

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 και μείωση της φυσικής δραστηριότητας, αλλά και της ικανότητας για συγκέντρωση και σκέψη. Παράλληλα επηρεάζεται αρνητικά η διάθεση, ο τρόπος συμπεριφοράς, η πρόσληψη τροφής και η διάρκεια του ύπνου.

- ✓ Ο ασθενής καταλαμβάνεται από αίσθημα εγκατάλειψης και μοναξιάς, και απουσία ελπίδας.
- ✓ 264.000.000 ασθενείς (WHO) ~16% του πληθυσμού: (1/10 άνδρες, 1/4 διπλάσιο ποσοστό 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 (3,2% των ασθενών, 9,3-23% σε χρονίως πάσχοντες) (WHO).

Κόστος: ΗΠΑ: 19.000.000 ασθενείς, 11^η 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).

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** (αντίδραση σε σημαντικό κοινωνικό γεγονός, πχ θάνατος οικείου προσώπου, μετατραυματικό stress)
- **Διπολική διαταραχή** (διαδοχικά μανιακά και καταθλιπτικά επεισόδια)

Δεν είναι ομοιογενής ασθένεια, 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 ικανοποιητικά

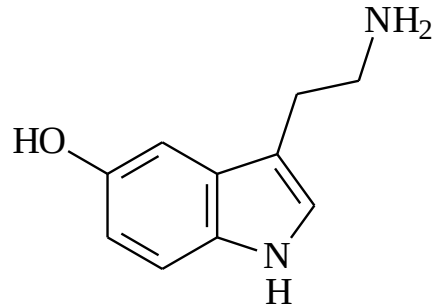
- το 35% καλυτερεύει
- το 50% θεραπεύεται ικανοποιητικά
- το 80% επανακάμπτει (στο 20% η ασθένεια θα εξελιχθεί σε χρόνια).

Αίτια αποτυχίας:

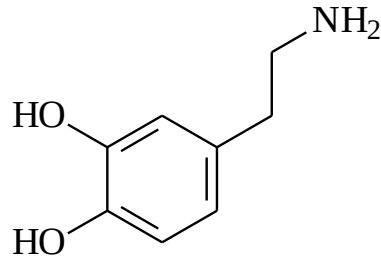
- Ανεπαρκής δοσολογία
- Ανεπαρκής χρόνος θεραπείας

Είναι σημαντική η ενημέρωση του ασθενούς (χρόνος θεραπείας/ παρενέργειες) και η ελεγχόμενη, σταδιακή διακοπή του φαρμάκου.

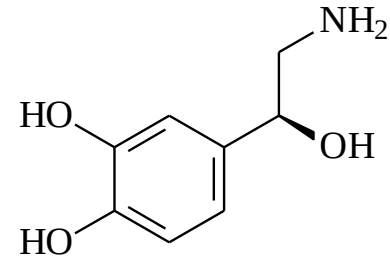
Γιατί εμφανίζεται κατάθλιψη? Δεν έχει εντοπισθεί απεικονιστικό εύρημα ή νευροχημική διαταραχή (ανιχνεύσιμη με βιοδείκτη) στους εγκέφαλους ασθενών.



serotonine



dopamine



norepinephrine

Υπόθεση ελλείμματος μονοαμινών: 5-HT, NE, DA

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

- **Μείωση της νοραδρενεργικής /σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης**

[σεροτονίνη+ νορεπινεφρίνη]

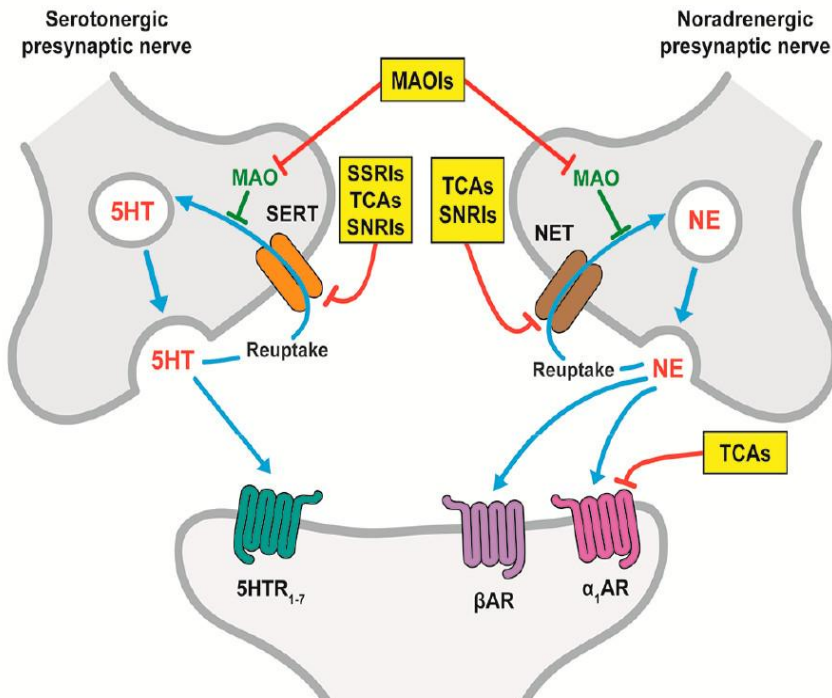
- **Διαταραχή της αναλογίας:**
$$\frac{\text{[σεροτονίνη+ νορεπινεφρίνη]}}{\text{[ντοπαμίνη]}}$$

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 τη λειτουργία προσυναπτικών και μετασυναπτικών υποδοχέων.

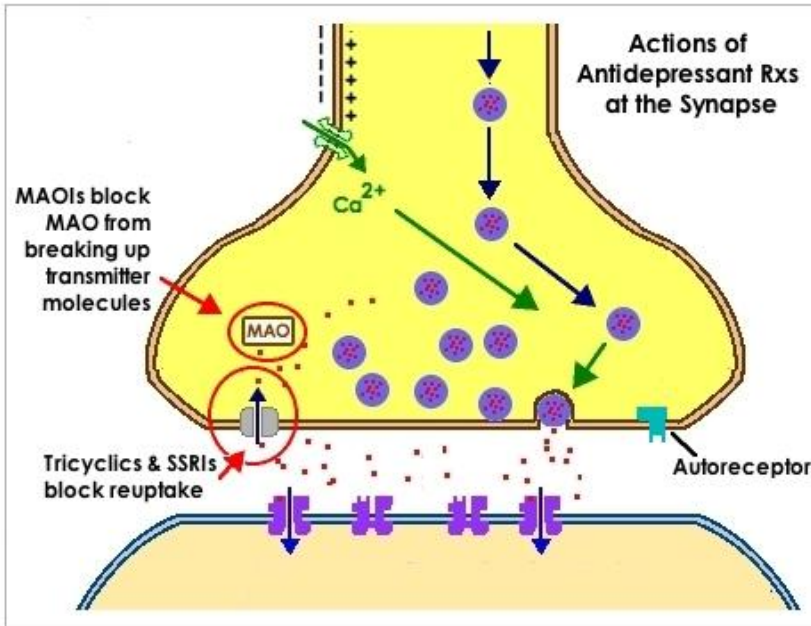
- **Οι αναστολείς της MAO** επιβραδύνουν τον μεταβολισμό των μονοαμινών: περισσότερος νευροδιαβιβαστής είναι διαθέσιμος προς έκλυση
- **Οι αναστολείς των αντλιών επαναπρόσληψης**, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), SSRIs και SNRIs, αυξάνουν τα επίπεδα σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης στο συναπτικό χάσμα.

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 MDD (μείζων κατάθλιψη)

MDD => μείωση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών στο συναπτικό χάσμα που 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^{ης} φάσης**), όμως η αύξηση αντισταθμίζεται μερικώς από μείωση της απελευθέρωσης, λόγω της δέσμευσης του νευροδιαβιβαστή σε αυτοϋποδοχείς που αναστέλλουν την απελευθέρωση του.

Μετά από συνεχή θεραπεία 2 εβδομάδων απευαισθητοποιούνται οι αυτοϋποδοχείς και αυξάνονται σταδιακά τα επίπεδα του νευροδιαβιβαστή στο συναπτικό χάσμα. Η ανακούφιση των συμπτωμάτων θα προέλθει από την **επάνοδο του αριθμού και της ευαισθησίας των μετασυναπτικών υποδοχέων** στα κανονικά επίπεδα και την ενίσχυση της ενεργοποίησης του μετασυναπτικού νευρώνα (**βραδεία ανταπόκριση 2^{ης} φάσης**).

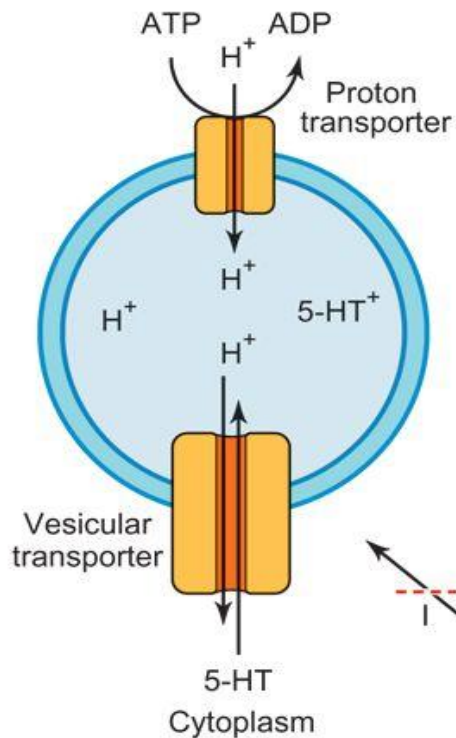
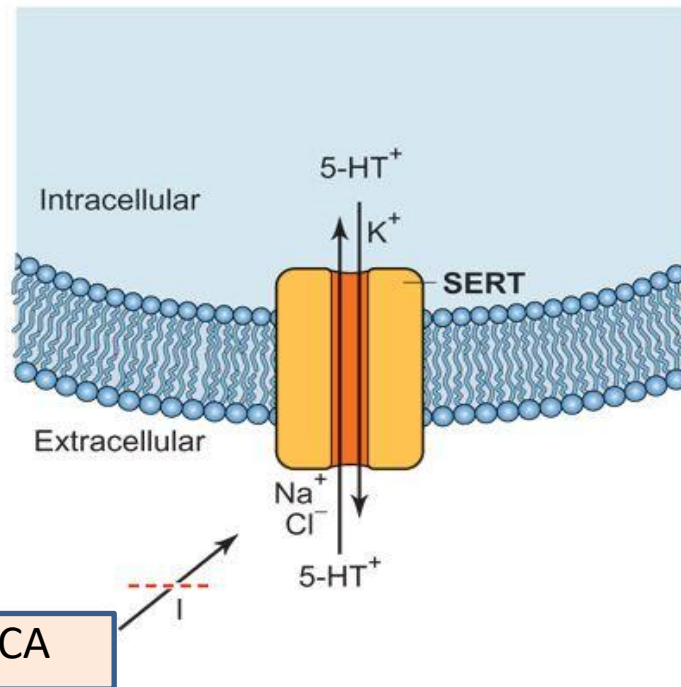
Η **βραδεία ανταπόκριση** επηρεάζει τη λειτουργία όχι μόνο των μεταφορέων αλλά και των μετασυναπτικών GPCR υποδοχέων. Μέσω σηματοδότησης επηρεάζει τη λειτουργία μεταγραφικών παραγόντων και την έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) που συνεισφέρει στο αποτέλεσμα (χρειάζονται τουλάχιστον 2 εβδομάδες 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^{ης} φάσης περιλαμβάνει:

