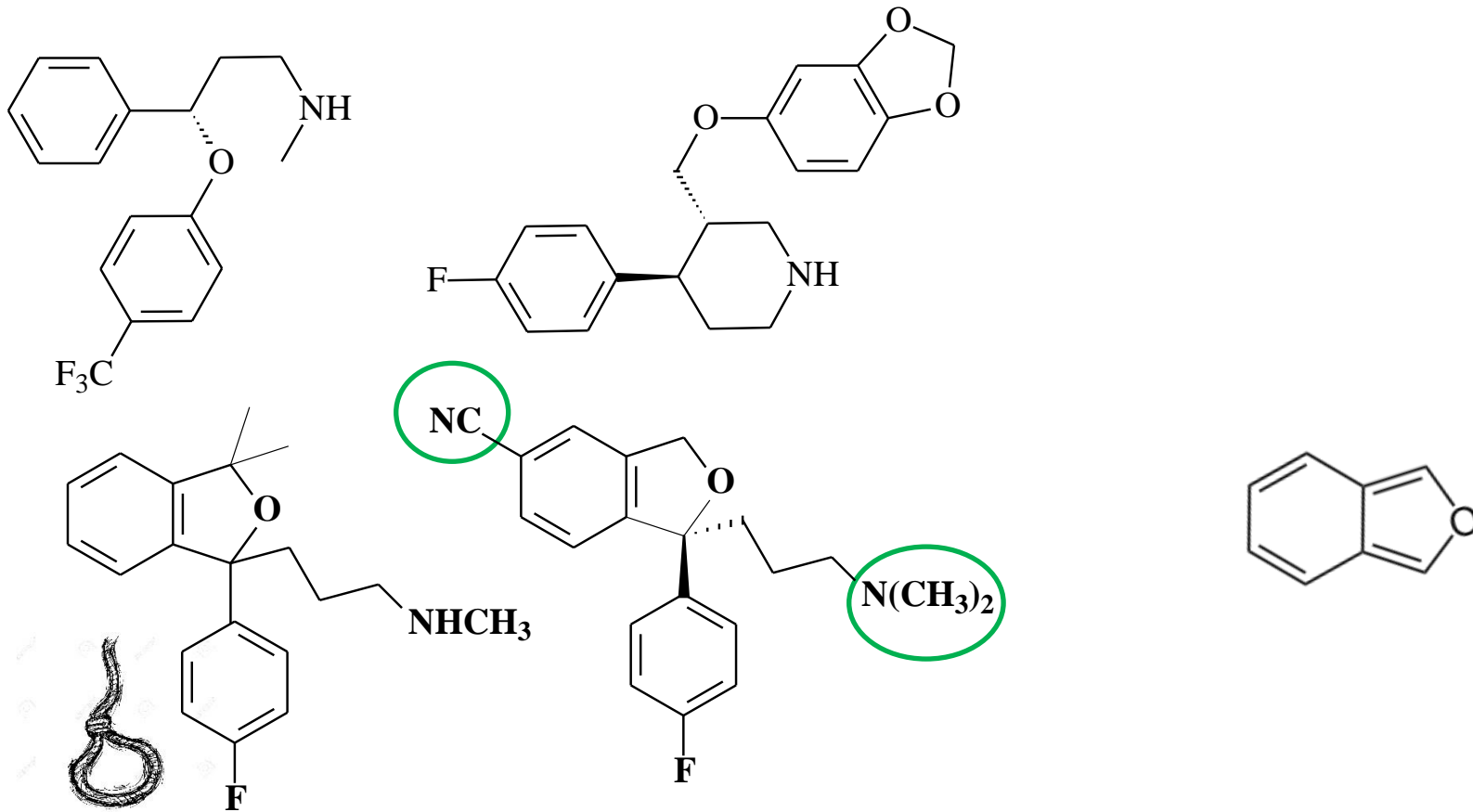
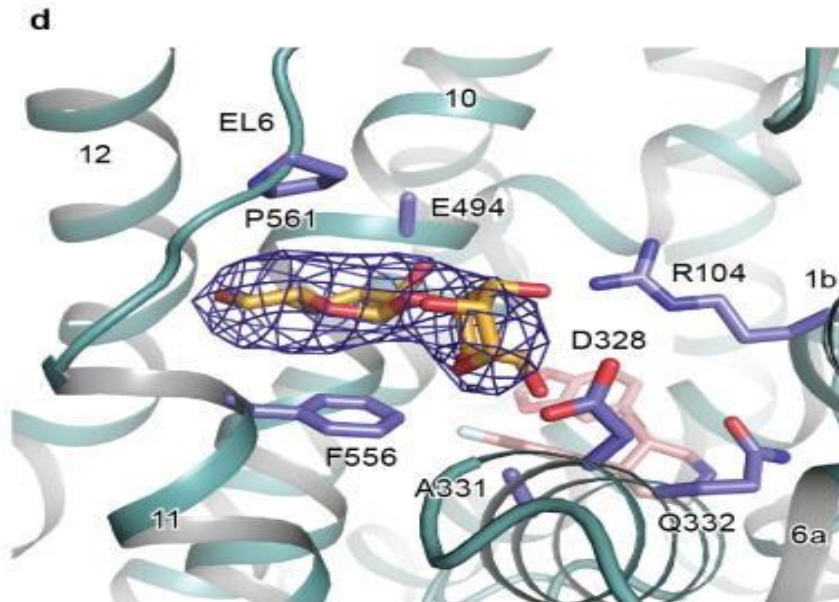
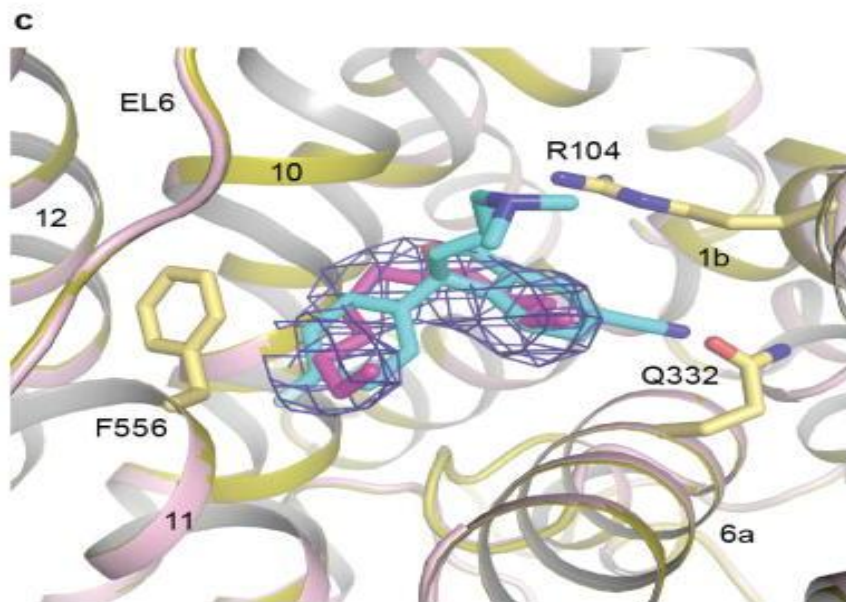
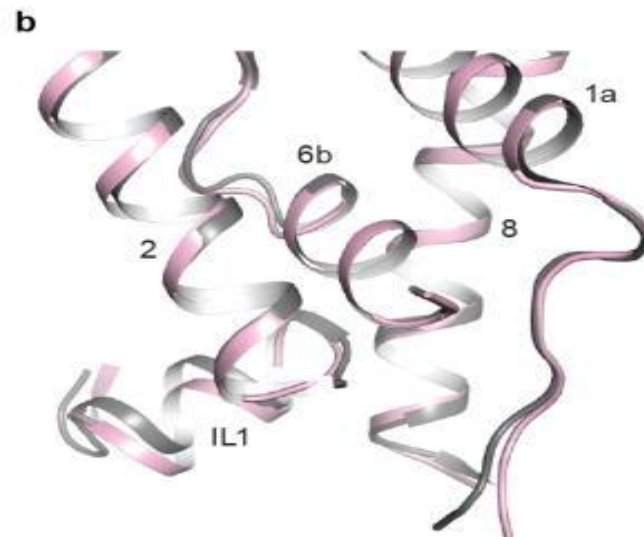
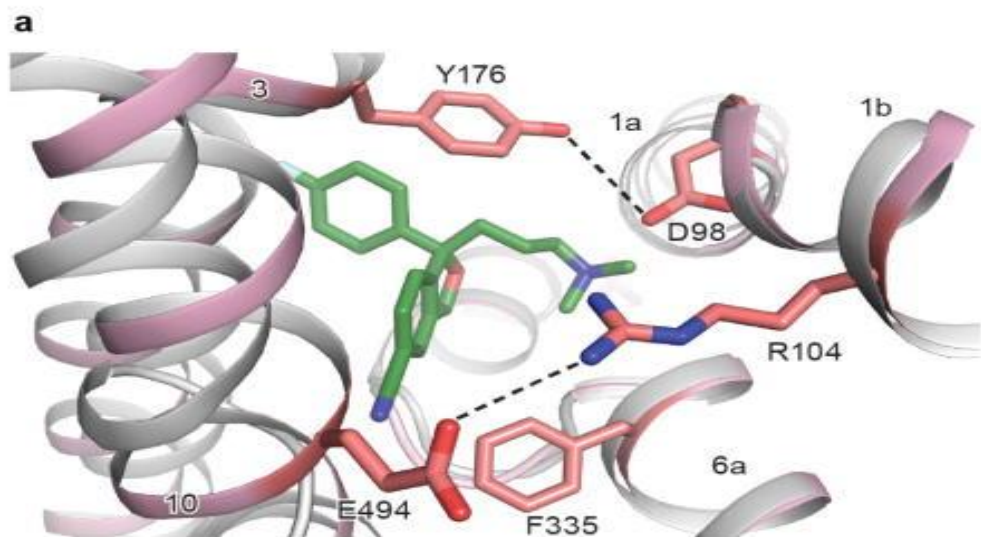


Citalopram: (*R,S*)-1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-1-(4-φθοροφαινυλο)-1,3-διυδροϊσοβενζοφουραν-5-καρβονιτρίλιο → **escitalopram**

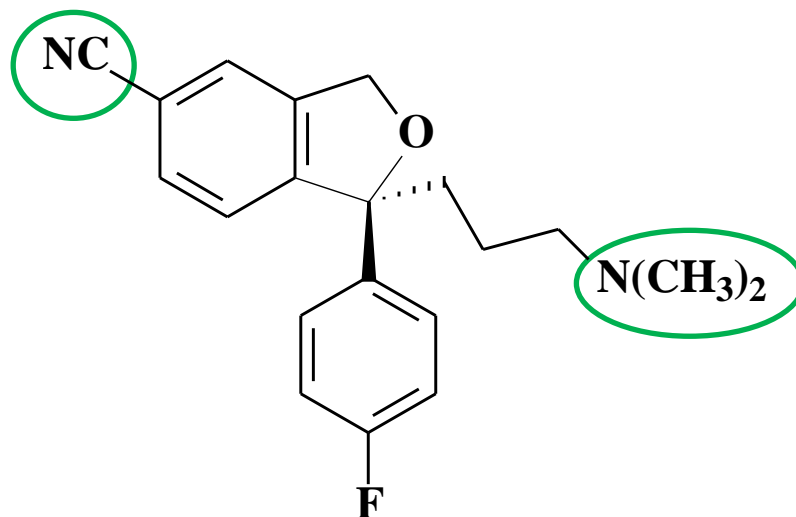


Σχεδιασμός άκαμπτων δομικών αναλόγων: S-fluoxetine → (3*S*, 4*R*-paroxetine) → talopram → citalopram → escitalopram

Το talopram αναπτύχθηκε ως ισχυρό SNRI. Μετά τη διαπίστωση ότι **αυξάνει την αυτοκτονική διάθεση**, μετατράπηκε, με κατάλληλη εισαγωγή υποκαταστατών, σε SSRI (ανάλογη παρατήρηση έγινε προηγουμένως σε παράγωγα τύπου fluoxetine).



