος της φαρμακολογικής δράσης.

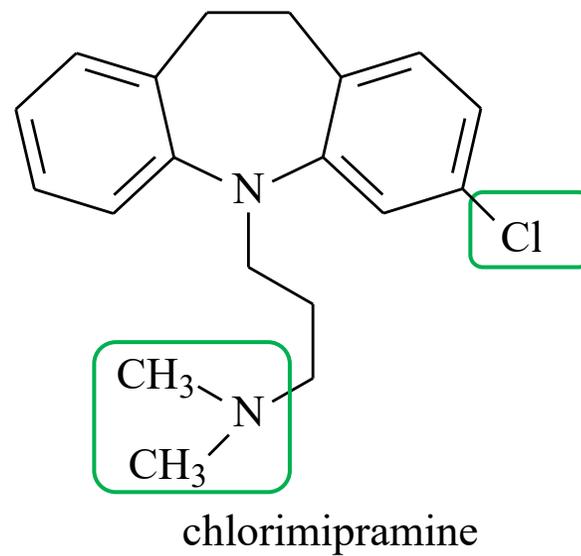
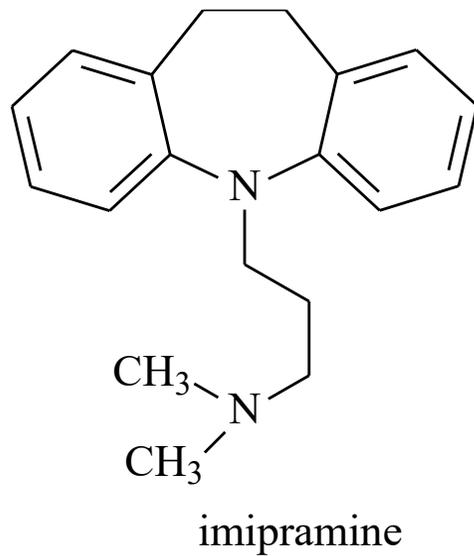


**Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά** χαρακτηρίζονται από τη παρουσία τελικής αμινομάδας στον αλειφατικό υποκαταστάτη. Αναστέλλουν τους NET και SERT με χαμηλή εκλεκτικότητα, η οποία μεταβάλλεται καθώς το παράγωγο μεταβολίζεται.

**Οι δευτεροταγείς αμίνες αναστέλλουν κυρίως την επαναπρόσληψη NE => ενίσχυση εκγρήγορης.**

*Η διεγερτική δράση είναι πιθανό να αυξήσει την αυτοκτονική διάθεση.*

**Βιοϊσοστερής αντικατάσταση N→C=**



Οι τριτοταγείς αμίνες αναστέλλουν την επαναπρόσληψη 5-HT => βελτίωση διάθεσης.

Ενίσχυση της δράσης επιτυγχάνεται από:

- Αύξηση της ευκαμψίας του κεντρικού επταμελούς δακτυλίου
- Παρουσία 3-υποκαταστάτη που είναι αλογόνο ή νιτρίλιο

*Επειδή υφίστανται μεταβολική απαλκυλίωση, ο κύριος μεταβολίτης τους είναι η αντίστοιχη δευτεροταγής αμίνη και η φαρμακολογική δράση τους είναι μικτή.*

Η ανακάλυψη του *imipramine* οδήγησε στην ανάπτυξη των **τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών** που χρησιμοποιήθηκαν ευρέως. **Χαρακτηρίζονται από υψηλή αποτελεσματικότητα, ειδικά έναντι της μείζονος κατάθλιψης.** Όμως, από τη πρόσδεση τους σε διάφορους μετασυναπτικούς υποδοχείς, προκύπτει **off-target** φαρμακολογική δράση και παρενέργειες, όπως:

- **Δράση τύπου κινιδίνης στη καρδιακή αγωγιμότητα. Δεν χορηγούνται σε στεφανιαίους ασθενείς.**
- **Αποκλεισμός μουσκαρινικών υποδοχέων:** ξηροστομία, ταχυκαρδία, εφίδρωση, δυσκοιλιότητα, δυσουρία.
- **Αποκλεισμός α1-αδρενεργικών υποδοχέων:** ζάλη, ορθοστατική υπόταση.
- **Αποκλεισμός H-1 υποδοχέων:** υπνηλία.
- **Άλλες:** σεξουαλική δυσλειτουργία, καταστολή, σύγχυση, άγχος, αϋπνία (κατά την διακοπή).

**Συνταγογραφούνται περιορισμένα, έναντι σοβαρής επανακάμπτουσας κατάθλιψης.** Σε μικρή δόση για νευροπαθή χρόνια πόνο (ως αναστολείς αγωγιμότητας διαύλων  $\text{Na}^+$ ), ινομυαλγία, διαβητική νευροπάθεια.

**Η ταυτόχρονη αναστολή επαναπρόσληψης NE και 5-HT καταλήγει συχνά σε βελτιωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα.**

**Τα πιο εξειδικευμένα SSRI και SNRI φάρμακα δεύτερης γενιάς** είναι τα πλέον συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (πρώτης επιλογής).

Παρέχουν υψηλή αποτελεσματικότητα σε αρκετές μορφές κατάθλιψης και σαφώς βελτιωμένη **ασφάλεια χορήγησης** - έλλειψη παρενεργειών από το καρδιαγγειακό.

Τα **SNRI** έχουν ελαφρώς συντομότερη έναρξη θεραπευτικού αποτελέσματος, αλλά ορισμένα μπορεί να αυξήσουν την αυτοκτονική διάθεση, κυρίως σε παιδιά.

### **Τα φάρμακα 3ης γενιάς είναι πολυλειτουργικά (multimodal antidepressants)**

Στοχεύουν σε περαιτέρω **ενίσχυση της αποτελεσματικότητας, μείωση των παρενεργειών, και του χρόνου έναρξης του θεραπευτικού αποτελέσματος**. Συνδυάζουν την αναστολή επαναπρόσληψης 5-HT/ NE) με:

- αναστολή της επαναπρόσληψης ντοπαμίνης (broad spectrum antidepressants)
- δράση επί συγκεκριμένων προσυναπτικών ή μετασυναπτικών υποδοχέων, κυρίως σεροτονίνης.

## Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των συνταγογραφούμενων SSRI's – σύγκριση με τα τρικυκλικά παράγωγα

- Ταραχή
- Αϋπνία
- Διάρροια
- Οστεοπόρωση
- Σεξουαλική δυσλειτουργία**
- Αύξηση σωματικού βάρους**

Υπερέχουν των τρικυκλικών, ως προς μικρότερη πιθανότητα για:

- Καρδιοτοξικότητα
- Διαταραχές όρασης
- Διαταραχές της όρεξης – αύξηση βάρους
- Πονοκέφαλο
- Ναυτία
- Ζάλη
- Οίδημα

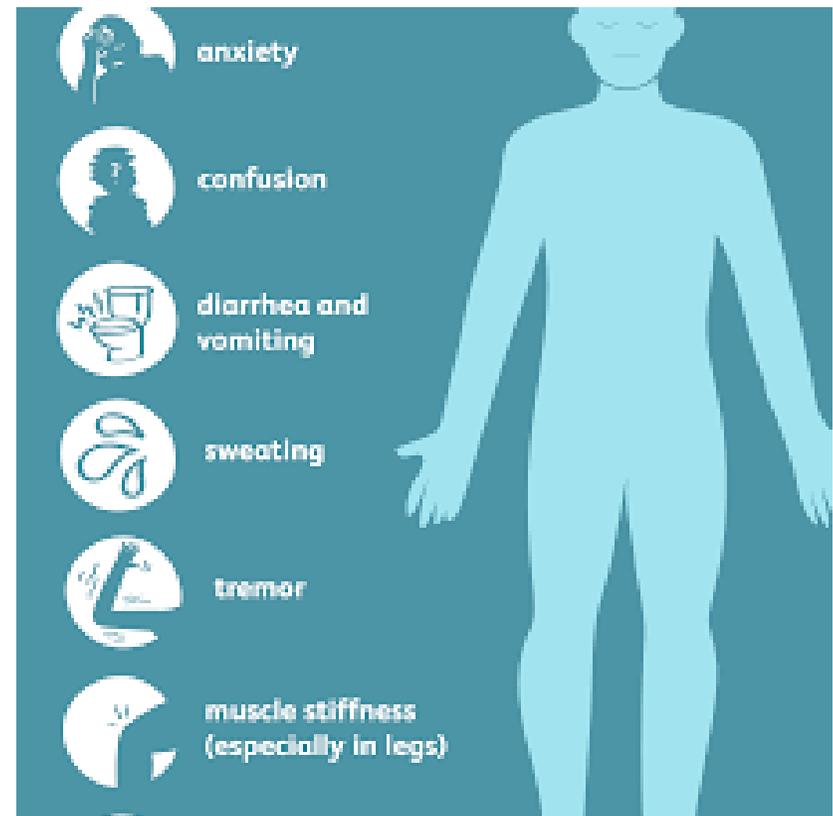
Κατάλληλα και για ηλικιωμένους ασθενείς



**Αλληλεπιδράσεις** των SSRIs εμφανίζονται κυρίως με φάρμακα που μεταβολίζονται από την ίδια ισομορφή κυτοχρώματος ή με φάρμακα που συνδέονται ισχυρά με πρωτεΐνες του πλάσματος.