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

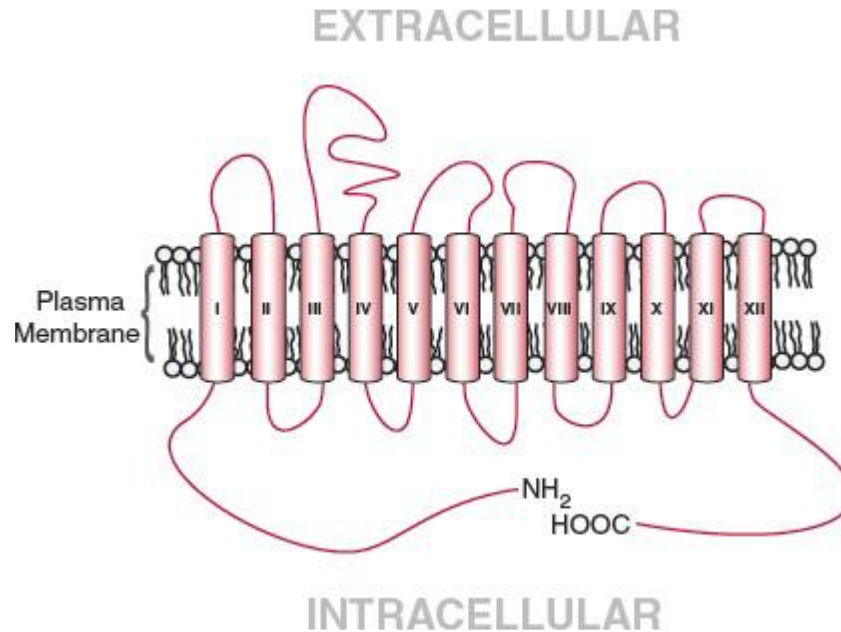
Ορισμένα από τα νεώτερα αντικαταθλιπτικά φάρμακα που αναστέλλουν τις αντλίες επαναπρόσληψης, ασκούν ταυτόχρονα και αγωνιστική δράση επί υποδοχέων.

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

A**B**

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

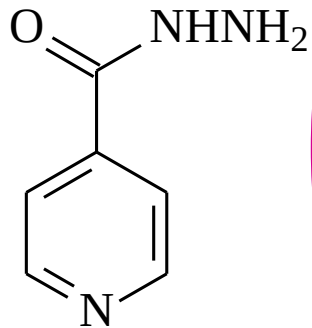


Οι τρεις αντλίες παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ομοιότητα. Έχουν 12 διαμεμβρανικές περιοχές, που ενώνονται μεταξύ τους με ενδο- και εξωκυτταρικούς βρόγχους. Η δέσμευση της μονοαμίνης οδηγεί σε ταχεία παθητική διέλευση της προσυναπτικής μεμβράνης και τον τερματισμό της δράσης της.

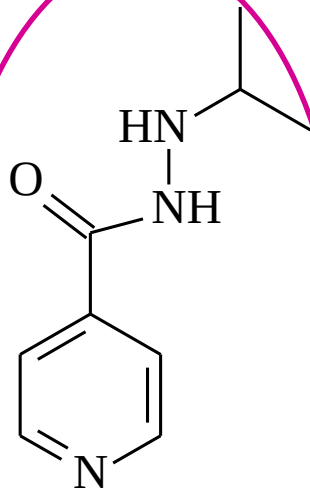
Εκλεκτικότητα αναστολής => όταν παρατηρείται πολύ μεγαλύτερη (>100 φορές) συγγένεια του φαρμάκου για συγκεκριμένη αντλία

Το IPRONIAZIDE είναι αντικαταθλιπτικό

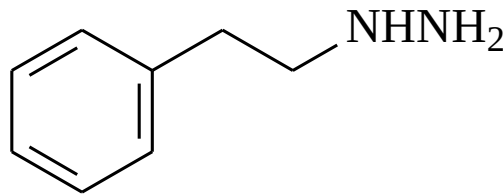
⇒ Οι μη αντιστρεπτοί αναστολείς των μεταβολικών ενζύμων MAO-A και MAO-B (**οξειδωτική απαμίνωση των νευροδιαβιβαστών**) προκαλούν ευφορία = ασκούν ισχυρή αντικαταθλιπτική δράση!
.....όμως τα υδραζίδια είναι ηπατοτοξικά και μειώνουν τον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό της tyramine → κίνδυνος σοβαρής υπέρτασης



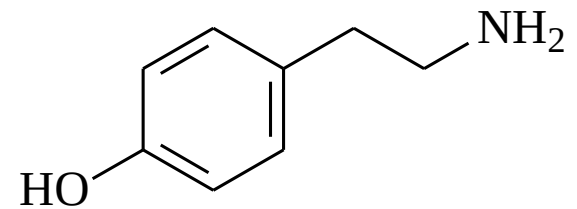
isoniazid



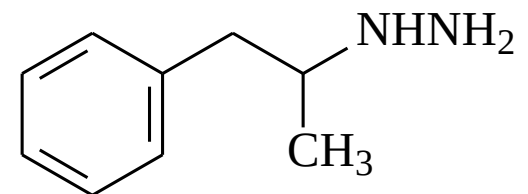
iproniazid



phelelzine

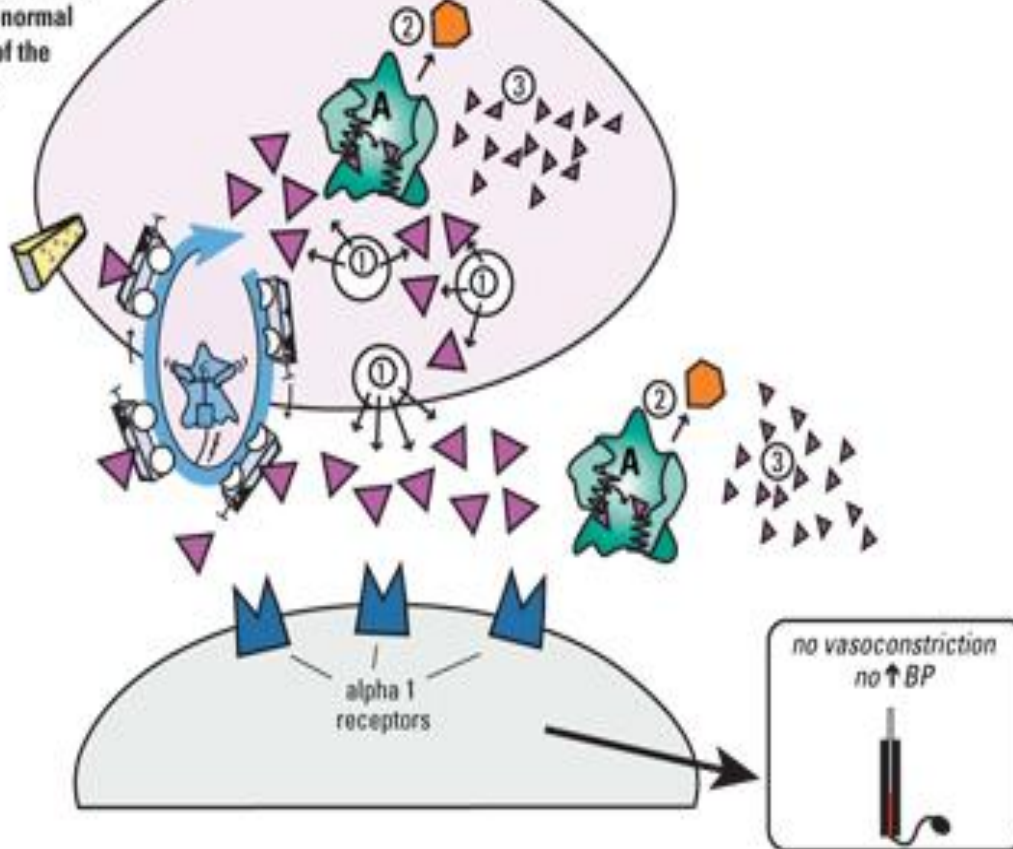


tyramine



phenylprazine

In the case of a reversible inhibitor of MAO-A, the NE released by tyramine (1) can displace the RIMA (2), allowing for normal destruction of the extra NE (3).