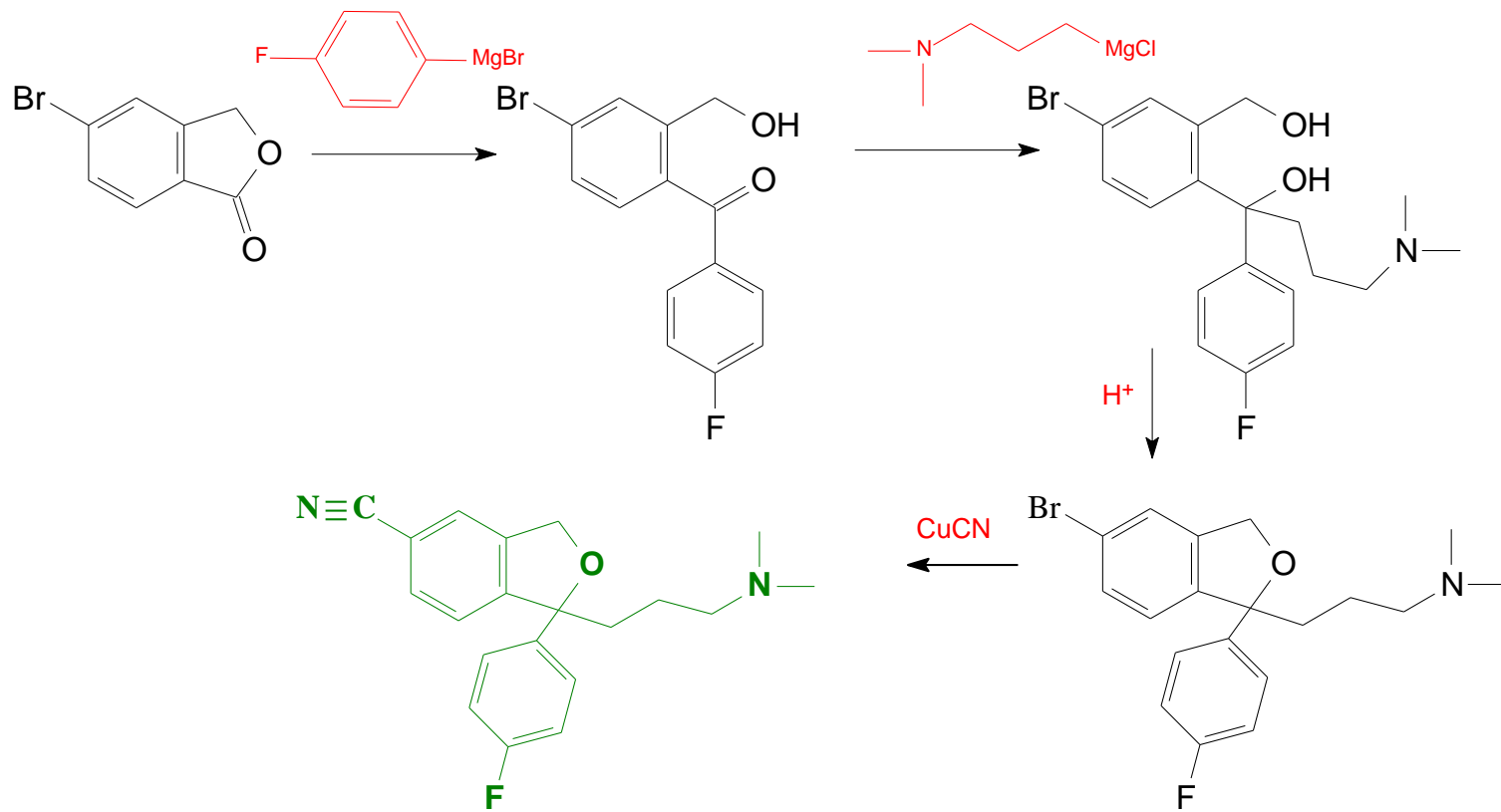
X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. Nature 2016 532(7599):334–9.



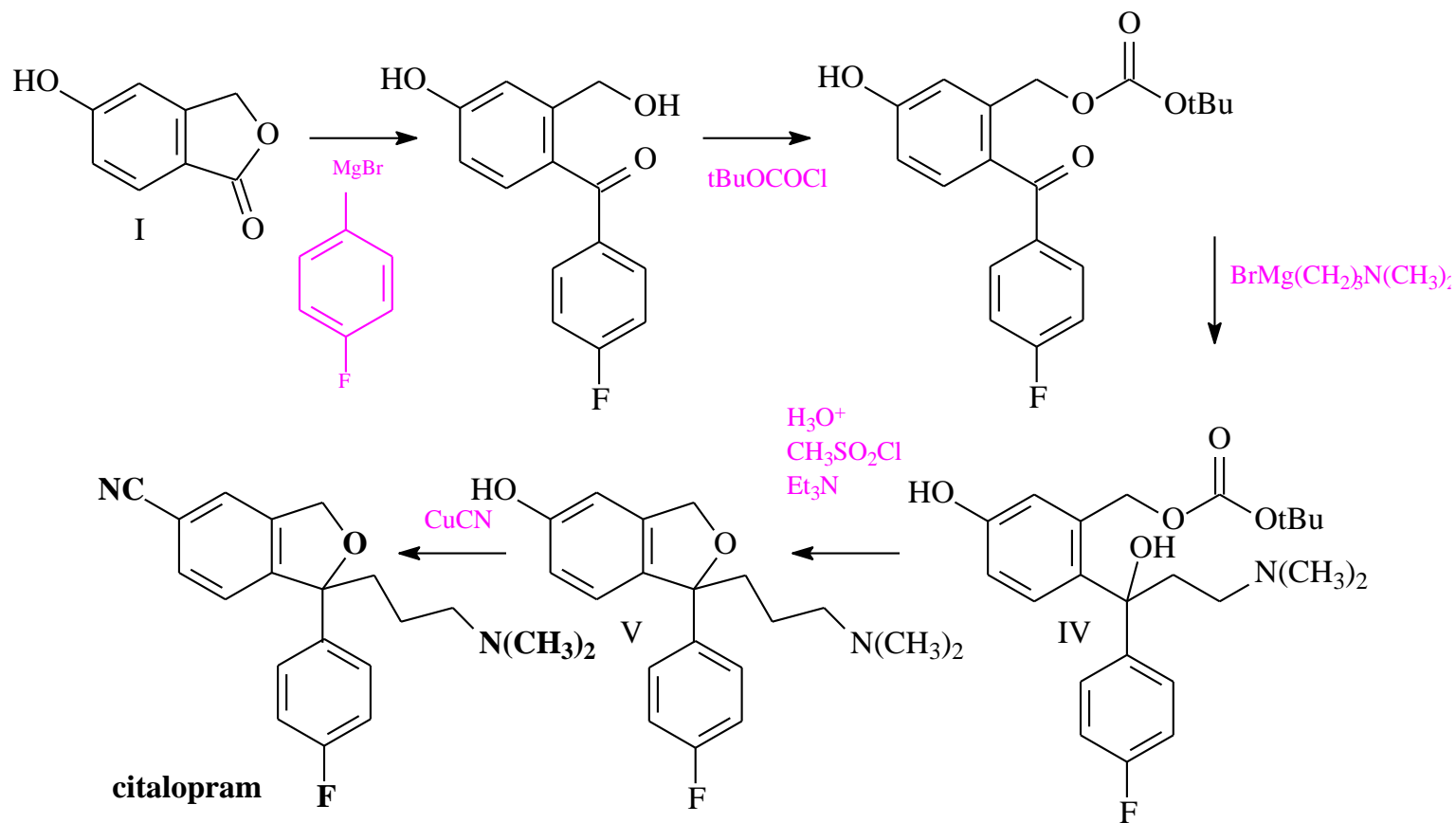
- Η 4- η/και 5- υποκατάσταση με ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες (-Cl, -CF₃, -CN) ενισχύουν την εκλεκτικότητα για τον SERT.
- Η υποκατάσταση με νιτρίλιο αποδείχθηκε βέλτιστη.

Είναι όμως μεταβολικά σταθερή ομάδα?