**Αν συγχρηγηθεί και άλλος σεροτονινεργικός παράγοντας (πχ τρικυκλικό ή MAOI):** πιθανότητα εμφάνισης του **συνδρόμου σεροτονίνης**

Συμπτώματα: ταραχή + σύγχυση, διάρροια, τρόμος, σπασμοί.



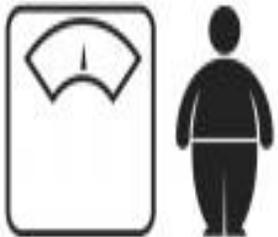
SSRI-induced sexual dysfunction



**Η τρέχουσα αντικαταθλιπτική θεραπεία παρουσιάζει μέτρια αποτελεσματικότητα.**

- Δεν ανταποκρίνεται το σύνολο των ασθενών.
- Δεν αποκλείεται η επάνοδος της ασθένειας.
- Απαιτείται πάροδος μεγάλου χρονικού διαστήματος θεραπείας για την ορατή ανακούφιση των συμπτωμάτων.

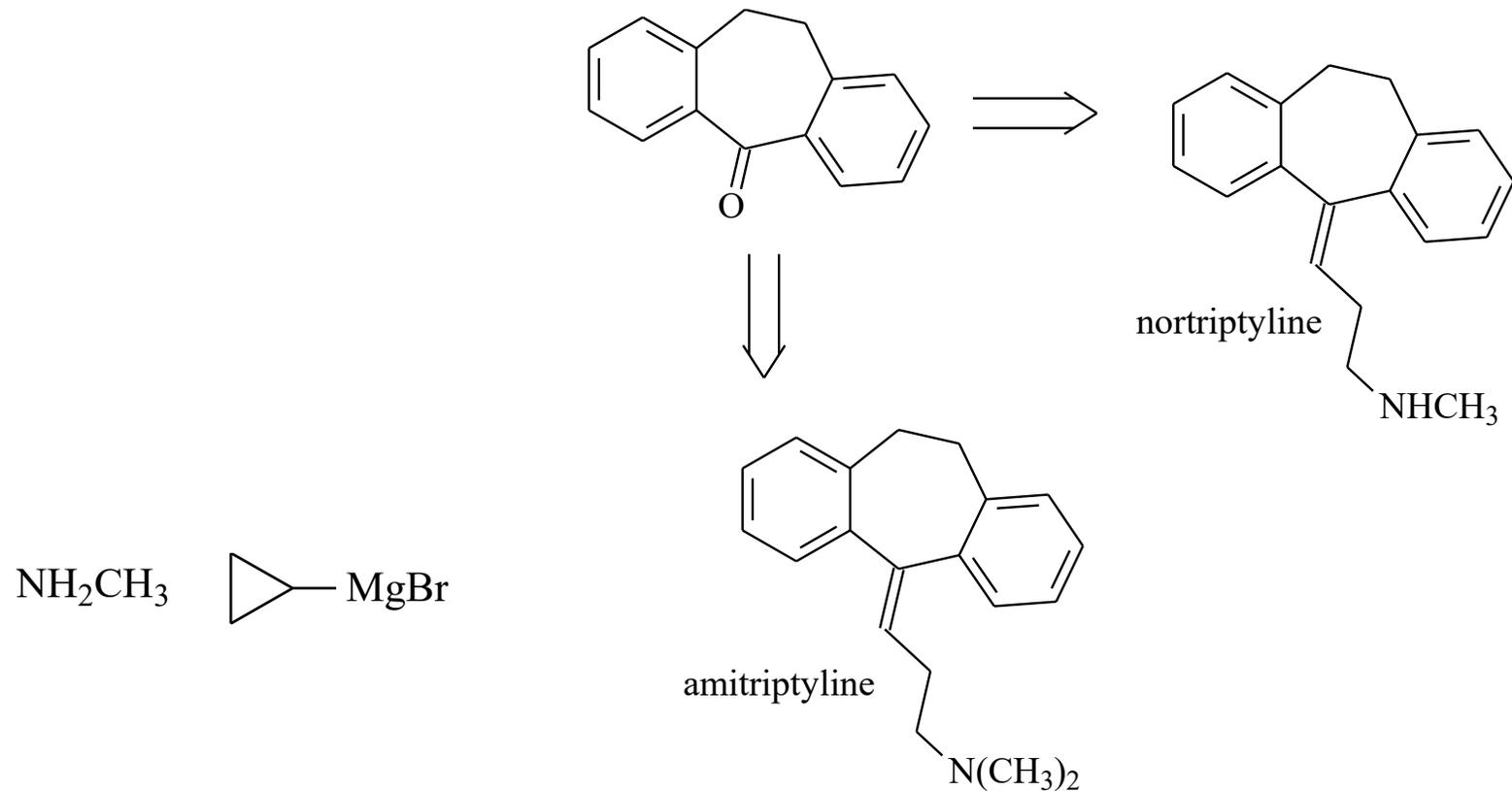
Weight gain



- Weight gain needs to be considered when choosing paroxetine
- One of the antidepressants with highest risk of weight gain

Τα μελλοντικά φάρμακα χρειάζεται να αντιμετωπίσουν πιο αποτελεσματικά τη πιθανότητα /σοβαρότητα των παρενεργειών και να ενισχύουν τη νοητική λειτουργία του ασθενούς.

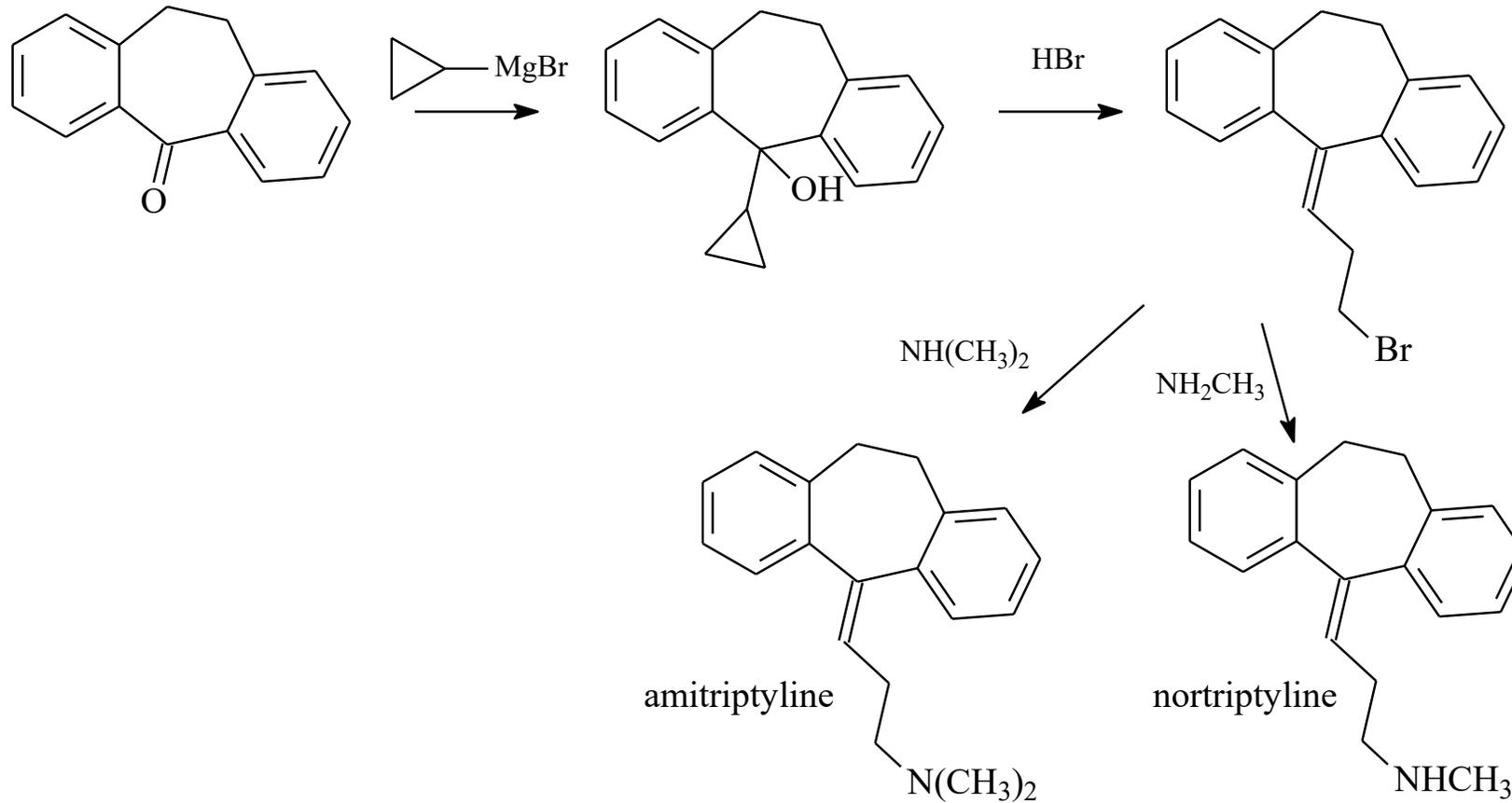
**Διερευνάται ο ρόλος και άλλων συστημάτων (GABAεργικού, γλουταμινικού, χολινεργικού) στη παθογένεση της νόσου, για την ανάπτυξη φαρμάκων διαφορετικού μηχανισμού δράσης.**



## ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ SNRIs

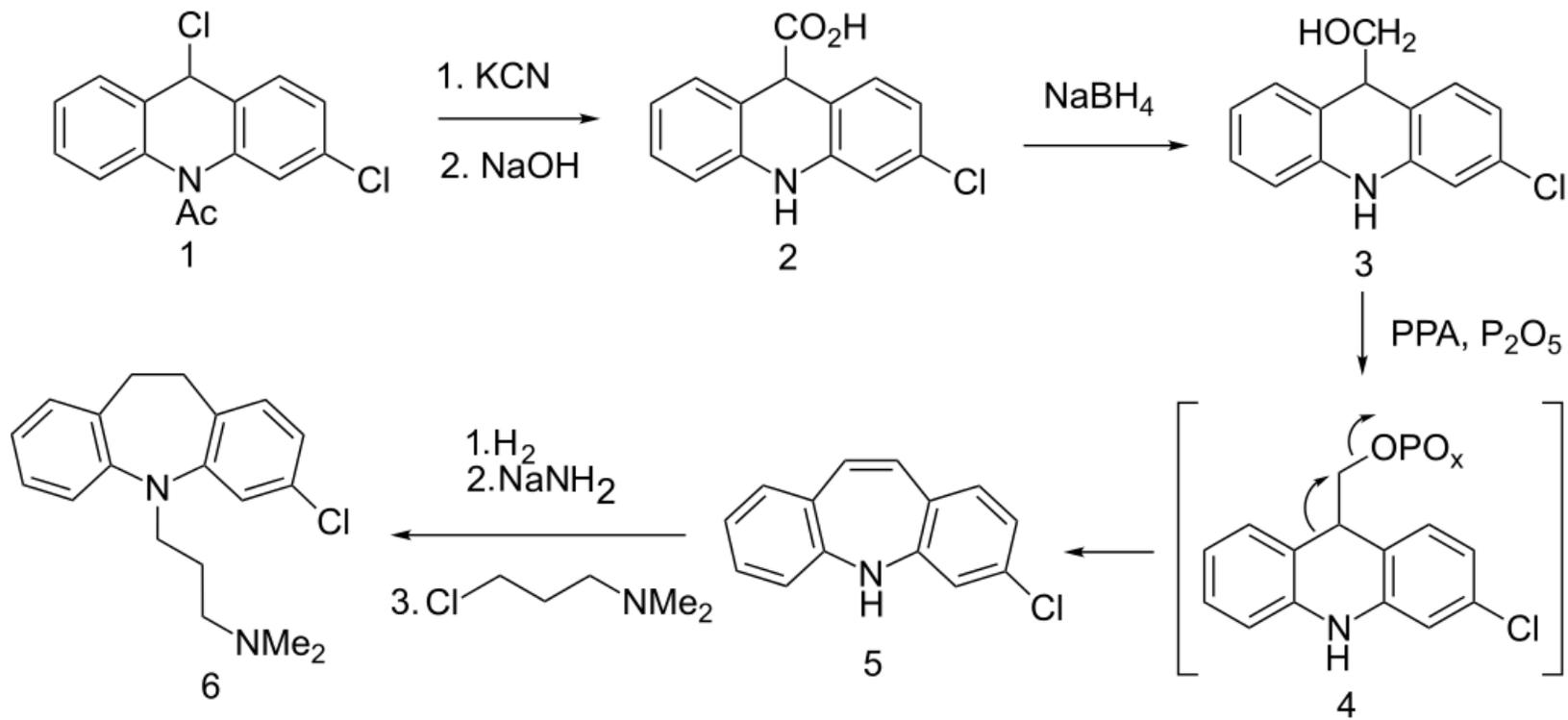
**Amitriptyline:** 3-(10,11-διϋδρο-5H-διβενζο[a,d]κυκλοεπτεν-5-υλιδενο)-N,N-διμεθυλο-1-προπαναμίνη

**Nortriptyline:** 3-(10,11-διϋδρο-5H-διβενζο[a,d]κυκλοεπτεν-5-υλιδενο)-N-μεθυλο-1-προπαναμίνη



Η παρουσία διακλάδωσης μειώνει σημαντικά τη συγγένεια για τους μεταφορείς.

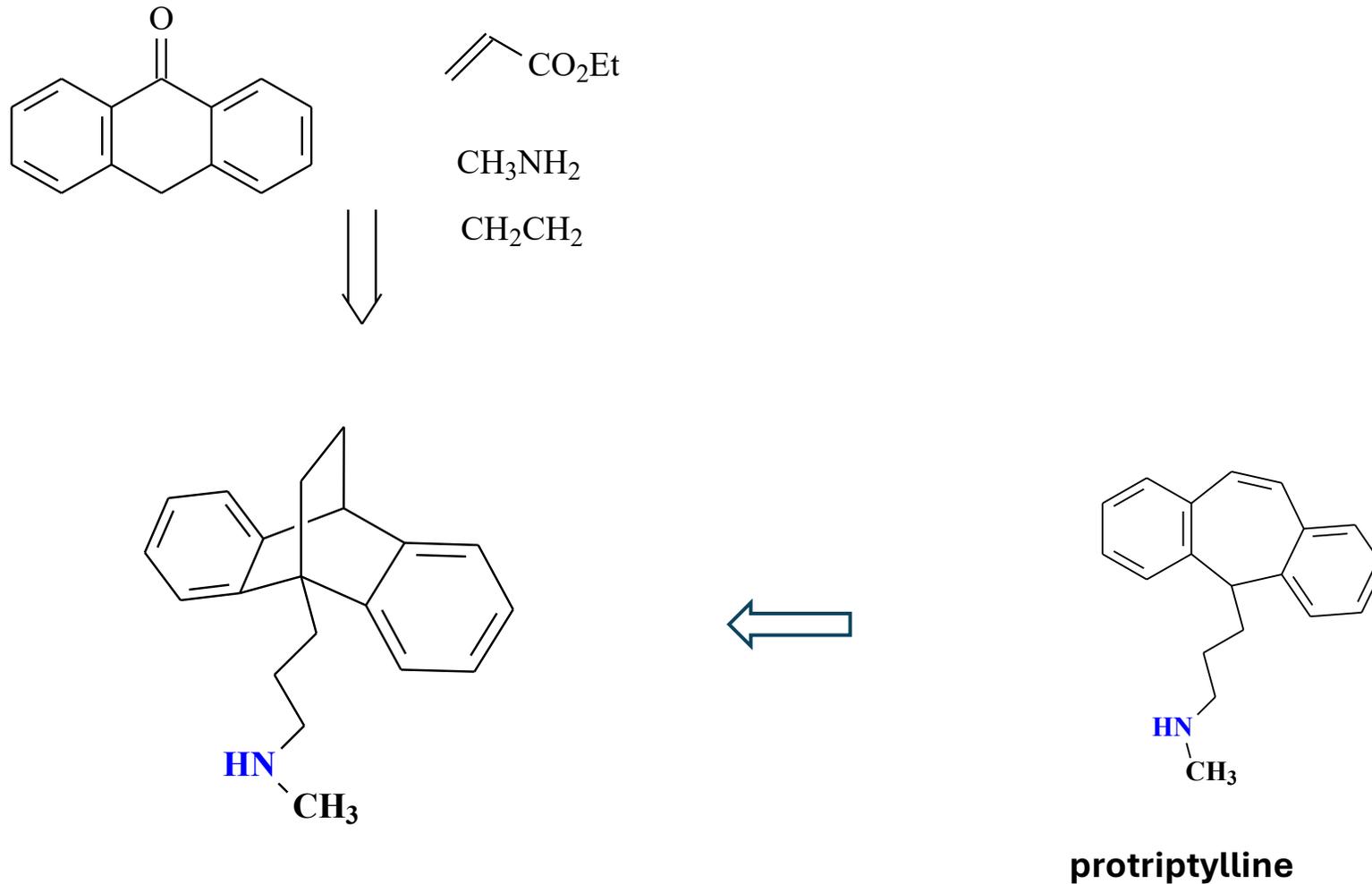
Το τρικυκλικό σύστημα προσδίδει λιποφιλία και αναγνωρίζεται από τους μεταφορείς 5HT και NE, όχι όμως από τον DAT. Η 3-υποκατάσταση του δακτυλίου με αλογόνο μπορεί να προσδώσει εκλεκτικότητα (chloromipramine).