Αντιστρεπτοί αναστολείς της MAO-A

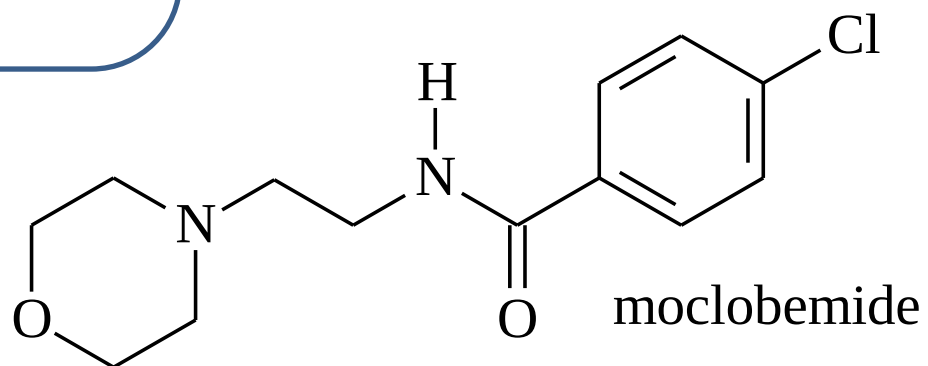
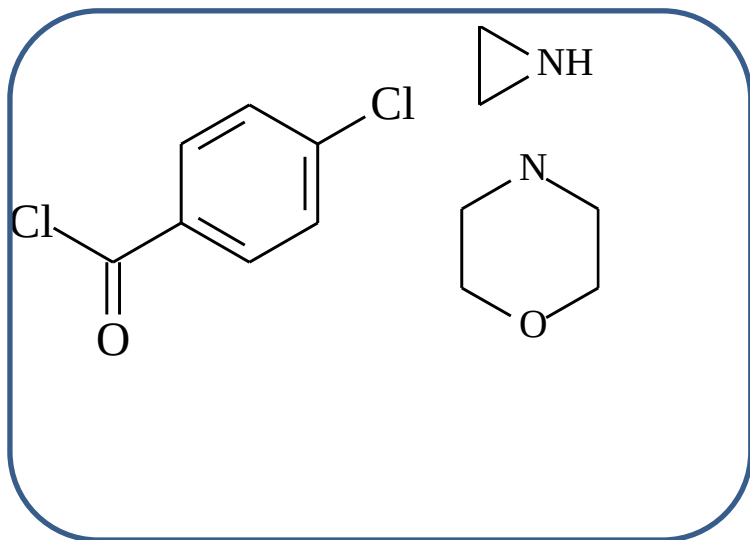
RIMA (reversible inhibitors of MAO-A)

Θεραπεία δεύτερης γραμμής + ειδικών ενδείξεων: βουλιμία, άτυπη κατάθλιψη, μετατραυματικές φοβίες, ημικρανία.

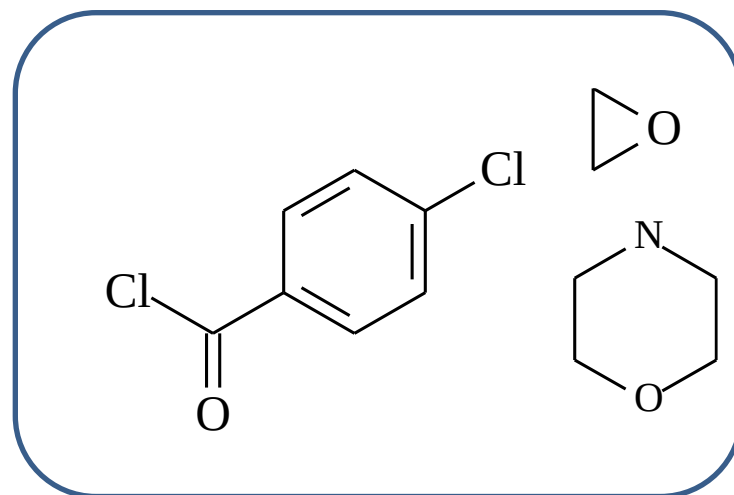
Χορηγούνται χωρίς διατροφικούς περιορισμούς επειδή σχηματίζουν ασταθή σύμπλοκα με το ένζυμο

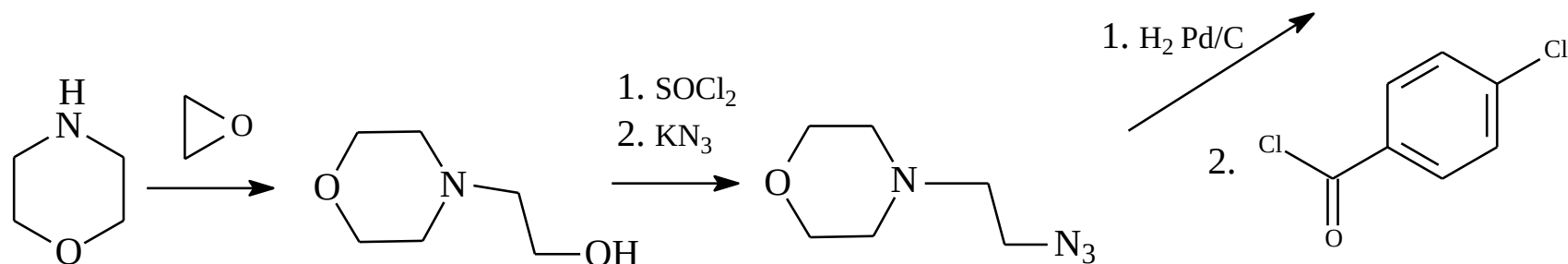
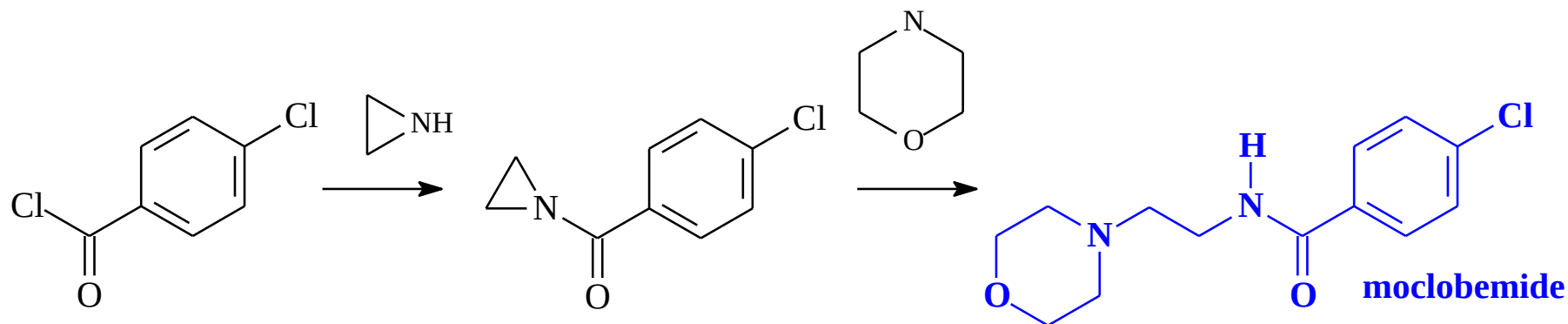
Παρενέργειες: αύξηση βάρους, σξουαλική δυσλειτουργία.

Αύξηση της απελευθέρωσης NE θα εκτοπίσει τους RIMA και η NE θα μεταβολισθεί κανονικά. Δεν υφίσταται κίνδυνος υπέρτασης.



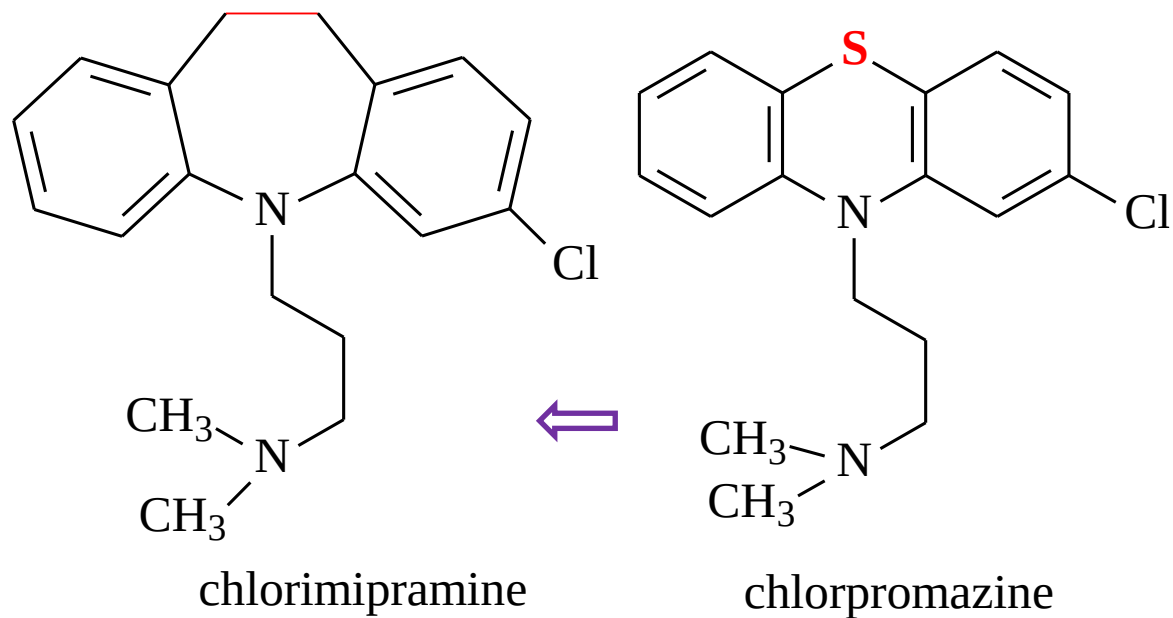
4-χλωρο-*N*-(2-μορφολινοαιθυλο)βενζαμίδιο



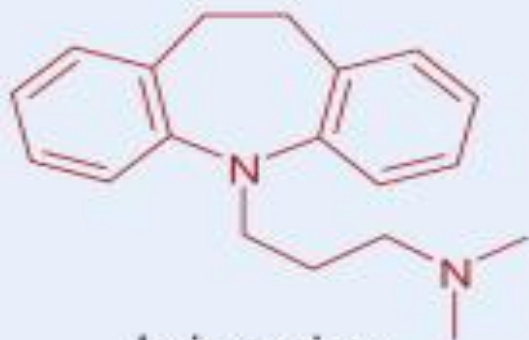


Αναστολή της MAO A θα αυξήσει τα επίπεδα και των τριών νευροδιαβιβαστών: σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης, ντοπαμίνης.

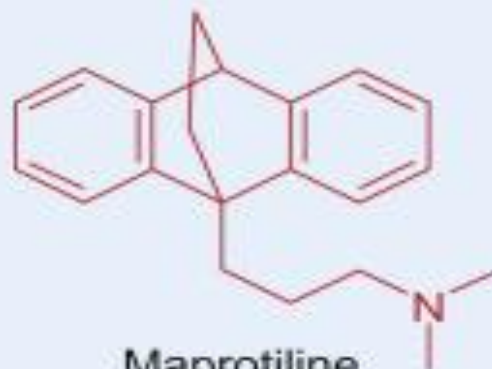
Το moclobemide έχει μικρότερες επιπτώσεις από τα SSRIs στη σεξουαλική συμπεριφορά.