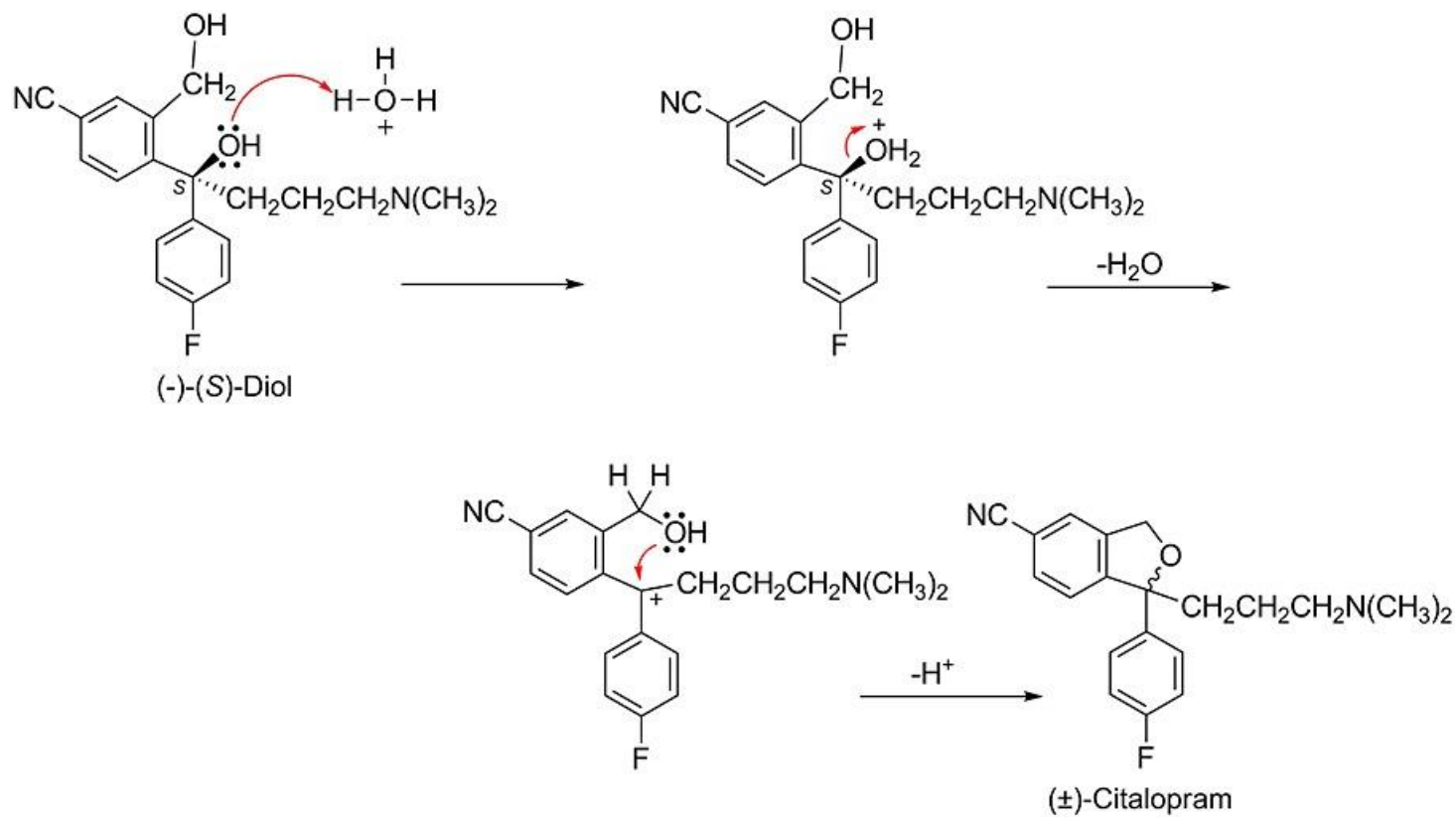
Παραδόξως, το νιτρίλιο αποδείχθηκε μεταβολικά και χημικά σταθερό.



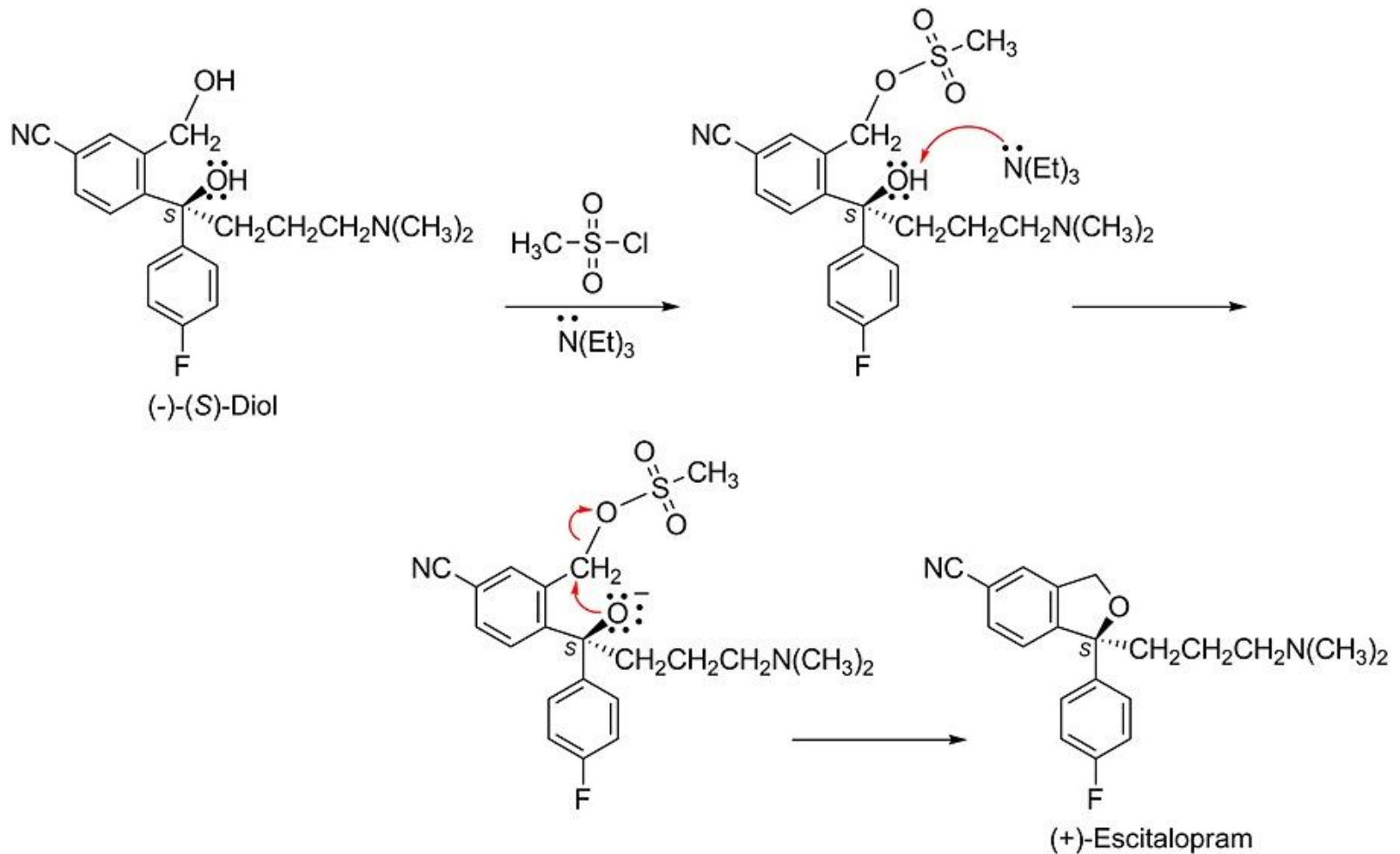
Citalopram – συνθετική προσέγγιση: **διπλή αντίδραση οργανομαγνησιακού αντιδραστήριου** (Το νιτρίλιο είναι τόσο σταθερό, που μπορεί να υπάρχει και εξ αρχής).



Το αντίστοιχο βρωμο- ή κυανοφθαλίδιο (I) υφίσταται την πρώτη υποκατάσταση, ενώ η δεύτερη θα δώσει εκλεκτικά την *cis*-διόλη αν εισαχθεί ογκώδης υποκατάσταση στο πρωτοταγές υδροξύλιο.



Λαμβάνοντας ως πρώτη ύλη την οπτικώς καθαρή (S)-κυανοδιόλη, η κύκλωση σε όξινες συνθήκες θα δώσει ρακεμικό μίγμα του φαρμάκου.



Αντίθετα, η κύκλωση της S-κυανοδιόλης μέσω σχηματισμού του μεθανοσουλφονικού εστέρα θα καταλήξει στο επιθυμητό (S)-ισομερές (**escitalopram**)

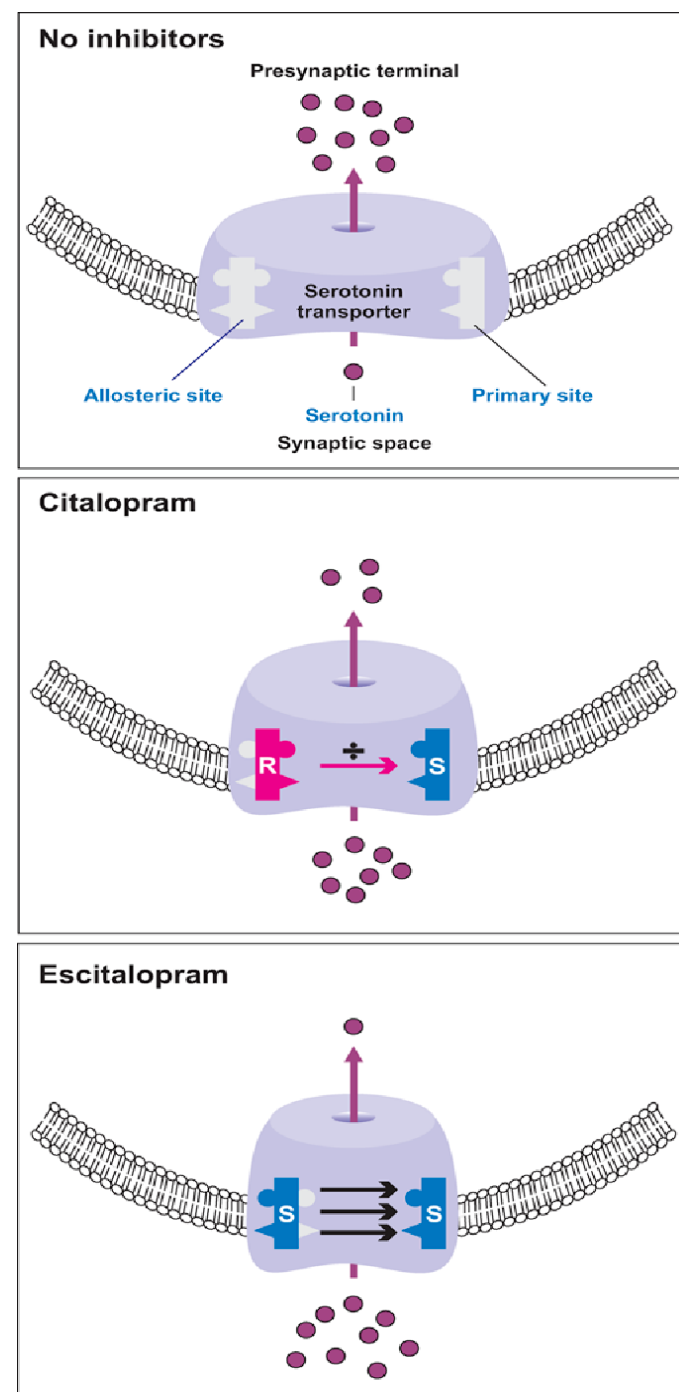
ΑΛΛΟΣΤΕΡΙΚΗ ΘΕΣΗ – ο ρόλος του R-ισομερούς

Το citalopram υπερέχει έναντι των άλλων SSRIs, ως εξ ίσου αποτελεσματικό και με καλύτερη φ/κ και μεταβολική συμπεριφορά : δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP450 => μικρή πιθανότητα για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Η φαρμακολογική δράση αποδίδεται κυρίως στο **S-ισομερές: escitalopram** (αποτελεσματικότητα/ταχύτητα ανταπόκρισης). Κρυσταλλογραφική μελέτη της σύνδεσης απέδειξε τη δέσμευση 2 μορίων σε **ορθοστερική** (υψηλής συγγένειας) και **αλλοστερική** (μικρότερης συγγένειας) θέση.