**Clorimipramine: το ισχυρότερο αντικαταθλιπτικό, SSRI → SNRI**

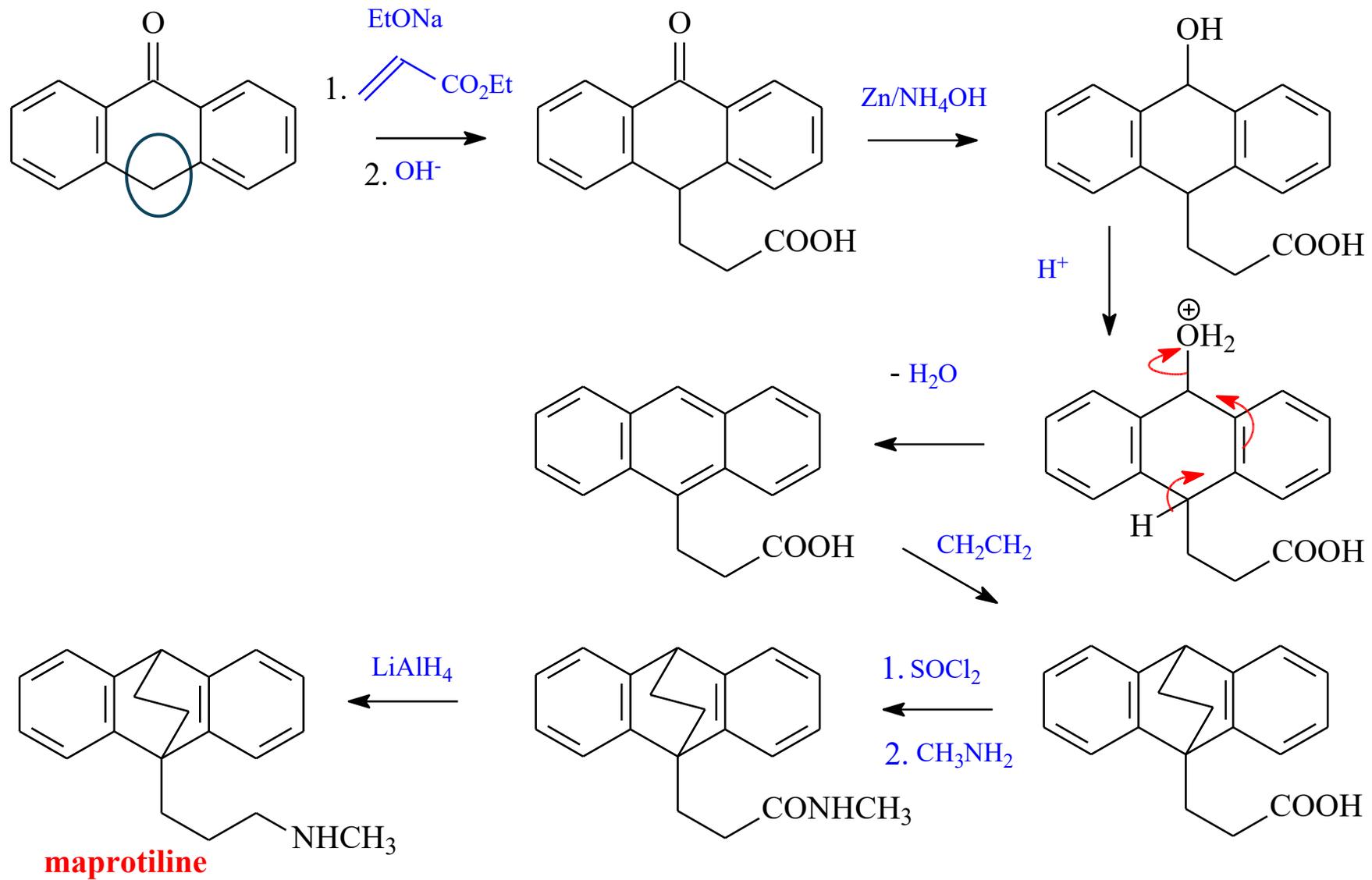
**norchlorimipramine: αναστολή επαναπρόσληψης NE + 5-HT**