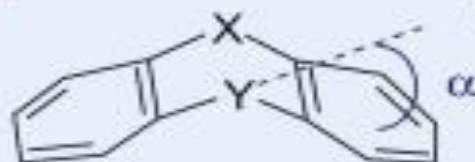
ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ: προήλθαν έμμεσα από την ανακάλυψη της υδροχλωρικής χλωροπρομαζίνης: τροποποιήθηκε δομικά προς αντισταμινικά και αντικαταθλιπτικά παράγωγα



Imipramine



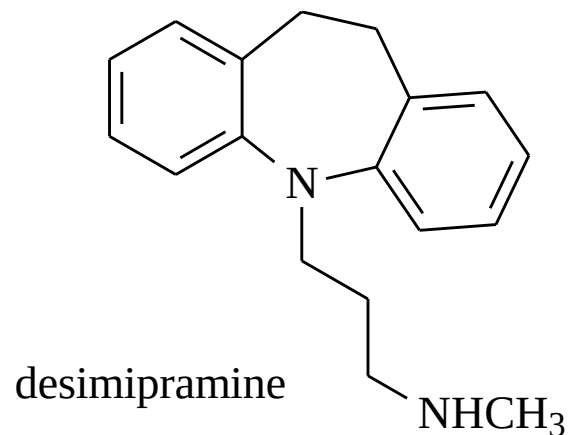
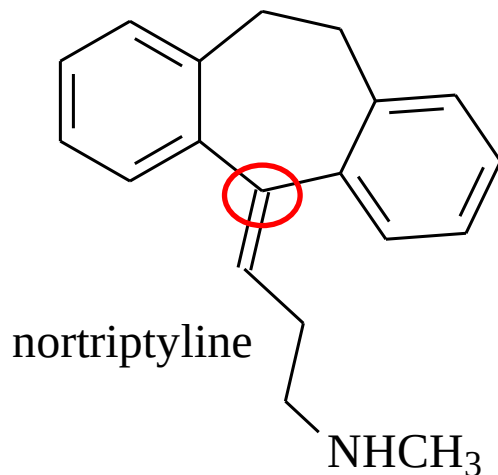
Maprotiline



Antidepressants $\alpha = 55-65^\circ$

Neuroleptics $\alpha = 25^\circ$

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

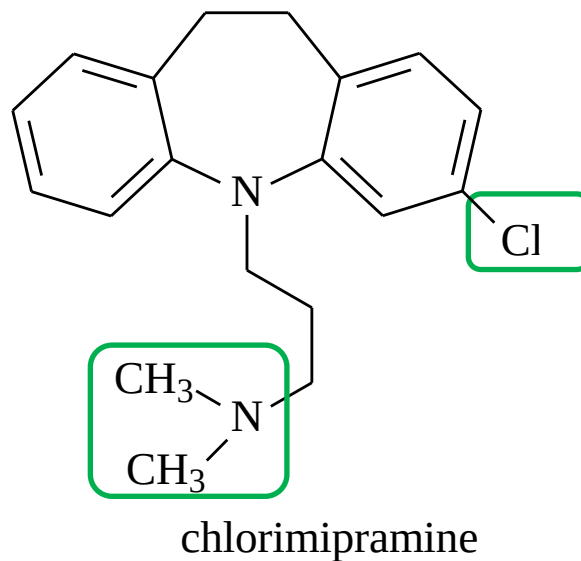
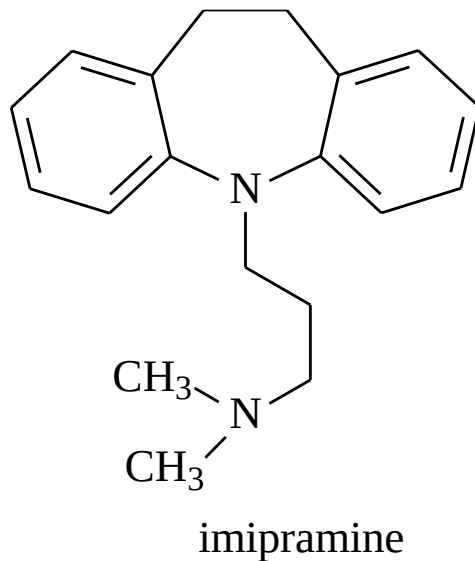


Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά: χαρακτηρίζονται από τη παρουσία τελικής αμινομάδας στον αλειφατικό υποκαταστάτη. Αναστέλλουν τους NET και SERT με χαμηλή εκλεκτικότητα, η οποία μεταβάλλεται καθώς το παράγωγο μεταβολίζεται.

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

Η διεγερτική δράση είναι πιθανό να αυξήσει την αυτοκτονική διάθεση.

Βιοϊσοστερής αντικατάσταση $N \rightarrow C=$



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

Ενίσχυση της δράσης επιτυγχάνεται από:

- ευκαμψία του κεντρικού επταμελούς δακτυλίου
- 3-υποκατάσταση με 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.** Επειδή όμως συνδέονται σε διάφορους υποδοχείς, ασκούν **off-target** φαρμακολογική δράση, που οδηγεί σε παρενέργειες:

- **Δράση τύπου κινιδίνης στη καρδιακή αγωγιμότητα. Δεν χορηγούνται σε στεφανιαίους ασθενείς.**
- **Αποκλεισμός μουσκαρινικών υποδοχέων:** ξηροστομία, ταχυκαρδία, εφίδρωση, δικοιλιότητα, 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 ινομυαλγία, νευροπαθή χρόνια πόνο, διαβητική νευροπάθεια. Η αναλγητική δράση οφείλεται σε αναστολή της αγωγιμότητας διαύλων Na^+).

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

Τα πιο εξειδικευμένα SSRIs και SNRIs φάρμακα δεύτερης γενιάς είναι τα πλέον συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (πρώτης επιλογής).

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

Ορισμένα αυξάνουν την αυτοκτονική διάθεση, κυρίως σε παιδιά.

Τα φάρμακα 3ης γενιάς είναι πολυλειτουργικά (multimodal antidepressants)

Στοχεύουν στην **ενίσχυση της αποτελεσματικότητας** και **μείωση των παρενεργειών** των φαρμάκων 2ης γενιάς, με συνδυασμούς δράσης (επιπλέον της αναστολής επαναπρόσληψης 5-HT και NE), όπως:

- αναστολή της επαναπρόσληψης ντοπαμίνης (broad spectrum antidepressants)-καλύτερο αποτέλεσμα+ταχύτερη έναρξη δράσης
- δράση επί συγκεκριμένων προσυναπτικών ή μετασυναπτικών υποδοχέων, κυρίως σεροτονίνης.

Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των συνταγογραφούμενων SSRIs – 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

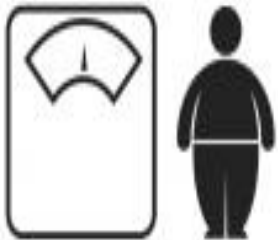
SSRI-induced sexual dysfunction



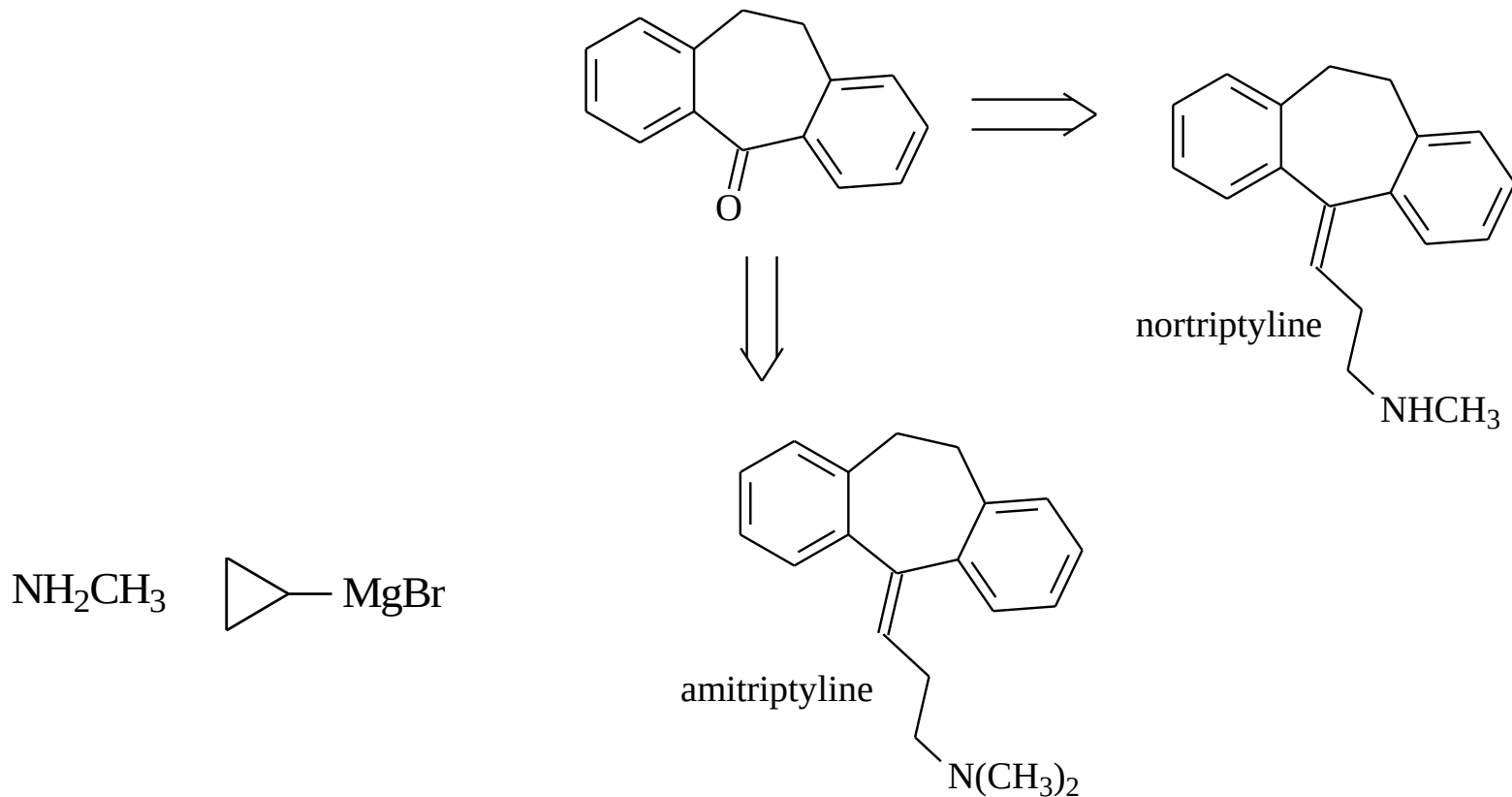
Η τρέχουσα αντικαταθλιπτική θεραπεία παρουσιάζει μέτρια αποτελεσματικότητα.