Κατά τη χορήγηση του ρακεμικού μίγματος το **(S)-citalopram** θα καταλάβει κυρίως την ορθοστερική θέση, λόγω μεγαλύτερης συνάφειας. Η δέσμευση του **(R)-citalopram** (μεγαλύτερος $t_{1/2}$) στην αλλοστερική θέση ανταγωνίζεται τη δέσμευση του **(S)-citalopram** επί του SERT.

Αντίθετα, η σύνδεση 2 μορίων **escitalopram** σε ορθοστερική και αλλοστερική θέση **δρα συνεργιστικά** με τη σύνδεση στην αλλοστερική να ενισχύει τη σύνδεση στην ορθοστερική θέση. Επηρεάζεται η αύξηση της [5-HT] στο συναπτικό χάσμα αλλά και η φυσική αλληλεπίδραση του SERT με κυτταρικές πρωτεΐνες, 2^{ους} αγγελιοφόρους και μεταγραφικούς παράγοντες.

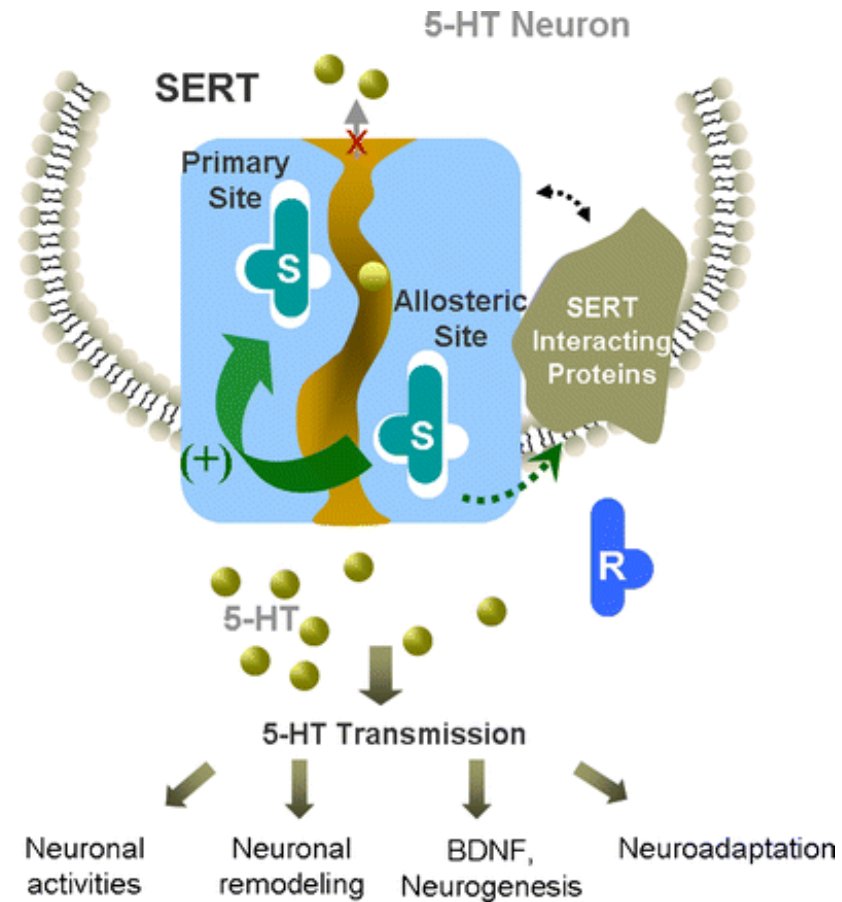
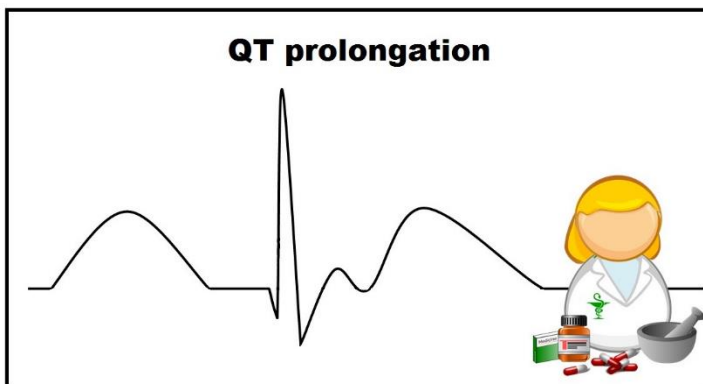


Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής διαβίβασης, έχει επιπτώσεις στη σύνθεση νευροτροφικών παραγόντων (BDNF) και τελικά στην ενίσχυση της λειτουργίας των συνάψεων (θεραπευτικό αποτέλεσμα στη νευροπλαστικότητα).

Το escitalopram θεωρείται ως το ασφαλέστερο SSRI – ανακουφίζει την ταραχή και σύγχυση σε ασθενείς με Alzheimer.

Χορηγείται σε μικρή δοσολογία.

Δεν συνδυάζεται με αντιαρρυθμικά φάρμακα (σε μεγαλύτερες δόσεις επηρεάζει το QT)



Putative model of the interactions between escitalopram and the orthosteric and allosteric sites of SERT. *Psychopharmacology* **219**, 1–13 (2012).

Γιατί δεν είναι πάντοτε αποτελεσματικά τα **SSRIs**?

Η σεροτονίνη κατανέμεται σε όλα τα μέρη του εγκεφάλου και ελέγχει συναισθήματα, αισθήσεις, κινήσεις, λειτουργία αυτόνομου νευρικού συστήματος, διάθεση, πρόσληψη τροφής, επιθετική συμπεριφορά, σεξουαλική συμπεριφορά, μάθηση και μνήμη.

Στον εγκέφαλο εντοπίζεται το 5% της σεροτονίνης του σώματος – οι κεντρικοί σεροτονινεργικοί νευρώνες είναι λίγοι, αλλά σημαντικοί.

Υπάρχουν 14 είδη 5-HT υποδοχέων – Η διερεύνηση της λειτουργίας τους και της συσχέτισης τους με την παθοφυσιολογία ασθενειών είναι ανεπαρκής. Η φαρμακευτική παρέμβαση σε επίπεδο υποδοχέων είναι περιορισμένη.

Δεν πρέπει να υποτιμάται ο ρόλος της NE και της DA σε αρκετά είδη κατάθλιψης.

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

Οι επικρατούσες θεωρίες και η συνηθέστερη φαρμακευτική αγωγή εστιάζουν στη **διαταραχή των επιπέδων ΝΕ και 5-HT**. Η μείζων κατάθλιψη αποδίδεται κυρίως σε **δυσλειτουργία των κεντρικών συνάψεων (synaptopathy)** ενώ υποτιμώνται οι επιπτώσεις στη 5-HT σηματοδότηση σε επίπεδο παθογένεσης και αντίστοιχα, θεραπείας.

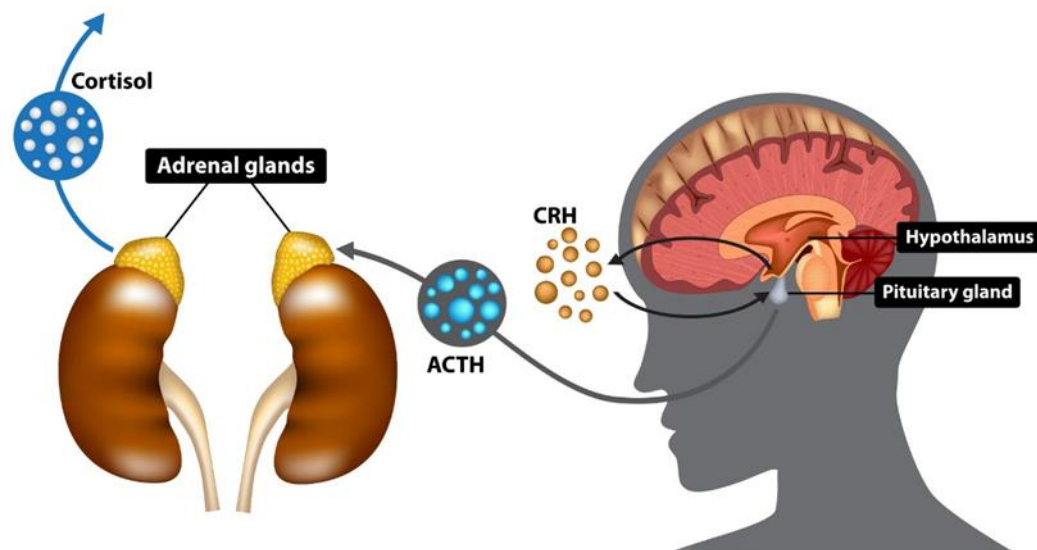
Η χορήγηση SSRI αυξάνει τα εξωκυτταρικά επίπεδα 5-HT και ενισχύει την ενεργοποίηση του μετασυναπτικού νευρώνα (**άμεση ανταπόκριση 1^{ης} φάσης**). Παράλληλα, φαίνεται ότι επηρεάζει τη λειτουργία και τον αριθμό των μεταφορέων, τη λειτουργία των υποδοχέων και την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, που συνεισφέρουν στο αποτέλεσμα (2 εβδομάδες ή περισσότερο που απαιτούνται για τη σύνθεση νευροτροφικών παραγόντων βρίσκονται σε συμφωνία με τον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης αποτελέσματος).