**3-(3-χλωρο-10,11-διϋδρο-5H-διβενζο[b,f]αζεπιν-5-υλ)- N,N-διμεθυλο-1-προπαναμίνη**  
**Χορηγείται ως υδροχλωρικό άλας**

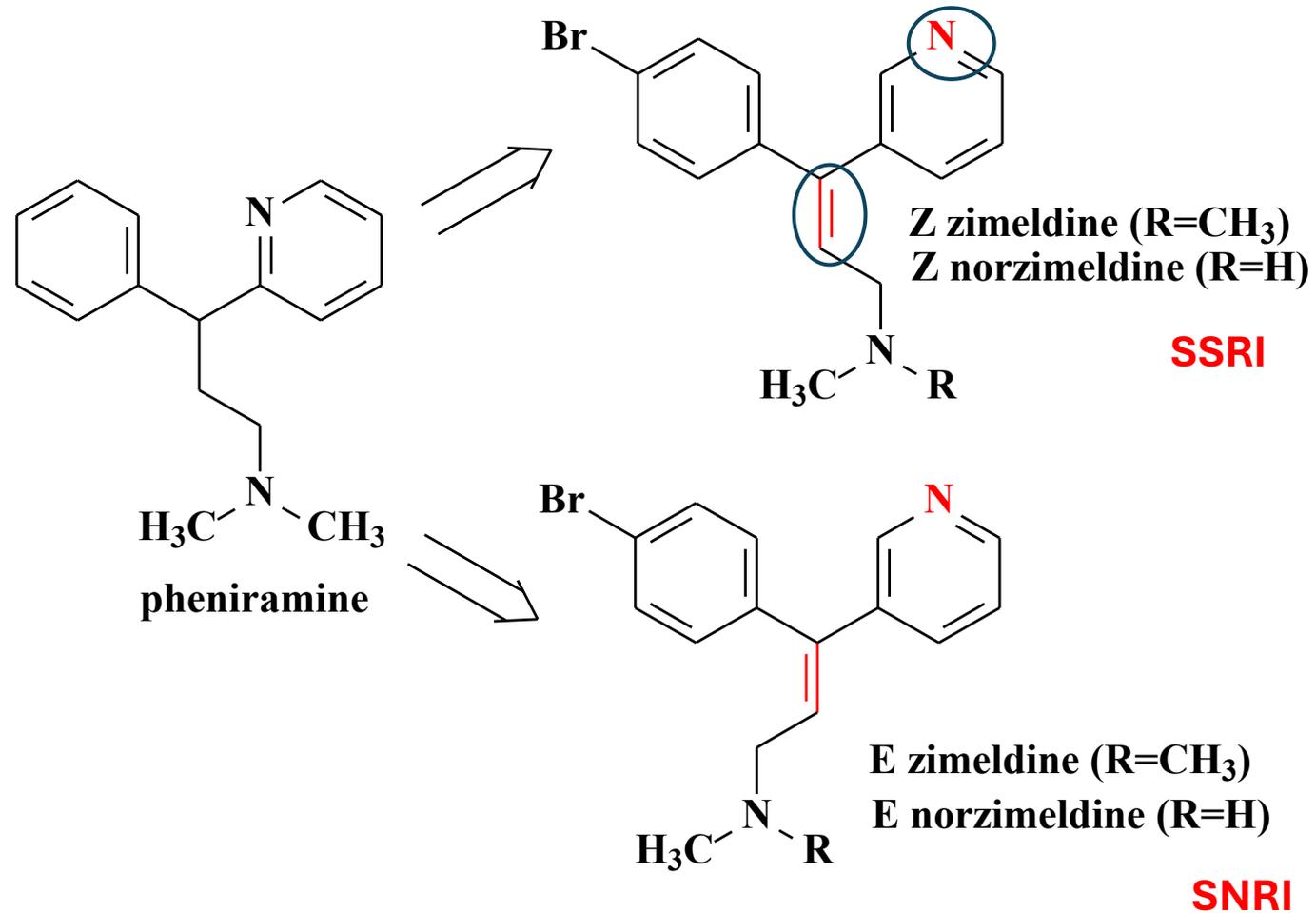


**Maprotiline: *N*-μεθυλο-9,10-αιθανοανθρακενο-9(10*H*)-προπαναμίνη**

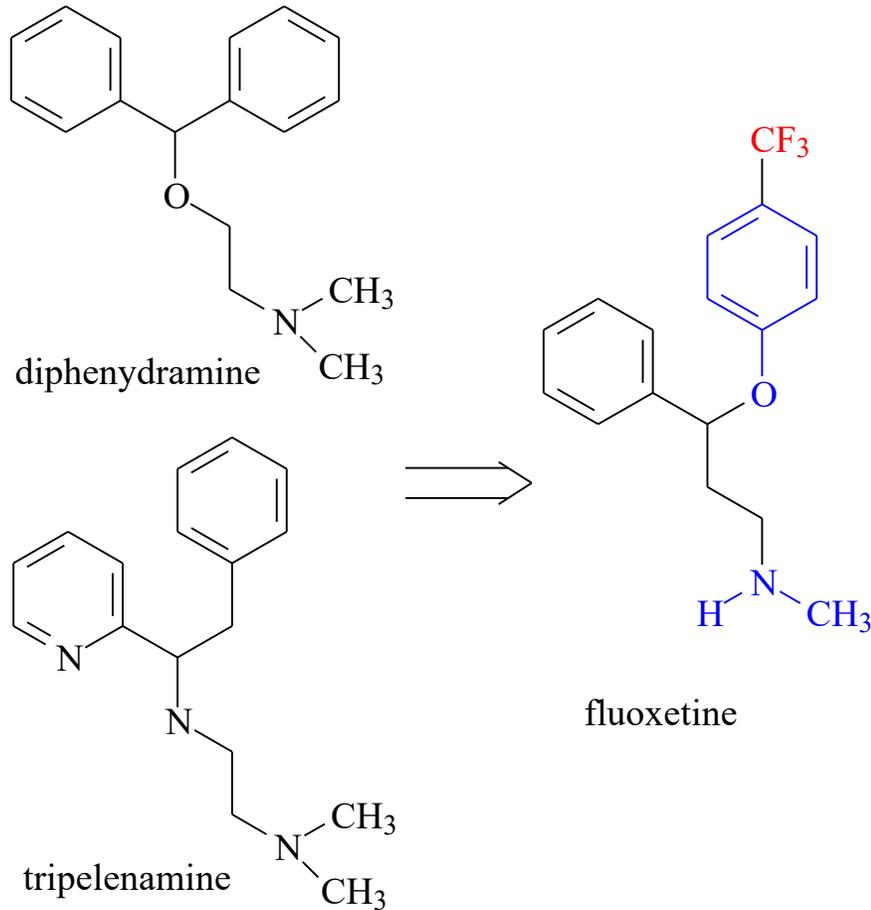
Το τετρακυκλικό αντικαταθλιπτικό. Η αιθυλενική γέφυρα σταθεροποιεί τη διαμόρφωση που αναστέλλει τον NET. Στη θεραπεία κατάθλιψης σχετιζόμενης με υπερβολικό άγχος.



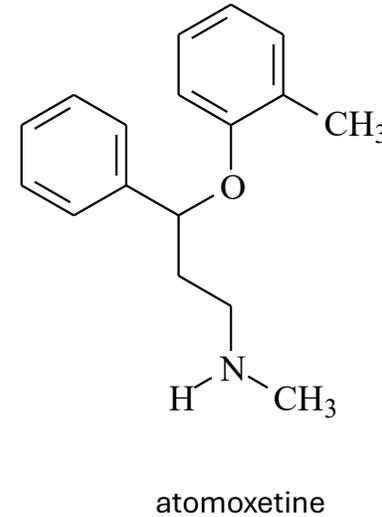
**Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ:** Το λιπόφιλο τρικυκλικό σύστημα δεν είναι απαραίτητο για την αναστολή επαναπρόσληψης της 5-HT



(Ανάπτυξη αυτοάνοσου  
συνδρόμου)



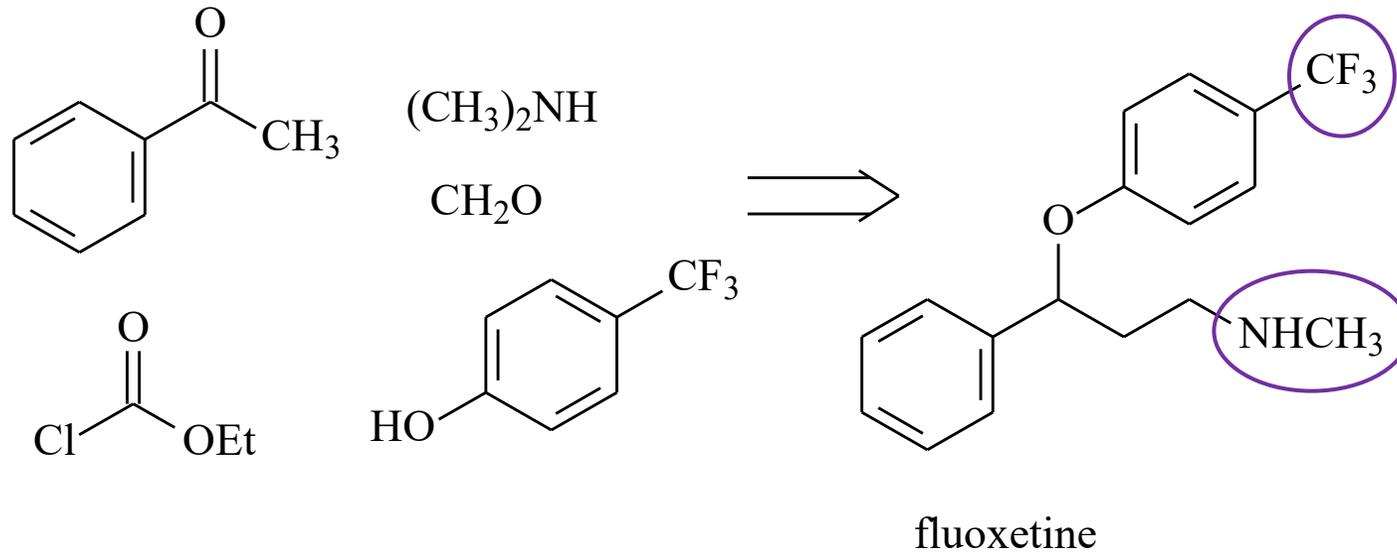
**Φαινοξυφαινυλοπροπαναμίνες (PPΡΑς):**  
 με τη κατάργηση του τρικυκλικού  
 συστήματος επιτυγχάνεται **εκλεκτικότερη**  
**στόχευση των μεταφορέων.**



- Η μετακίνηση της αιθερικής ομάδας καταργεί την αντιισταμινική δράση
- Η εισαγωγή υποκαταστατών προσδίδει εκλεκτικότητα (4-CF<sub>3</sub>-: fluoxetine, SSRI), (2-CH<sub>3</sub>- : atomoxetine, SNRI)