- Δεν ανταποκρίνεται το σύνολο των ασθενών.
- Δεν είναι πλήρως αποτελεσματική σε ασθενείς με βαριά κατάθλιψη
- Δεν αποκλείει την επάνοδο της ασθένειας.
- Απαιτείται η πάροδος μεγάλου χρονικού διαστήματος θεραπείας για την ορατή ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Weight gain



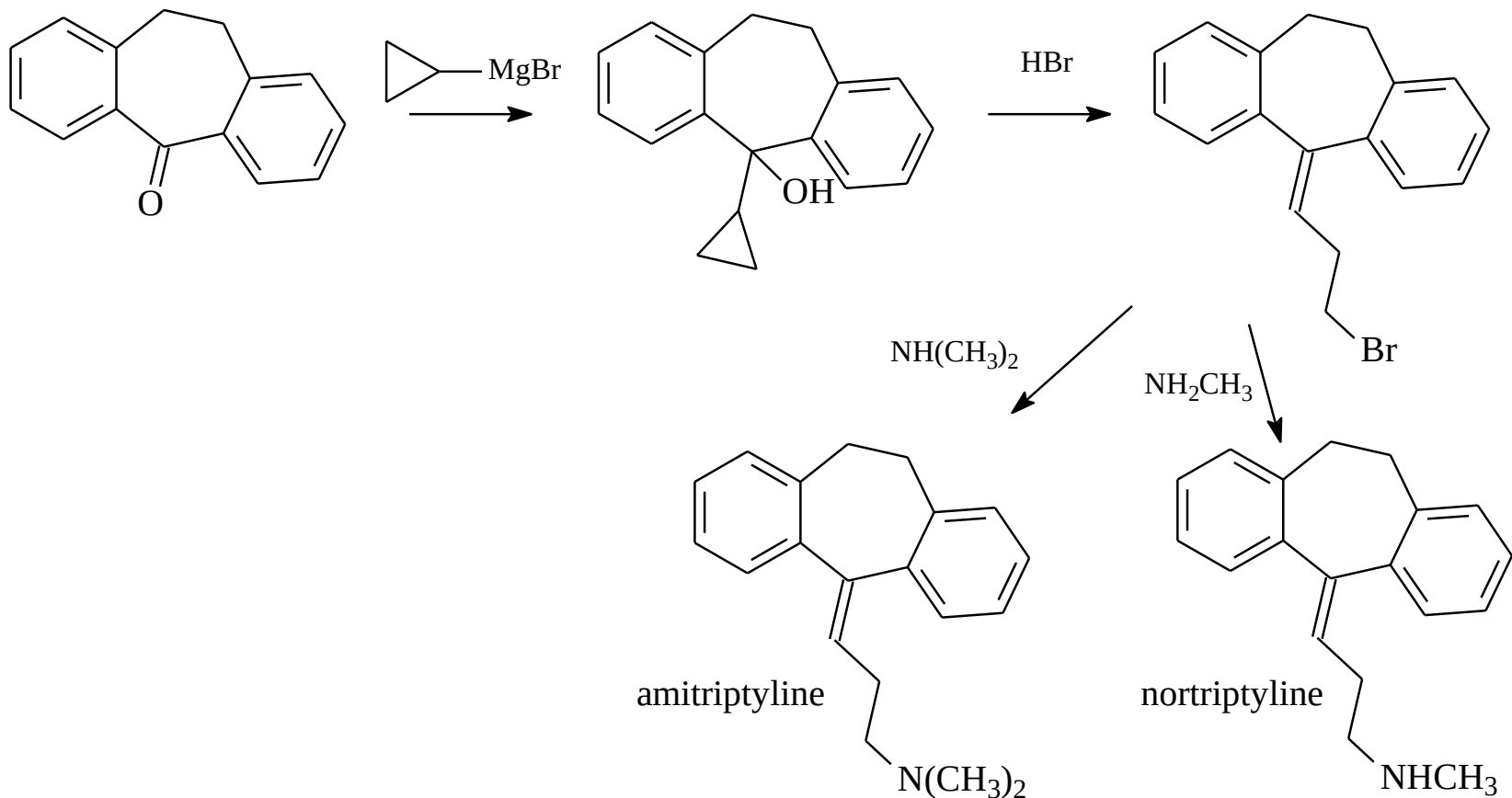
Διερευνάται ο ρόλος και άλλων συστημάτων (GABAεργικού, γλουταμινικού, χολινεργικού) στη παθογένεση της νόσου για την ανάπτυξη φαρμάκων διαφορετικής κατηγορίας.



ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ SNRIs

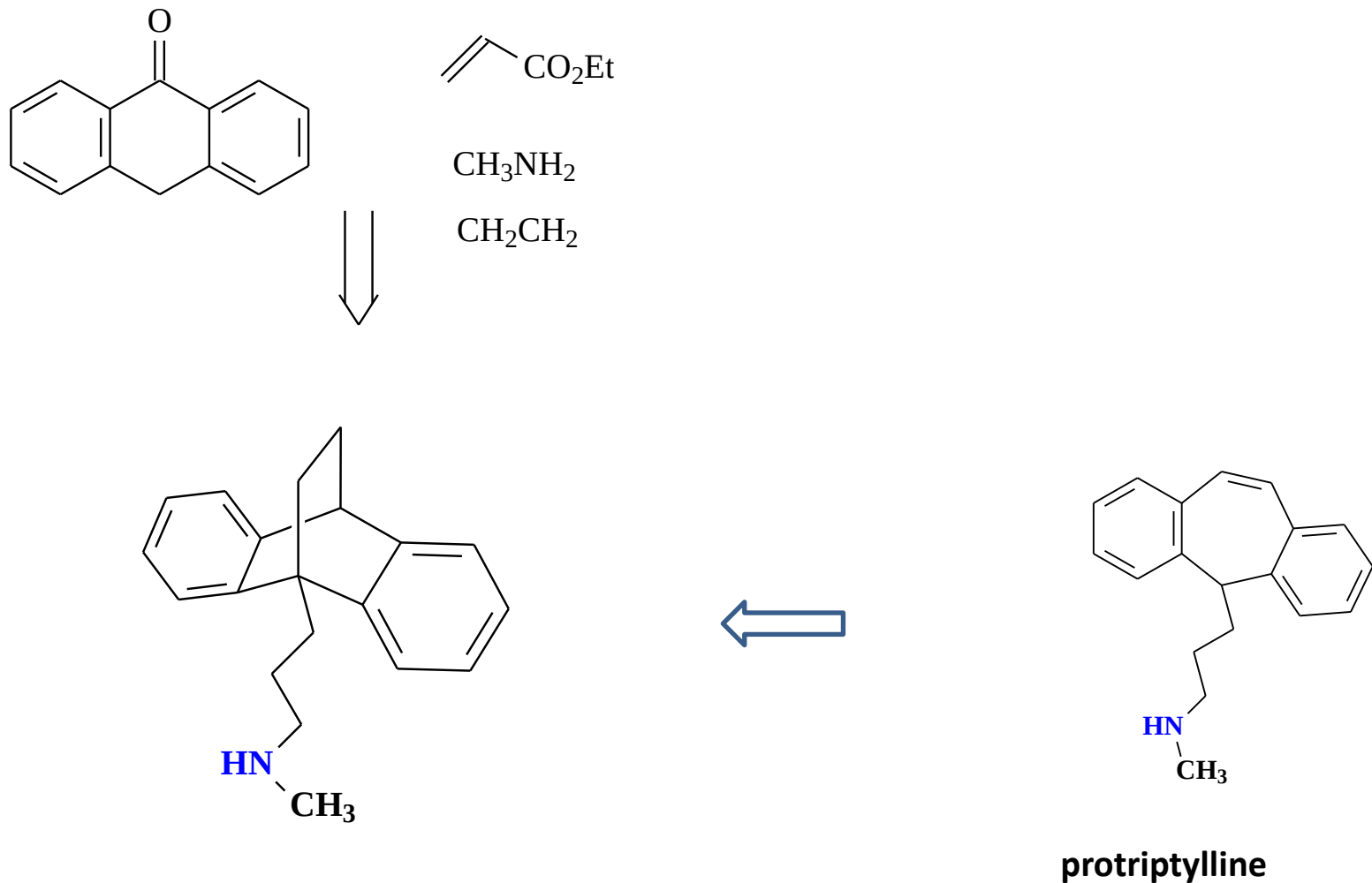
Amitriptyline: 3-(10,11-διϋδρο-5H-διβενζο[a,d]κυκλοεπτεν-5-υλιδενο)- *N,N*-διμεθυλο-1-προπαναμίνη