Η **βραδεία ανταπόκριση (2^{ης} φάσης)** περιλαμβάνει:

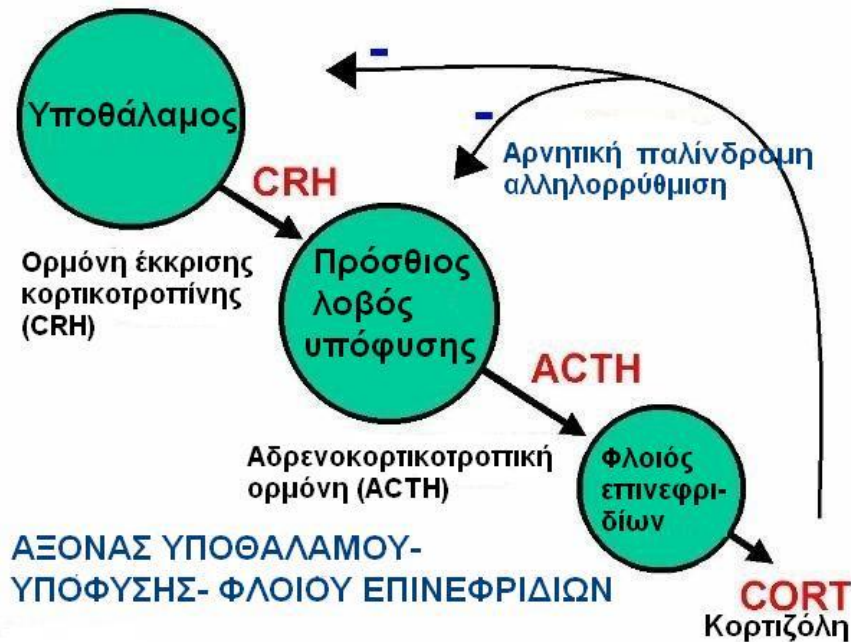
- (1) Μείωση του αριθμού των λειτουργικών SERT στην κυτταρική μεμβράνη.
- (2) Απευαισθητοποίηση των 5-HT αυτοϋποδοχέων του προσυναπτικού νευρώνα.
- (3) Επαναφορά της συναπτικής πλαστικότητας στη φυσιολογική λειτουργία.

Η κατάθλιψη σχετίζεται με διαταραχή του νευροενδοκρινικού συστήματος. Σημαντική είναι η αύξηση της έκλυσης κορτιζόλης και η δυσλειτουργία της ανάδρομης ρύθμισης του άξονα ΥΓΕ. Η χρόνια έκθεση ευαίσθητων εγκεφαλικών δομών (ιππόκαμπος) σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης **ευθύνεται για αποτυχία της θεραπείας** και επάγει τη νευροεκφύλιση (παρατηρούνται επίσης αυξημένα επίπεδα και σε άλλες ασθένειες του ΚΝΣ: διπολική διαταραχή, σχιζοφρένεια).

Η επαναφορά της λειτουργίας του άξονα ΥΓΕ και των επιπέδων κορτιζόλης στο φυσιολογικό **συσχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (citalopram).**



Υπάρχουν στοιχεία για υπερενεργοποίηση της χολινεργικής νευροδιαβίβασης σε καταθλιπτικούς ασθενείς και ορισμένα αντικαταθλιπτικά **φάρμακα που στοχεύουν στην επαναπρόσληψη NE και 5-HT ασκούν ανταγωνιστική δράση στους κεντρικούς nACh υποδοχείς.**



Η «**υπόθεση των ορμονών**» προτείνει ως γενεσιουργό αιτία της **στρεσογόνου κατάθλιψης** την **υπερλειτουργία του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (ΥΥΕ)**, που επηρεάζει τα επίπεδα 5-HT, NE και την απελευθέρωση και λειτουργία της ACh στο ΚΝΣ.

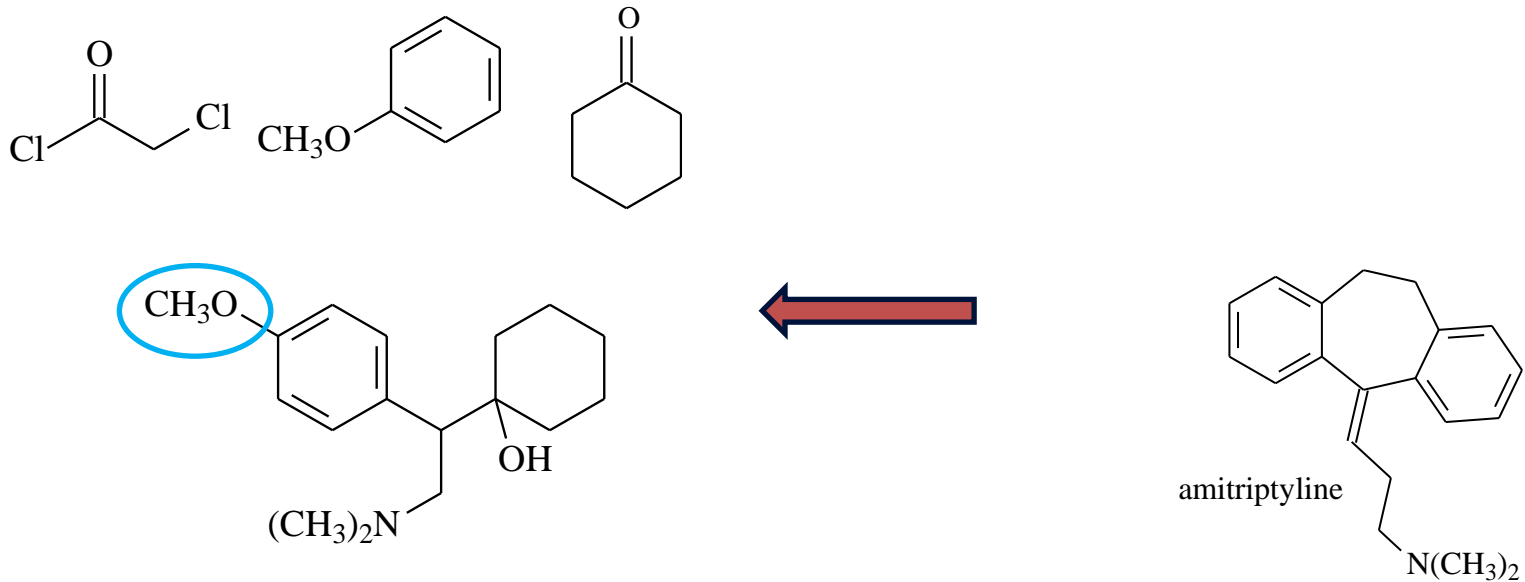
Η συμβολή των SNRI

Το νοραδρενεργικό σύστημα συνδέεται με τη κατάθλιψη μέσω της δράσης του επί του νευροενδοκρινικού και του ανοσοποιητικού συστήματος. Το **χρόνιο στρες επάγει την υδροξυλάση της τυροσίνης και επομένως τη βιοσύνθεση της NE, του παράγοντα έκλυσης της κορτικοτροπίνης, της κορτικοτρόπου ορμόνης και τη παραγωγή γλυκοκορτικοκοειδών.**

Η παρατεταμένη ενεργοποίηση του ΥΥΕ συνδέεται με την εμφάνιση **μείζονος κατάθλιψης** με συμπτώματα μελαγχολίας.

Η υπολειτουργία του άξονα ΥΥΕ συνδέεται με **άτυπη κατάθλιψη** που χαρακτηρίζεται από χρόνια κούραση, υπνηλία, λήθαργο, υπερφαγία και απάθεια.

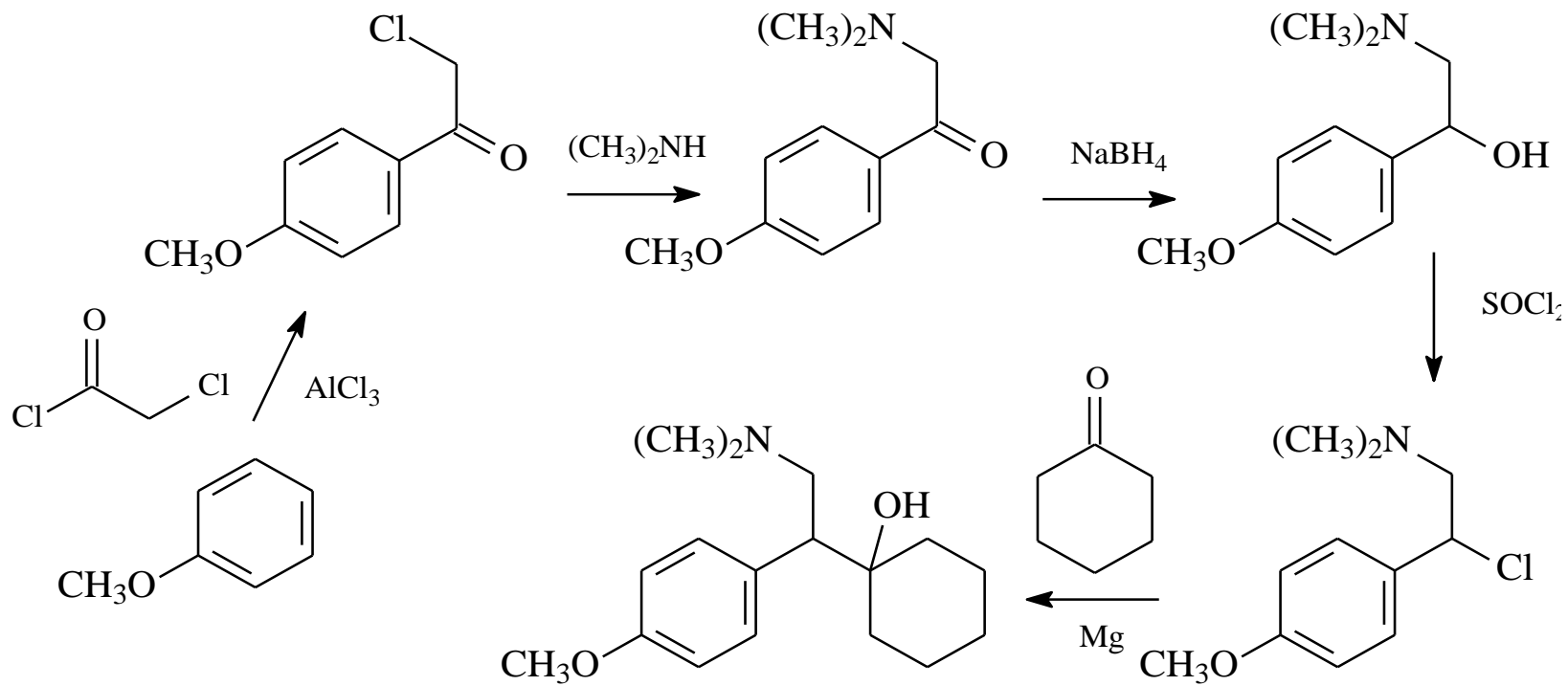
NSRIs



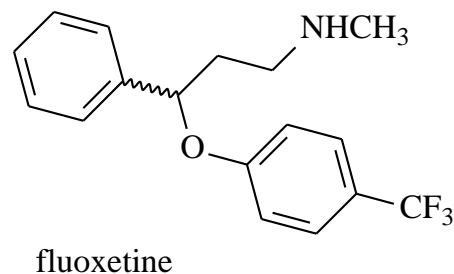
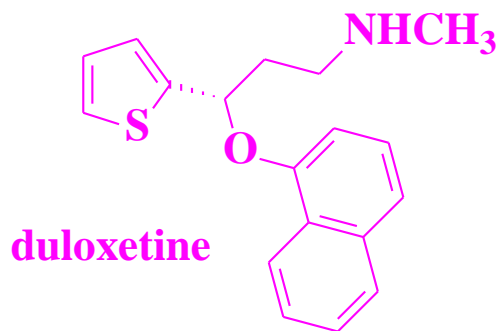
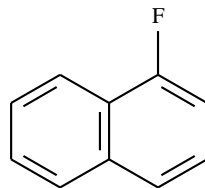
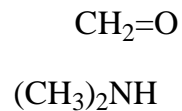
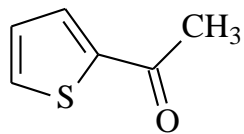
Venlafaxine (NSRI/SERT selective) και ως *O*-desmethylvenlafaxine για τη βαριά κατάθλιψη

(R,S)-1-[2-διμεθυλαμινο-1-(4-μεθοξυφαινυλο)αιθυλο]κυκλοεξανόλη

Τα αντικαταθλιπτικά NSRIs χρησιμοποιούνται σε μικρότερη δοσολογία έναντι συνδρόμων μυοσκελετικού και περιφερικού νευροπαθή πόνου, πχ έναντι μυαλγίας διαβητικών (αποτελεσματικότερα από τα SSRIs) – μηχανισμός αναστολής επί των διαύλων νατρίου.