## SSRIs: εκλεκτική αναστολή του SERT

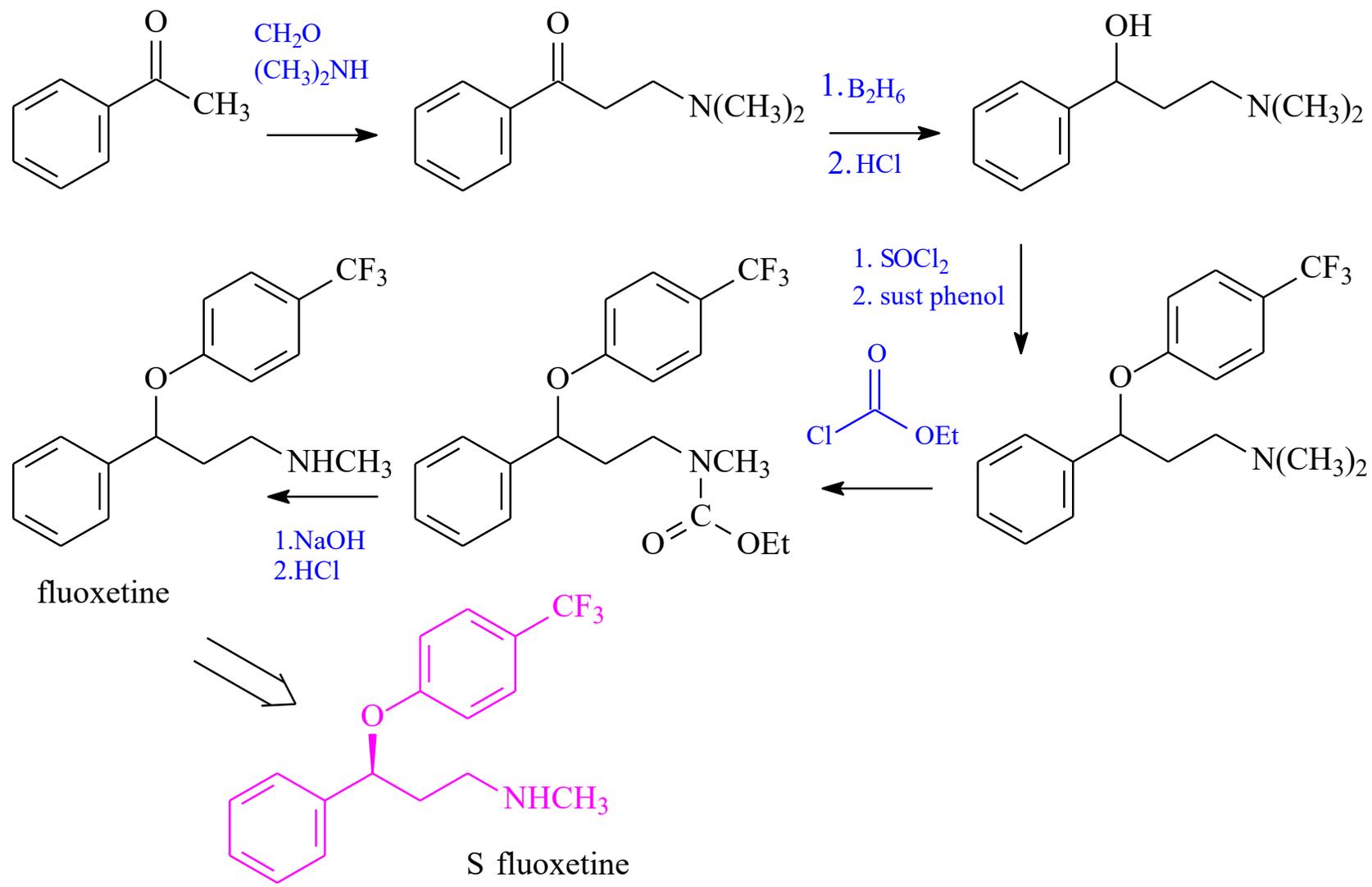
Φαινοξυφαινυλοπροπαναμίνες και ανάλογα μόρια  
fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram

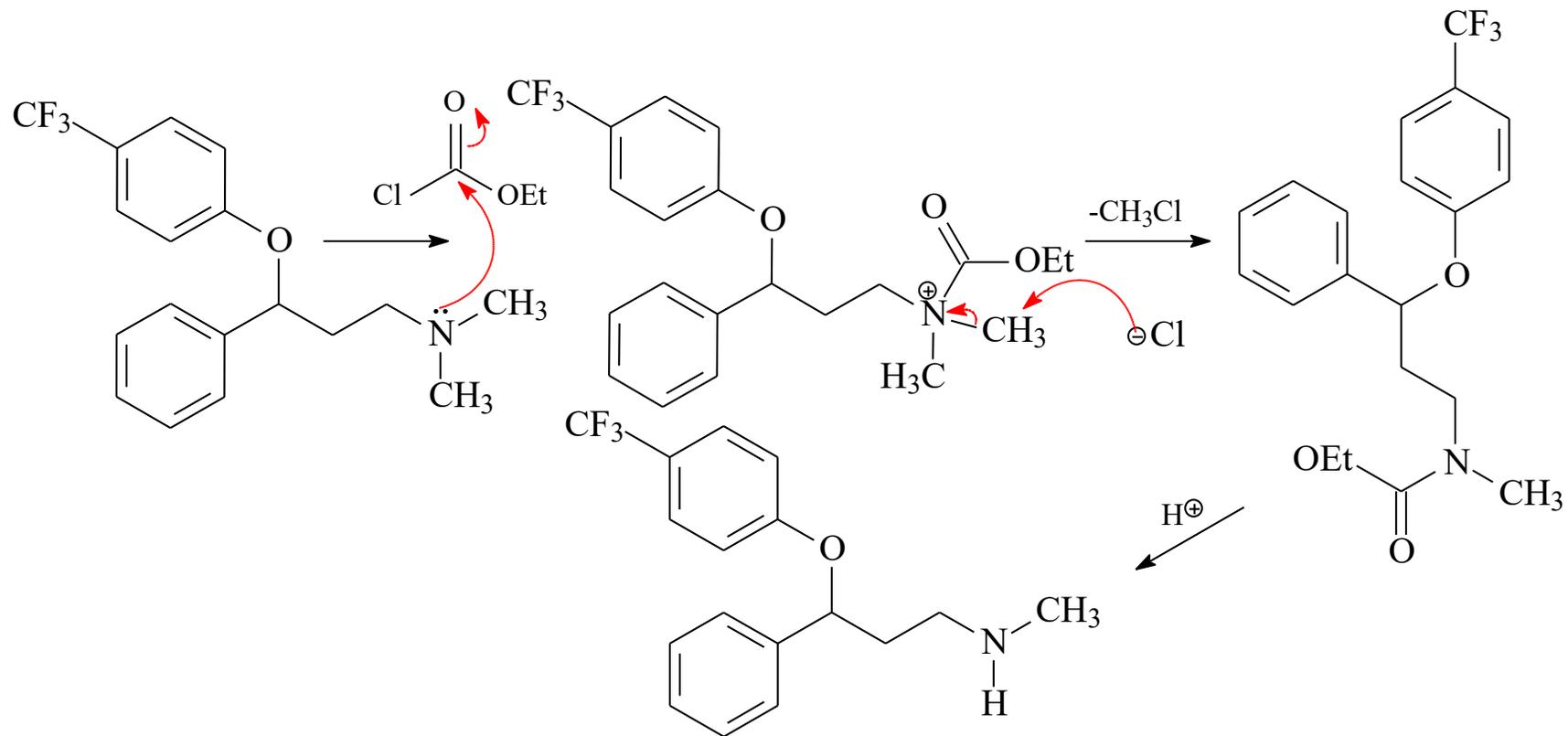


## Fluoxetine

(*R,S*)-*N*-μεθυλο-3-φαινυλο-3-[4-(τριφθορομεθυλο)φαινοξυ]προπαν-1-αμίνη  
(SSRI)

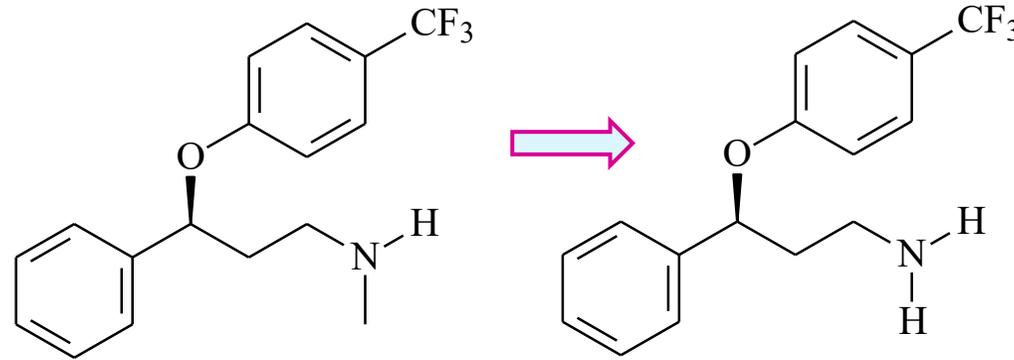
Δευτεροταγής αμίνη – διαφορά από τα τρικυκλικά





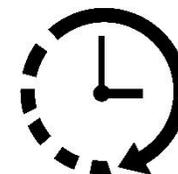
Επειδή η αντίδραση Mannich με πρωτοταγείς αμίνες δίνει μίγμα προϊόντων, χρησιμοποιούμε διμεθυλαμίνη και αφαιρούμε το ένα μεθύλιο στο τέλος, με αντίδραση τύπου von Braun.