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



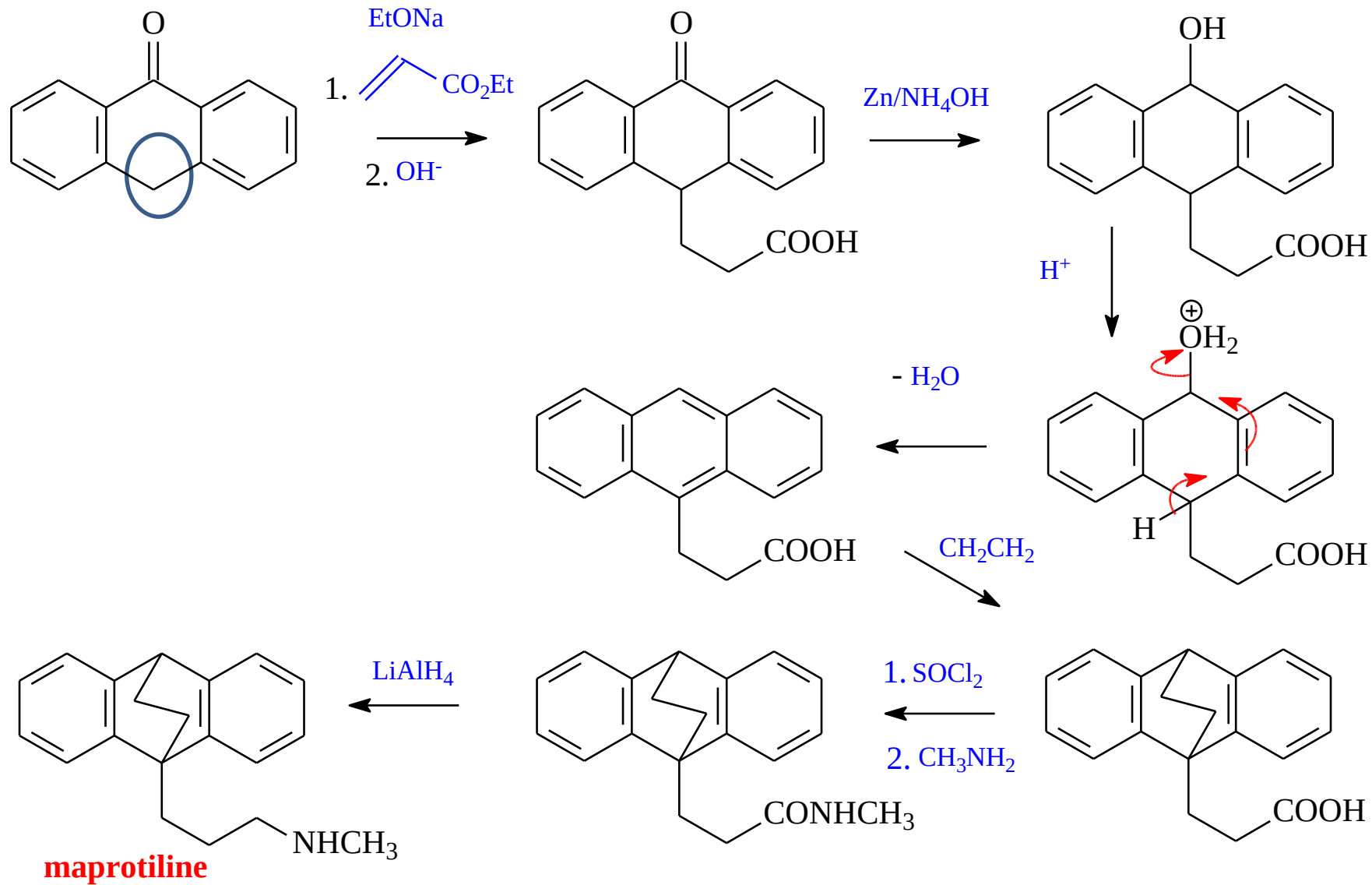
Αλειφατική αλυσίδα 3 ανθράκων καταλήγει σε τριτοταγή (ή δευτεροταγή) αμινομάδα. Η παρουσία διακλάδωσης μειώνει σημαντικά τη συγγένεια με τους μεταφορείς.

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

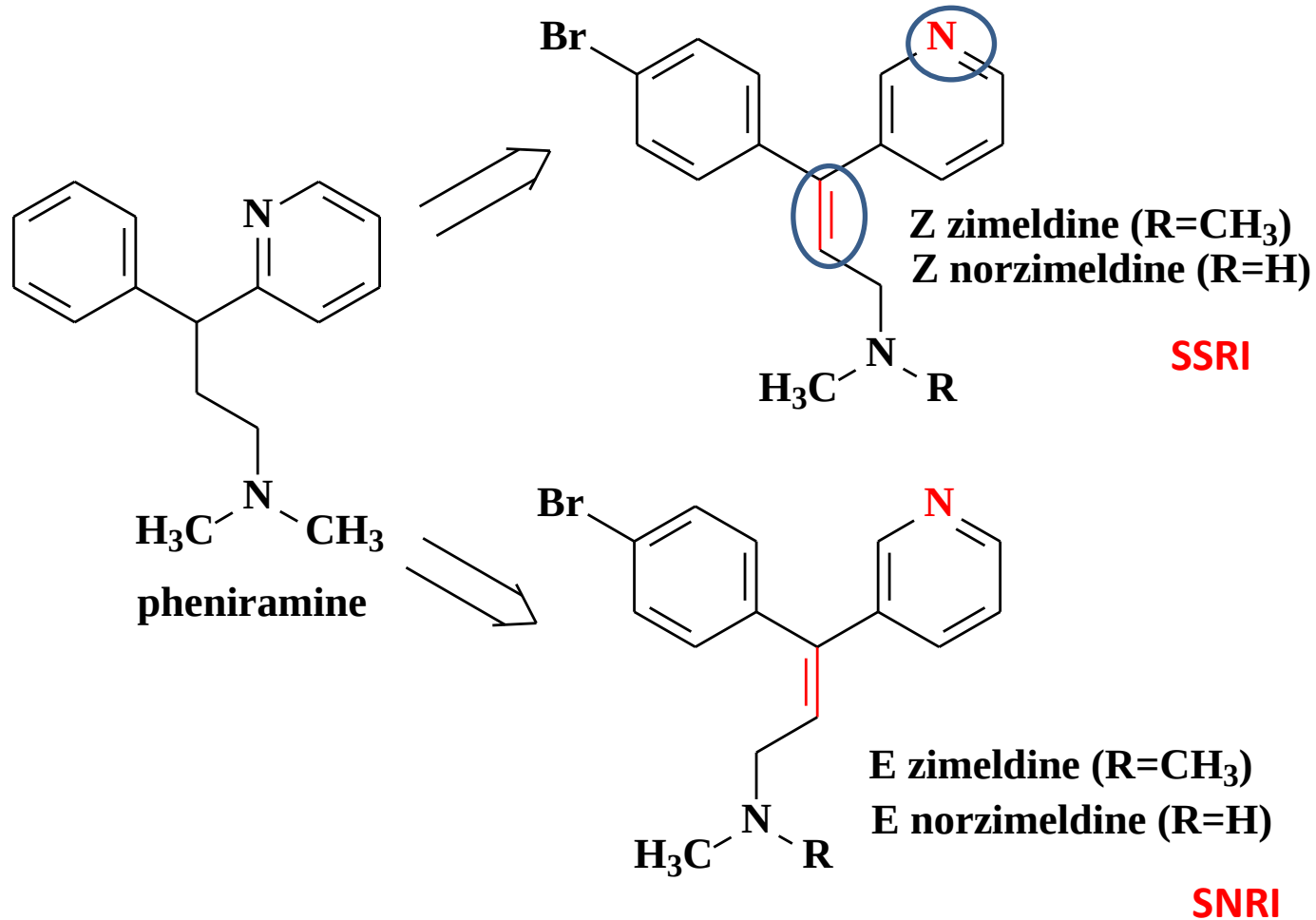


Maprotiline: *N*-μεθυλο-9,10-αιθανοανθρακενο-9(10*H*)-προπαναμίνη

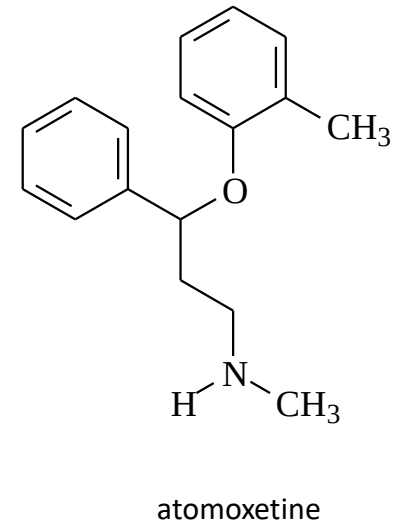
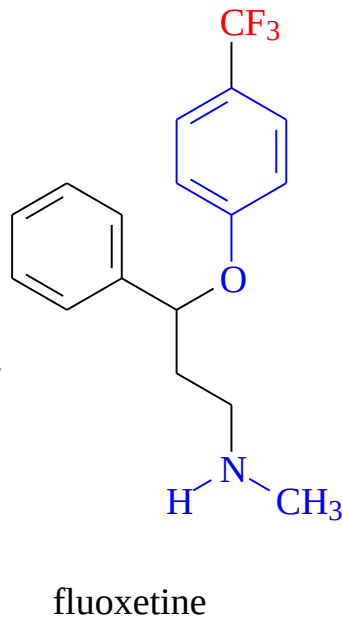
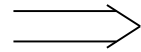
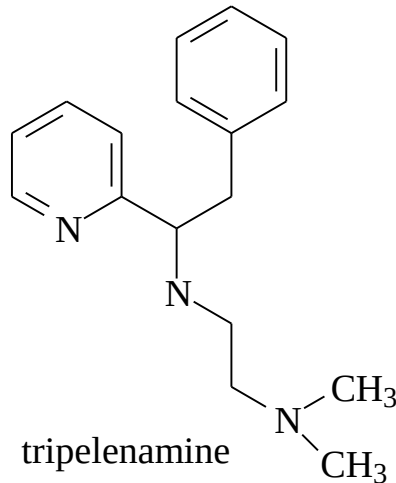
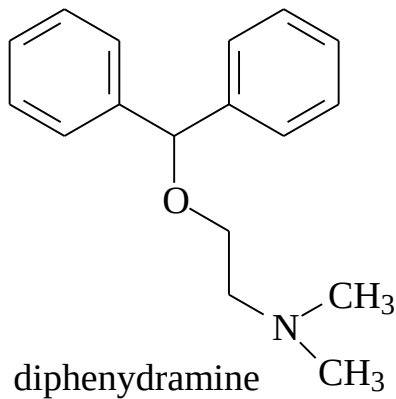
Το τετρακυκλικό αντικαταθλιπτικό. Η αιθυλενική γέφυρα σταθεροποιεί τη διαμόρφωση που αναστέλλει τον NET.