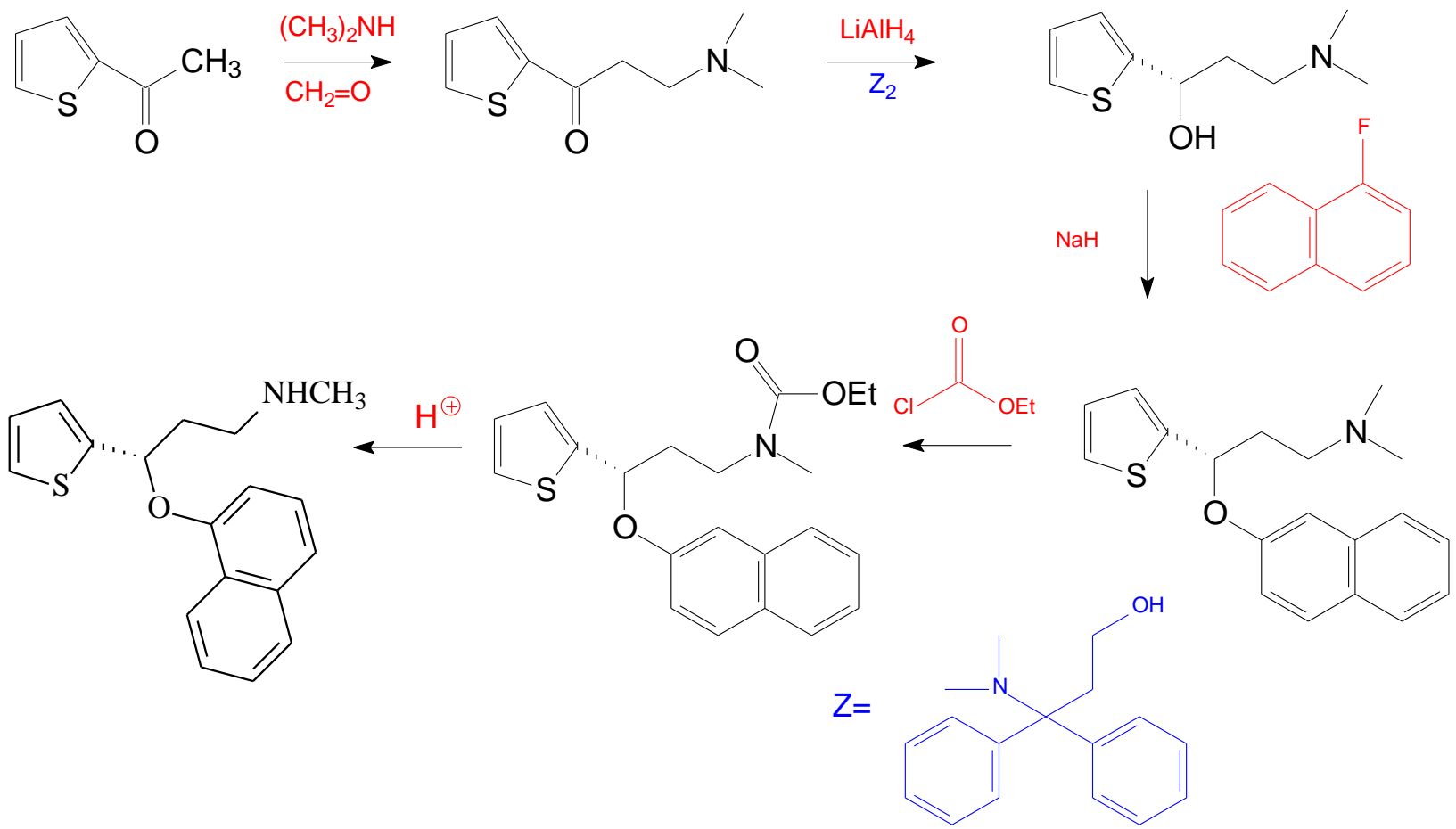
venlafaxine



NSRI: Duloxetine (NSRI/ SERT selective)

(S)-N-μεθυλο-3-(ναφθαλεν-1-υλοξυ)-3-(θειοφαιν-2-υλο)προπαν-1-αμίνη

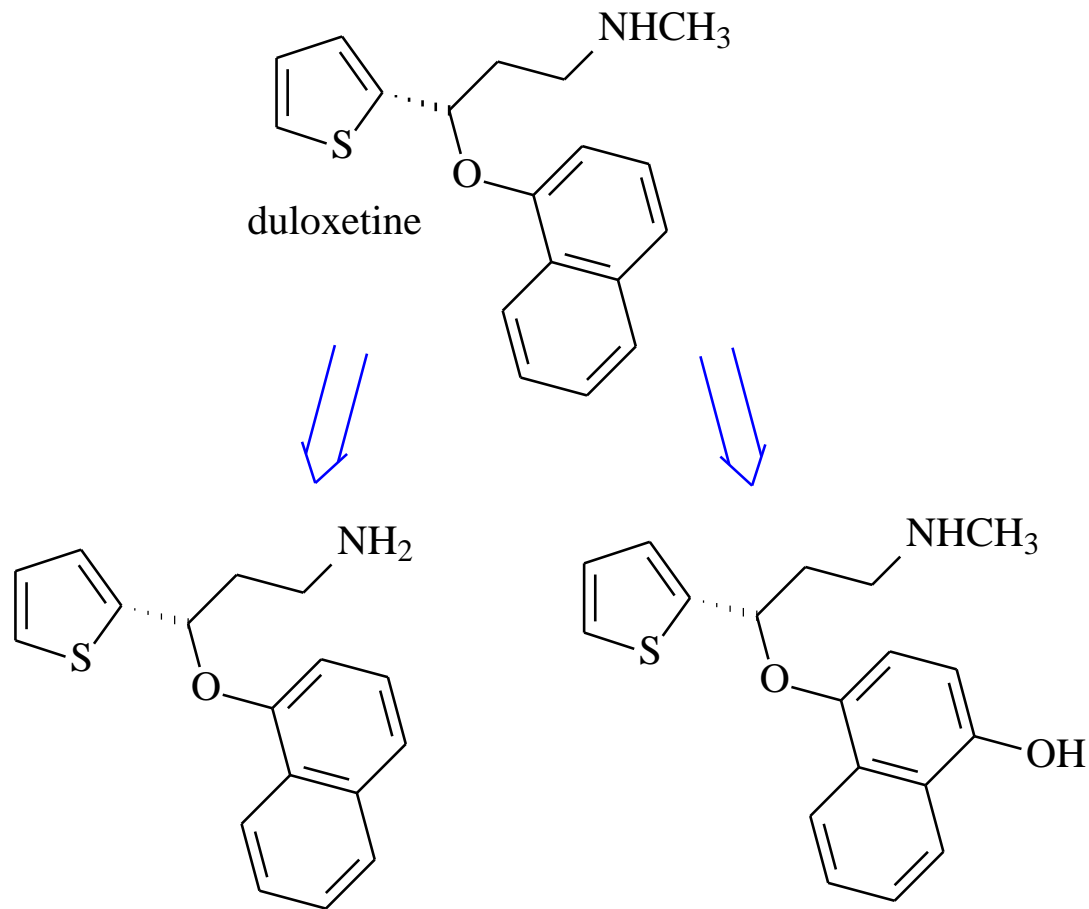
Κυκλοφορεί ως καθαρό εναντιομερές (2 φορές δραστικότερο).



Η αναγωγή γίνεται στερεοεκλεκτικά με σύμπλοκο του LiAlH_4 /αλκοόλης 1/2.

Εναλλακτικά, γίνεται αναγωγή με NaBH_4 και το ρακεμικό μίγμα της αλκοόλης κατεργάζεται με (S)-(+)-mandelic acid για να παραληφθεί το (S)-εναντιομερές.

Το duloxetine δεν παρουσιάζει συνάφεια για υποδοχείς – μικρή πιθανότητα παρενεργειών.



Μεταβολισμός: *N*-απομεθυλίωση, υδροξυλίωση ναφθαλενίου → γλυκουρονίωση

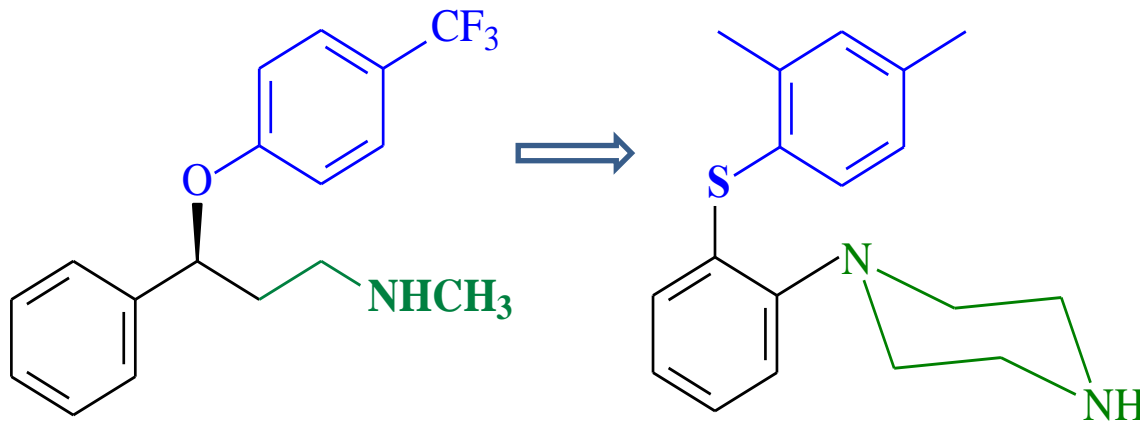


δραστικοί μεταβολίτες

Vortioxetine – Πολυλειτουργικό άτυπο
αντικαταθλιπτικό
**Serotonin Antagonist/Serotonin Reuptake
Inhibitor (SARI)**
Serotonin modulator/stimulator (SMS)

Νεώτερα, πολυλειτουργικά φάρμακα
αναπτύχθηκαν με σκοπό την αύξηση της
αποτελεσματικότητας και τη μείωση των
παρενεργειών.