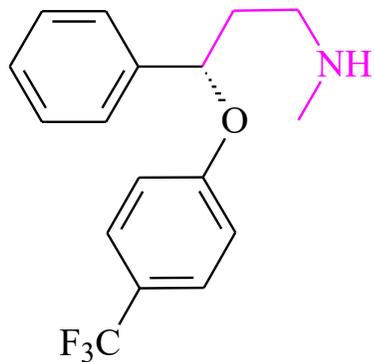
## S-fluoxetine



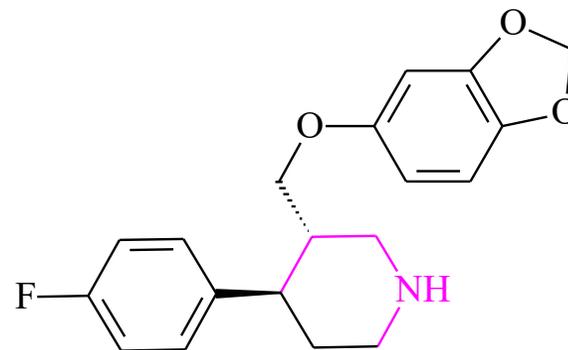
- Η **S-fluoxetine** χαρακτηρίζεται από **πολύ μεγάλο χρόνο ημιζωής (50h)** που παρατείνεται αρκετά, λόγω του **ενεργού μεταβολίτη S-norfluoxetine**, που αναστέλλει ισχυρά και εκλεκτικά τον SERT.
- Η **R-fluoxetine** δεσμεύεται ισχυρά αλλά όχι πολύ εκλεκτικά στον SERT. Η **R-norfluoxetine** είναι λιγότερο δραστική από την **S-norfluoxetine**.

**Ο μεγάλος χρόνος ημιζωής σχετίζεται με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε τυχόν απότομη διακοπή του φαρμάκου.**





S-fluoxetine

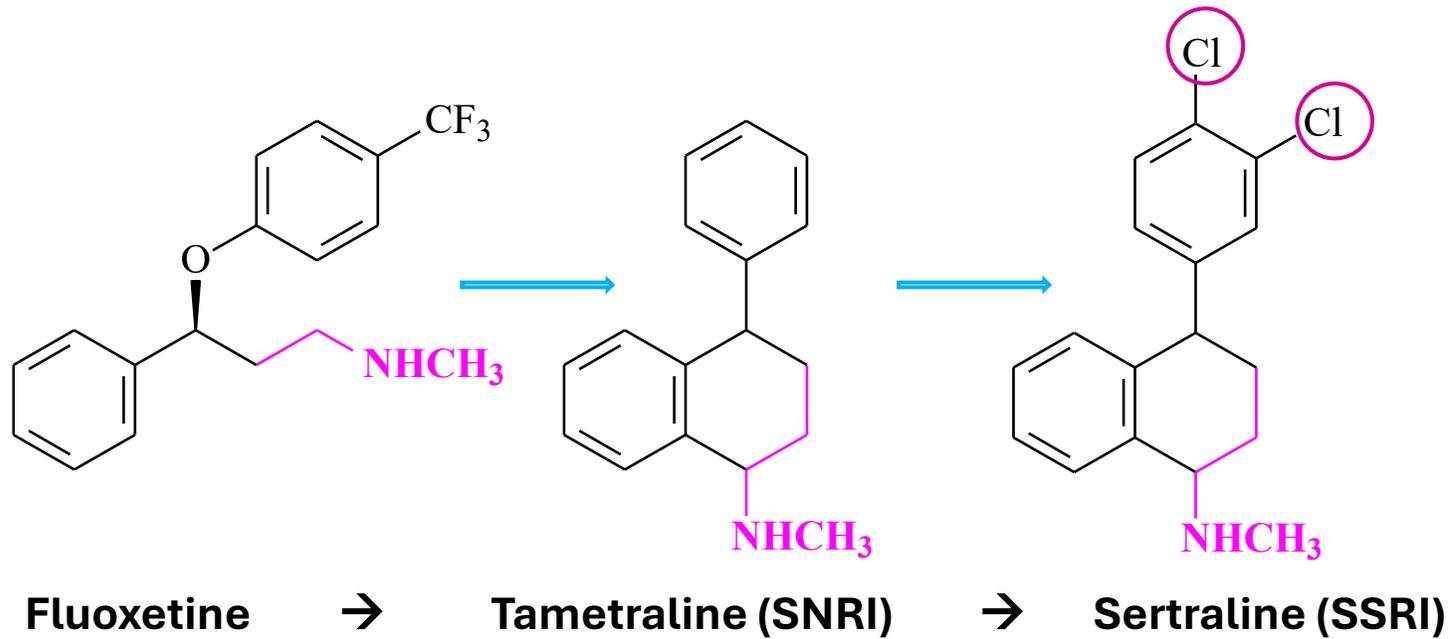


(3S, 4R)-paroxetine

Το **paroxetine (SSRI)**, παράγωγο φαινυλοπιπεριδίνης είναι **άκαμπτο δομικό ανάλογο** της **S-fluoxetine**.

Η 4-υποκατάσταση του αρωματικού συστήματος με αλογόνο ή ισοδύναμη ηλεκτραρνητική ομάδα (-CF<sub>3</sub> στο fluoxetine και στο fluvoxamine, το 4-F στο paroxetine, ή το 3,4-δichλωρο- στο sertraline) ενισχύει τη σύνδεση και την εκλεκτικότητα για τον SERT.

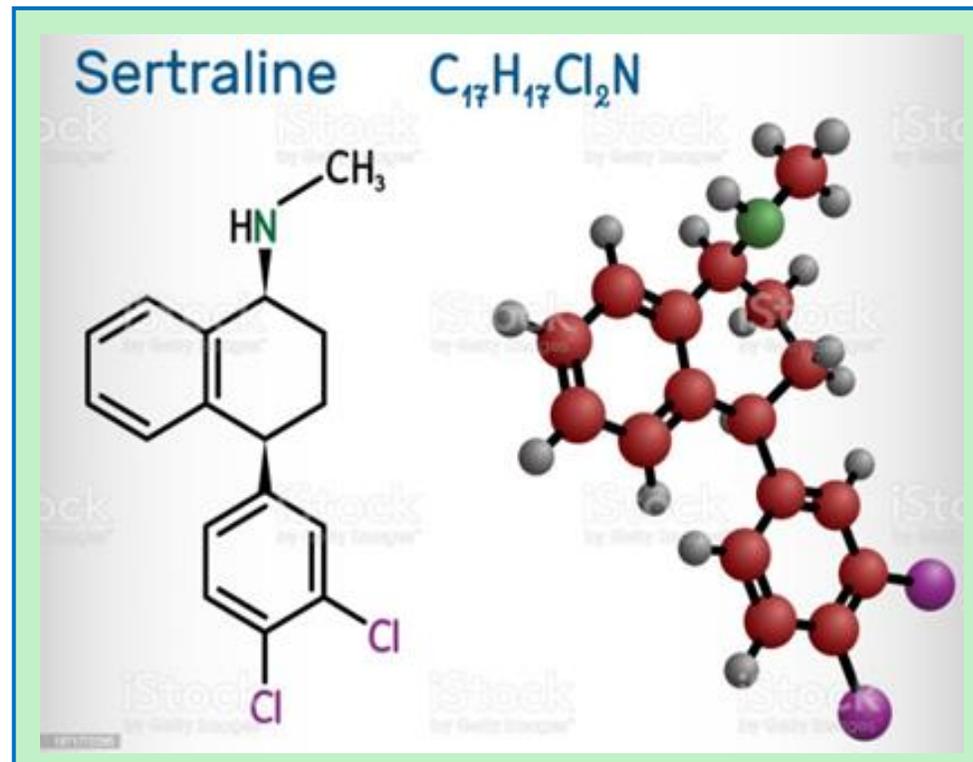
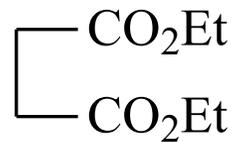
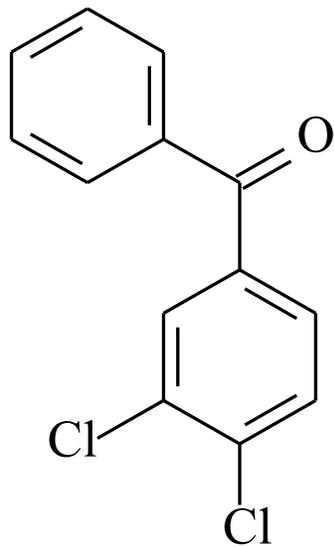
## Φαινυλακυλαμίνες: Sertraline (SSRI)