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



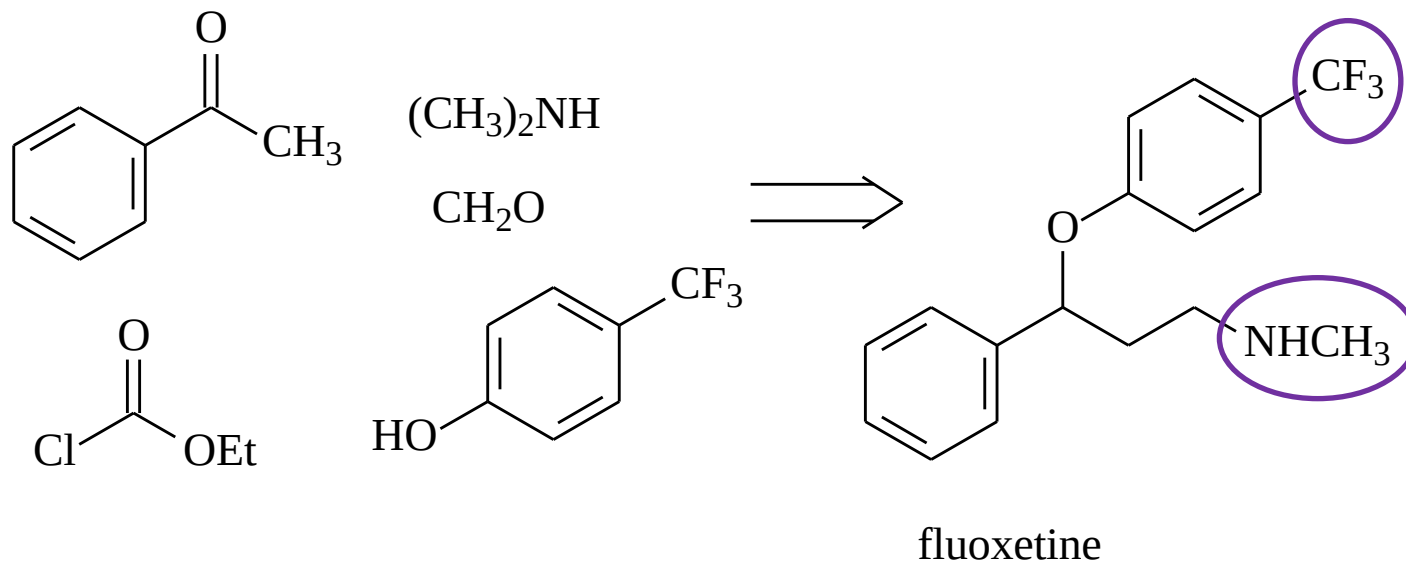
(Ανάπτυξη αυτοάνοσου συνδρόμου)



Μη τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά: πιο επιτυχής στόχευση των μεταφορέων

- Η μετακίνηση της αιθερικής ομάδας καταργεί την αντιϊσταμινική δράση
- Η εισαγωγή υποκαταστατών μπορεί να ενισχύσει τη δράση επί των μεταφορέων και την εκλεκτικότητα (4-CF₃-: fluoxetine, SSRI), (2-CH₃- : atomoxetine, SNRI)

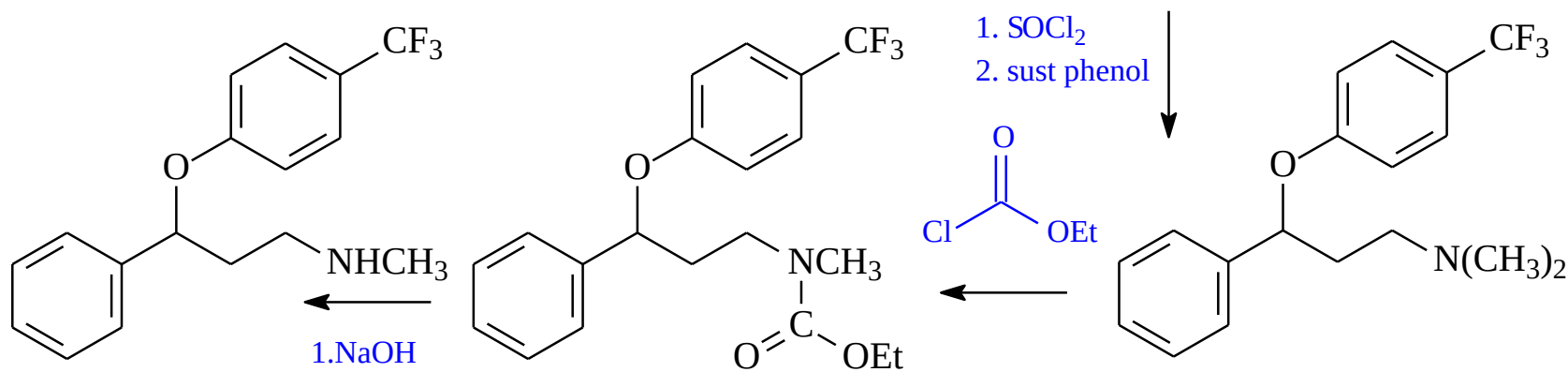
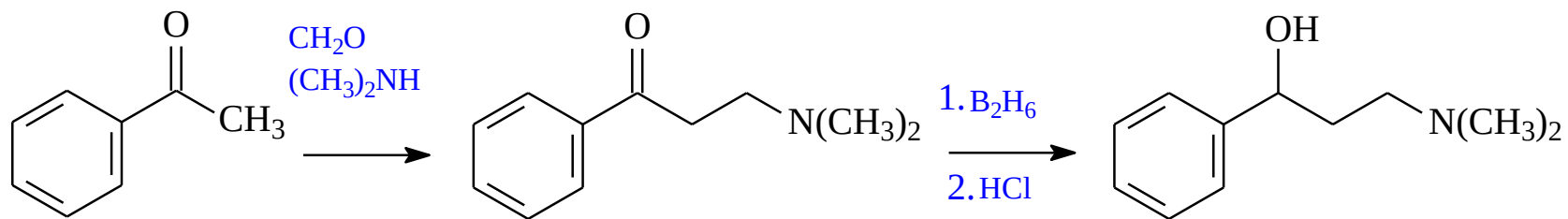
SSRIs: εκλεκτική αναστολή του SERT
Φαινυλαλκυλαμίνες και ανάλογα μόρια
fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram



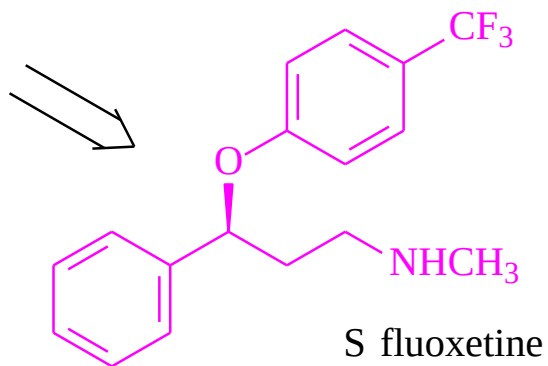
Fluoxetine

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

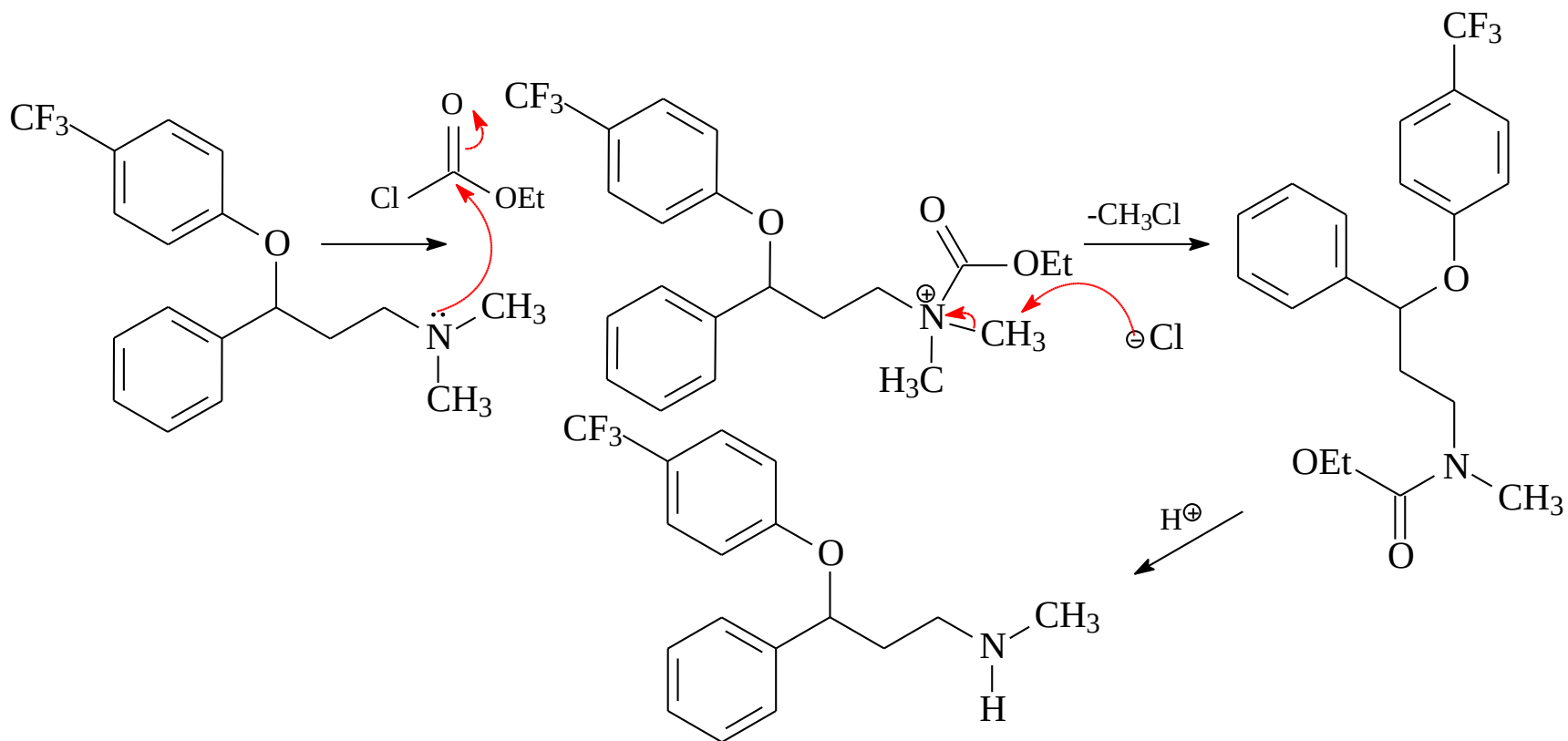
Δευτεροταγής αμίνη – διαφορά από τα τρικυκλικά