Αποτελέσματα κατά περίπτωση, όχι
θεαματικά



Σχεδιάστηκε ως άκαμπτο ανάλογο του fluoxetine

Ισχυρός αναστολέας του SERT + τροποποιητής επί υποδοχέων σεροτονίνης - κυρίως ως αγωνιστής
επί των 5HT_{1A} και ανταγωνιστής επί 5-HT₃ υποδοχέων.

Βελτίωση ταχύτητας ανταπόκρισης + νοητικής λειτουργίας σε ενήλικες και ηλικιωμένους

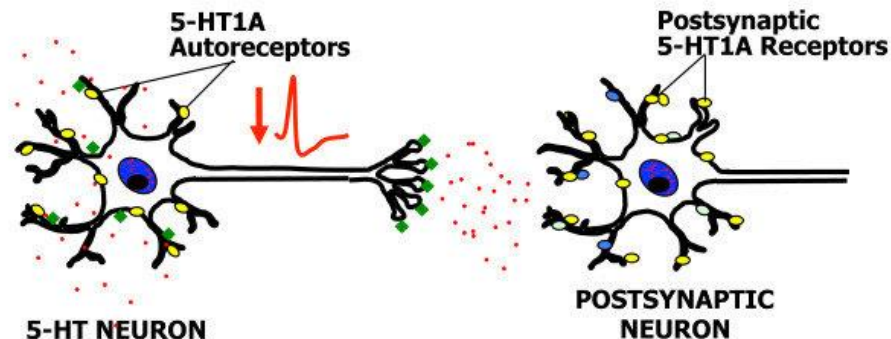
Vortioxetine

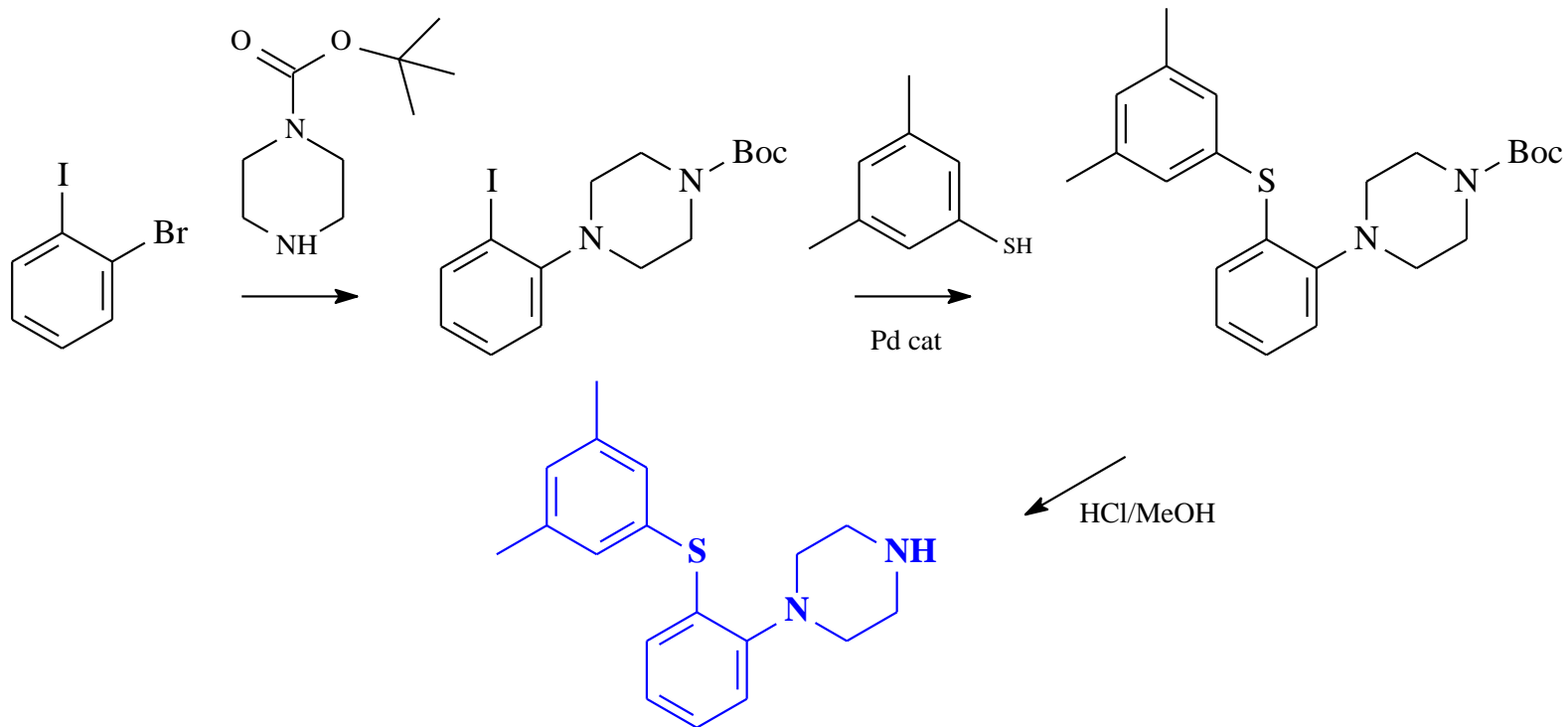
Όπως το buspirone, είναι **ασθενής 5-HT_{1A} αγωνιστής** (επιθυμητή η αγχολυτική δράση).

Η δέσμευση στους προσυναπτικούς υποδοχείς αρχικά αναστέλλει την απελευθέρωση σεροτονίνης. Σταδιακά οι υποδοχείς απευαισθητοποιούνται και εκλύεται σεροτονίνη κανονικά, ακόμη και όταν τα επίπεδα της είναι υψηλά στο συναπτικό χάσμα.

Γιατί βελτιώνει την νοητική λειτουργία?

Επηρεάζει την επικοινωνία των σεροτονινεργικών νευρώνων με τους GABAεργικούς και γλουταμινεργικούς νευρώνες. Αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος και άλλων νευροδιαβιβαστών (νορεπινεφρίνη, ακετυλοχολίνη, ισταμίνη, ντοπαμίνη) που εμπλέκονται στη πνευματική και την μνημονική λειτουργία: **βελτίωση της πλαστικότητας των συνάψεων.**



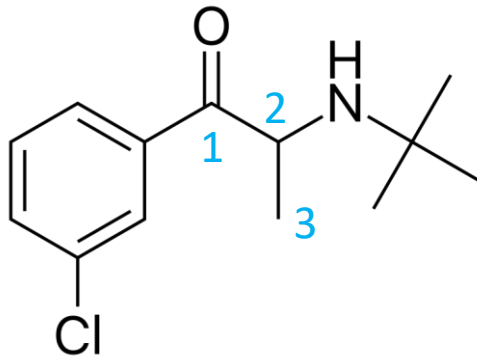


Vortioxetine (Brintellix) → χορηγείται στη βαριά κατάθλιψη (σε κλινικές δοκιμές για γενικευμένη αγχώδη διαταραχή).

Μικρότερη πιθανότητα για αύξηση βάρους και σεξουαλική δυσλειτουργία.

Πολυλειτουργικά αντικαταθλιπτικά: Bupropion

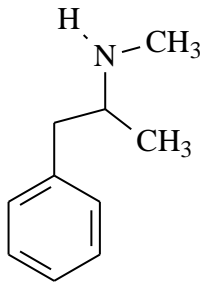
NDRI: αναστέλλει την επαναπρόσληψη κατεχολαμινών – κυρίως της ντοπαμίνης DAT>NET>> SERT. Αντικαταθλιπτική, συμπαθομιμητική + ανορεξιογόνος δράση.



Αίσθημα
ικανοποίησης από
πρόσληψη τροφής,
σεξουαλικές κλπ
κοινωνικές επαφές

(*R,S*)-2-(*tert*-βουτυλαμινο)-1-(3-χλωροφαινυλο)προπαν-1-όνη

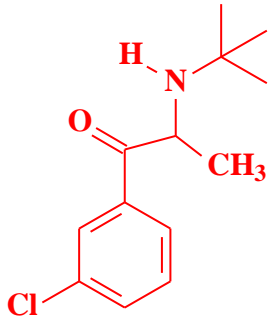
Τα εθιστικά φάρμακα ενεργοποιούν την οδό επιβράβευσης, ενισχύοντας τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση
Αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης βελτιώνει την διάθεση, την εγρήγορση και τη libido, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση.



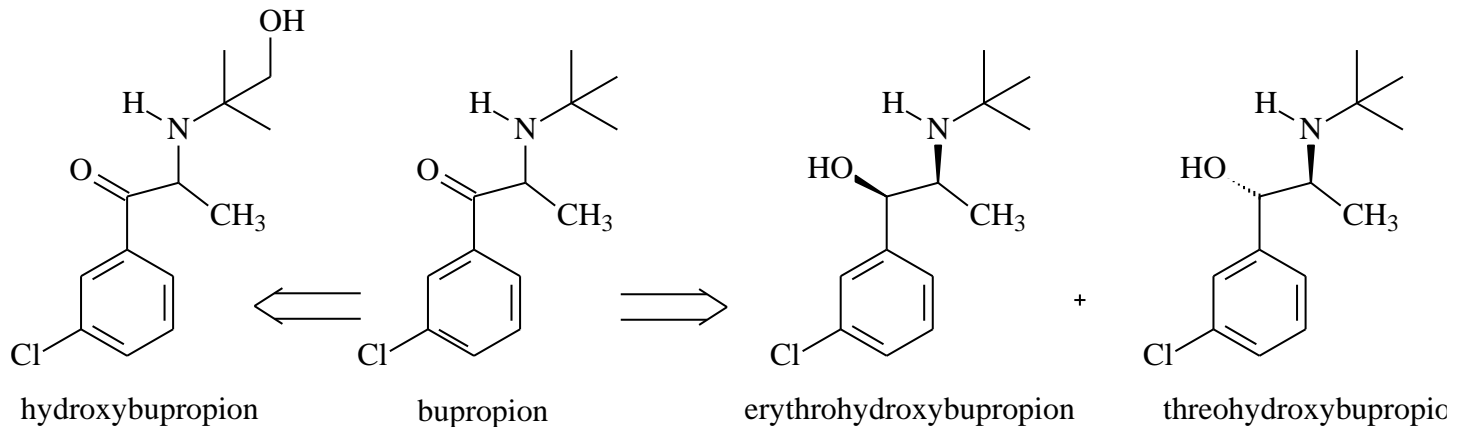
methamphetamine

Η στεreoχημική παρεμπόδιση που ασκεί το *tert*-βουτύλιο εμποδίζει την *N*-απαλκυλίωση.