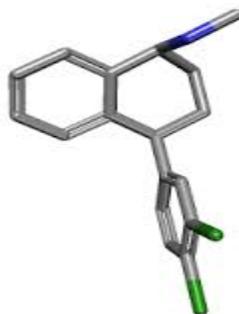
*Η εισαγωγή υποκαταστατών επηρεάζει την εκλεκτικότητα για τον μεταφορέα*

### Στεροχημικά άκαμπτη διφαινυλακυλαμίνη

Από τα συχνότερα συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα

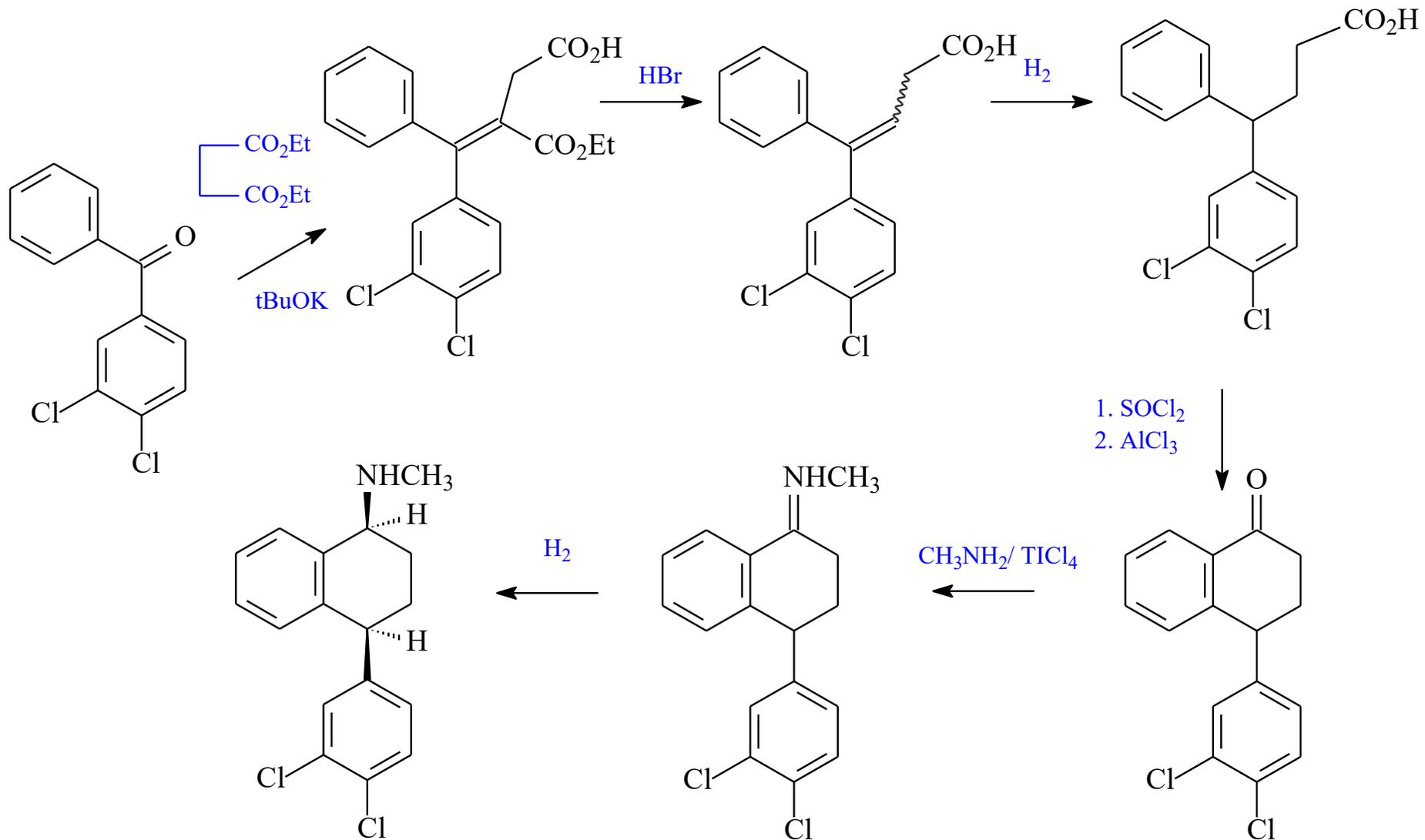


**Υδροχλωρικό άλας της (1S,4S)-4-(3,4-δichλωροφαινυλο)-N-μεθυλο-1,2,3,4-τετραϋδروναφθαλεν-1-αμίνης**

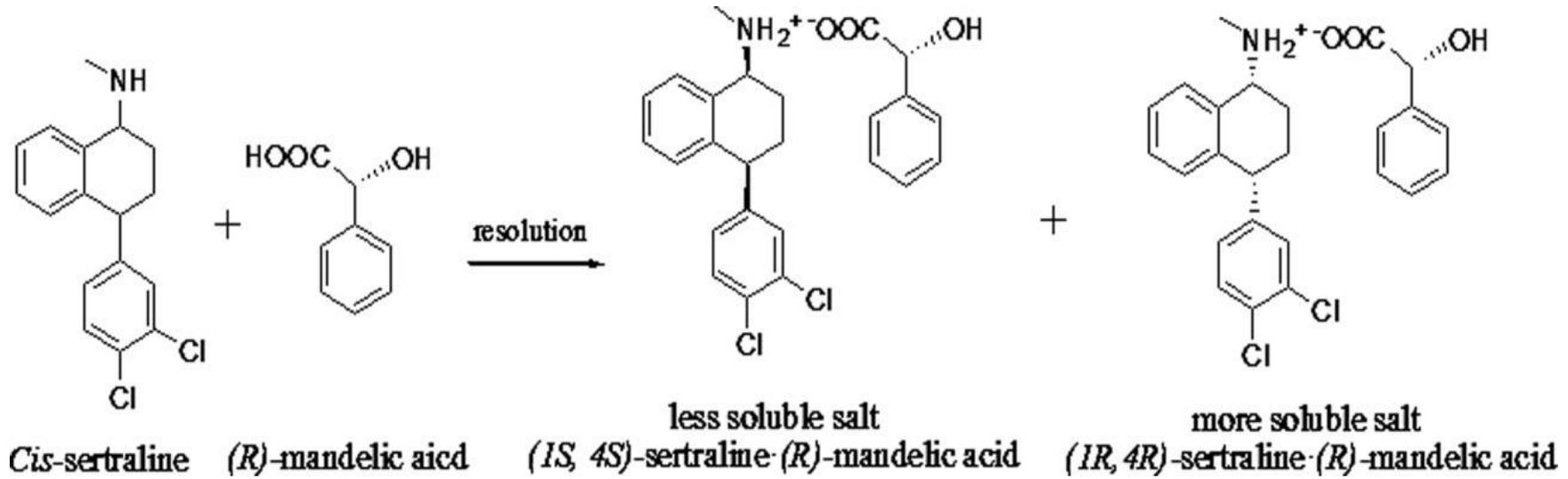


- Η δichλωροφαινυλο- υποκατάσταση είναι απαραίτητη για εκλεκτική αναστολή του SERT.
- Η αύξηση της ακαμψίας αυξάνει την εκλεκτικότητα στόχευσης του συγκεκριμένου ισομερούς (εξαιρετικά εκλεκτικό για τον SERT, δεν δεσμεύεται σε υποδοχείς)

SSRI



**Διαχωρισμός του επιθυμητού (1*S*,4*S*)- ισομερούς με επιλεκτική κρυστάλλωση του άλατος με *R*-mandelic acid – σχηματισμός υδροχλωρικού άλατος.**



Η διαδικασία της κλασματικής κρυστάλλωσης χρησιμοποιείται για τον διαχωρισμό εναντιομερών σε βιομηχανική κλίμακα.