Οι υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες συσσωρεύονται, είναι ενεργοί και ΣΥΝΕΙΣΦΕΡΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ στη δράση του φαρμάκου

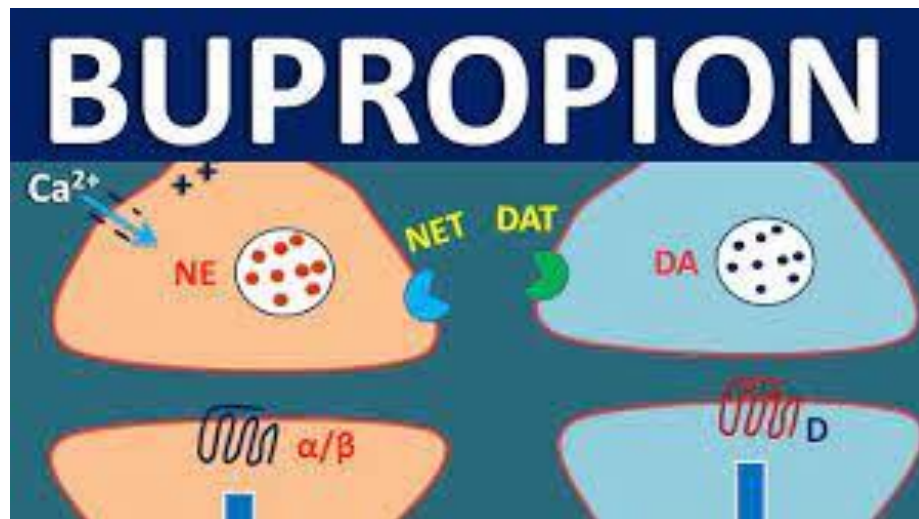


bupropion



Αντικαταθλιπτικό μέτριας δραστικότητας, αποτελεσματικό σε ορισμένες μορφές κατάθλιψης.

Δεν προκαλεί εθισμό ή καταστολή (ελαφρώς διεγερτικό)



1970-1986: κυκλοφόρησε αρχικά ως αντικαταθλιπτικό. Αποσύρθηκε λόγω σοβαρής παρενέργειας, εμφάνισης σπασμών επιληπτικού τύπου

1989: επανακυκλοφόρησε σε μικρότερη δοσολογία (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης)

μικρή πιθανότητα εμφάνισης σεξουαλικής δυσλειτουργίας + αύξησης βάρους => καλή συμμόρφωση ασθενών

Εξαιρούνται: βουλιμικοί/ανορεξικοί (δεν έχει αποτέλεσμα)
επιληπτικοί

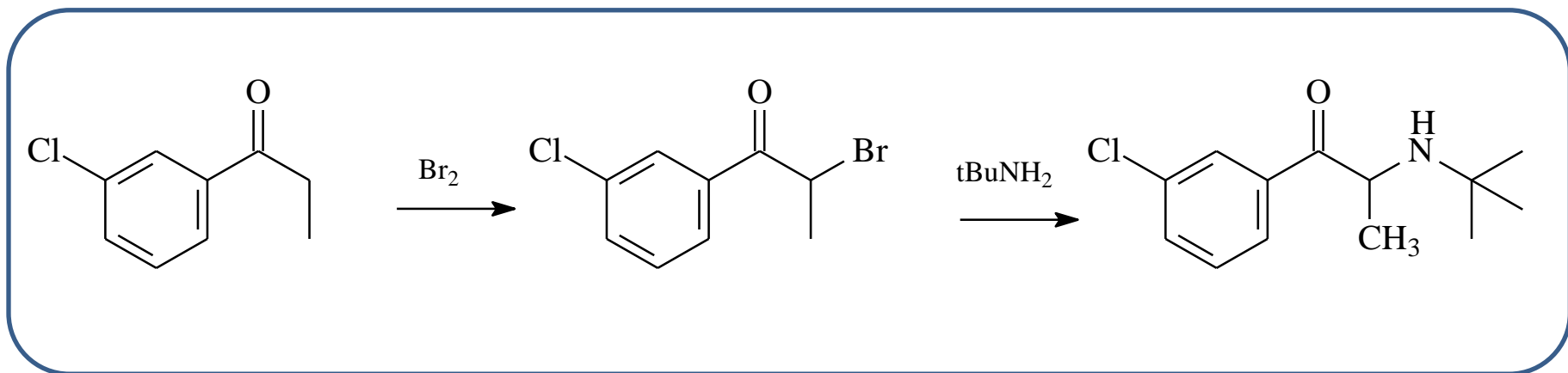
εγχειρισθέντες στο ΚΝΣ (πιθανότητα ανάπτυξης σπασμών)

Θεραπεία για την απεξάρτηση από το κάπνισμα: μειώνει τη δυσφορία και την έντονη επιθυμία για κάπνισμα (σύνδρομο στέρησης κατά τη διακοπή του καπνίσματος) - **αποτελεσματικό σε βάθος χρόνου**



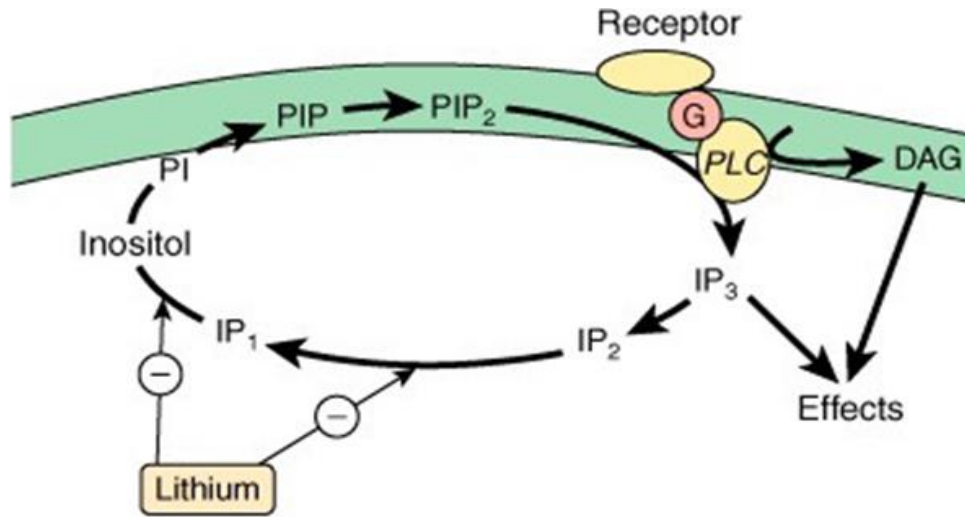
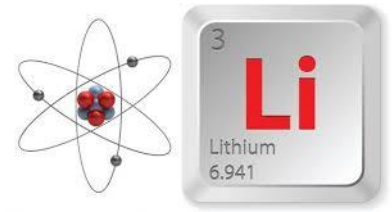
Η δράση αποδίδεται στην αναστολή DAT και NET. Κατά τη διακοπή του καπνίσματος παρατηρείται μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης στο ΚΝΣ, ενώ η πτώση των επιπέδων της νικοτίνης αυξάνει την ευαισθησία των νοραδρενεργικών νευρώνων, την οποία ανταγωνίζεται (=μείωση ουδού) το bupropion και οι μεταβολίτες του.

Δρα επίσης ως ανταγωνιστής στους κεντρικούς νικοτινικούς υποδοχείς: η κατάληψη των νικοτινικών υποδοχέων υποβαθμίζει τον ρόλο τους και συνεισφέρει στη μείωση της επιθυμίας πρόσληψης νικοτίνης (μείωση πιθανότητας υποτροπής).



Bupropion

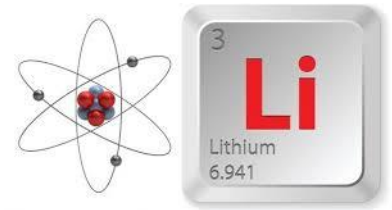
(R,S)-2-(*tert*-βουτυλαμινο)-1-(3-χλωροφαινυλο)προπαν-1-όνη



ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ



- ✓ Η λήψη αλάτων του λιθίου αποτελεί **θεραπεία εκλογής για τη μανιοκατάθλιψη** (διπολική διαταραχή): λειαίνει τις εναλλαγές διάθεσης, που χαρακτηρίζουν την ασθένεια.
- ✓ **Διαπερνά εύκολα τις μεμβράνες** (διάυλος Na) και αλληλεπιδρά με πλήθος μορίων.
- ✓ Ως **αναστολέας της φωσφατάσης της ινοσιτόλης**, αναστέλλει την υδρόλυση της μονοφωσφορικής ινοσιτόλης (IMP) και μειώνει τα επίπεδα ινοσιτόλης που είναι διαθέσιμα προς ενσωμάτωση στις μεμβράνες. **Η ινοσιτόλη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό** και το **Li⁺** δρα σε συγκέντρωση κορεσμού.
- ✓ **Επαναφέρει την ισορροπία στη λειτουργία σηματοδοτικών μονοπατιών σε κρίσιμες περιοχές του εγκεφάλου.** (Η 4,5-διφωσφορική ινοσιτόλη ενσωματώνεται στις μεμβράνες και με τη δράση της φωσφολιπάσης C θα μετατραπεί σε διακυλογλυκερόλη (DAG) και 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη, που λειτουργούν ως δεύτεροι αγγελιοφόροι).
- ✓ Το **βαλπροϊκό νάτριο** και η **carbamazepine** που χορηγούνται στη μανιοκατάθλιψη, μειώνουν επίσης τη διαθέσιμη ινοσιτόλη, μέσω άλλων μηχανισμών.



Φ/κ διακύμανση: τα άλατα λιθίου απορροφώνται γρήγορα και ολικά. Απομακρύνονται με κυμαινόμενη ταχύτητα, κυρίως εξαρτώμενη από την ηλικία του ασθενούς ($t_{1/2}$ 18h σε νεαρά άτομα/ 39h σε ηλικιωμένους).

Τα επίπεδα στο πλάσμα αίματος πρέπει να παρακολουθούνται καθώς σε χαμηλή συγκέντρωση είναι αναποτελεσματικό, ενώ σε υψηλή συγκέντρωση έχει τοξικές παρενέργειες (τρόμος, υποθυρεοειδισμός, αύξηση διούρησης, αύξηση βάρους, νεφρική ανεπάρκεια, ερύθημα, αύξηση λευκών αιμοσφαιρίων).

Πλήθος φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (αλάτι, καφεΐνη, αντιϋπερτασικά, αναστολείς διαύλων ασβεστίου, αντικαταθλιτικά, νευροληπτικά, διουρητικά κ.α. φάρμακα)