fluoxetine

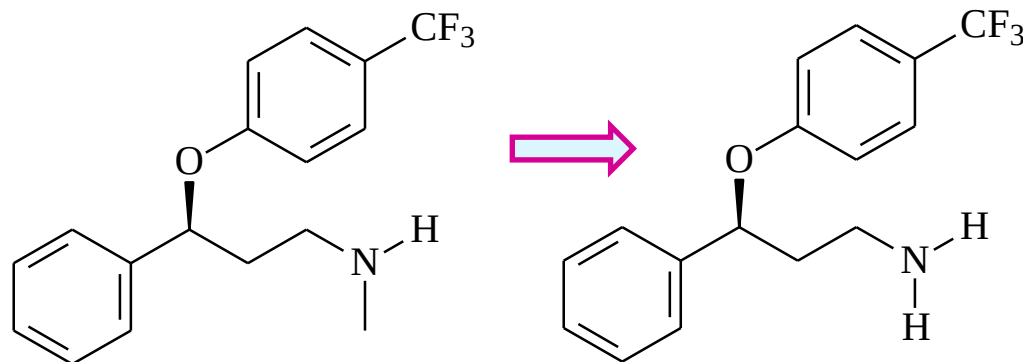


S fluoxetine



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

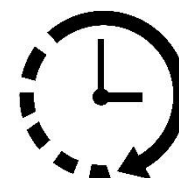
S-fluoxetine

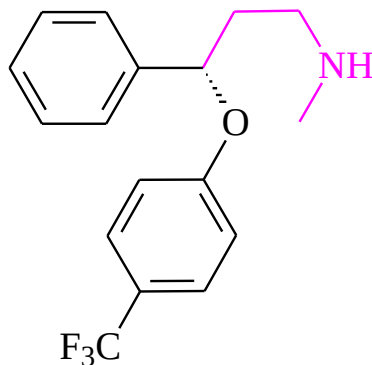


➤ Η ***S*-fluoxetine** χαρακτηρίζεται από **πολύ μεγάλο χρόνο ημιζωής (50h)** που παρατείνεται αρκετά, λόγω του **ενεργού μεταβολίτη *S*-norfluoxetine**, που αναστέλλει ισχυρά και εκλεκτικά τον SERT.

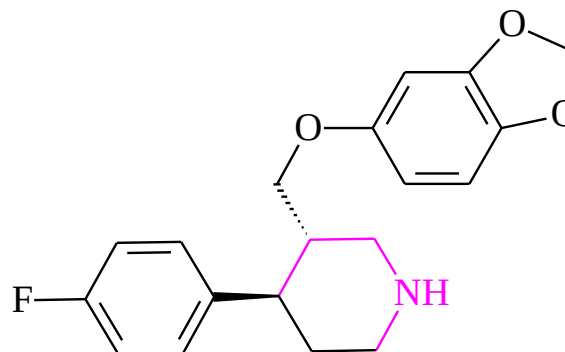
➤ Η ***R*-fluoxetine** δεσμεύεται ισχυρά αλλά όχι πολύ εκλεκτικά στον SERT. Η ***R*-norfluoxetine** είναι λιγότερο δραστική από την ***S*-norfluoxetine**.

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





S-fluoxetine

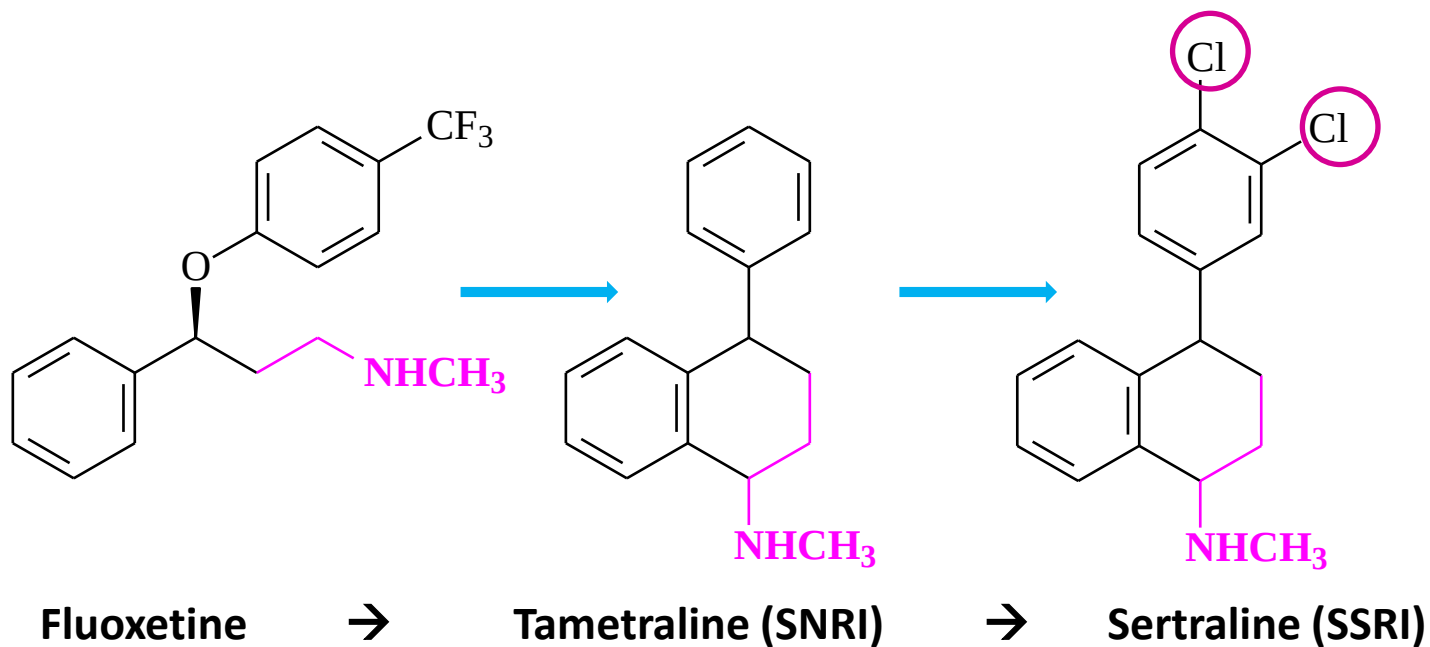


(3S, 4R)-paroxetine

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

Η 4-υποκατάσταση του αρωματικού συστήματος με ηλεκτραρνητική ομάδα ($-\text{CF}_3$ στο fluoxetine και στο fluvoxamine, το 4-F στο paroxetine, ή το 3,4-διχλωρο- στο sertraline) ενισχύει τη σύνδεση και την εκλεκτικότητα για τον SERT.

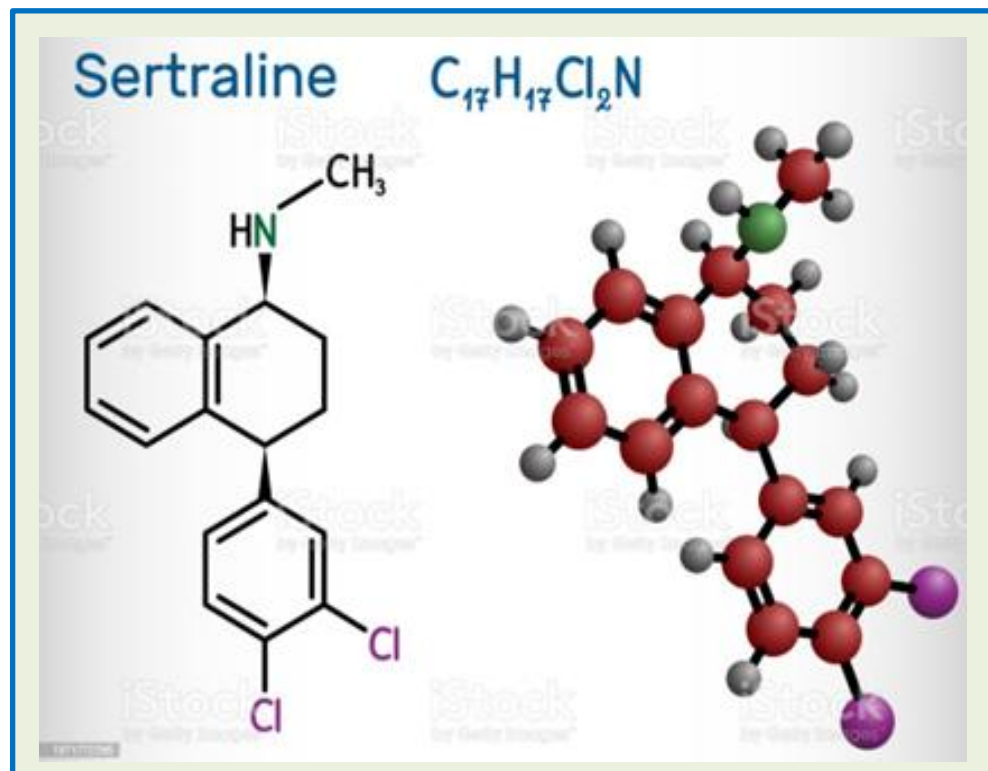
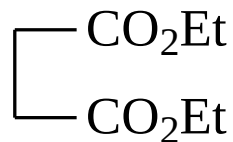
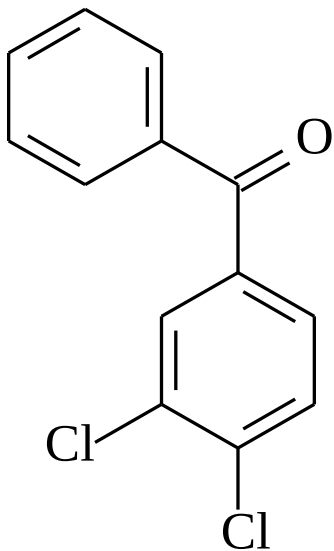
Φαινυλαλκυλαμίνες: Sertraline (SSRI)



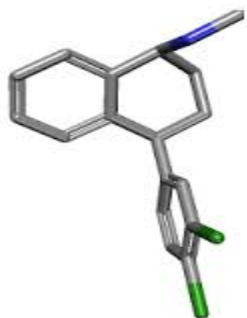
Η εισαγωγή υποκαταστατών επηρεάζει την εκλεκτικότητα για τον μεταφορέα

Στεreoχημικά άκαμπτη διφαινυλαλκυλαμίνη

Από τα συχνότερα συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα

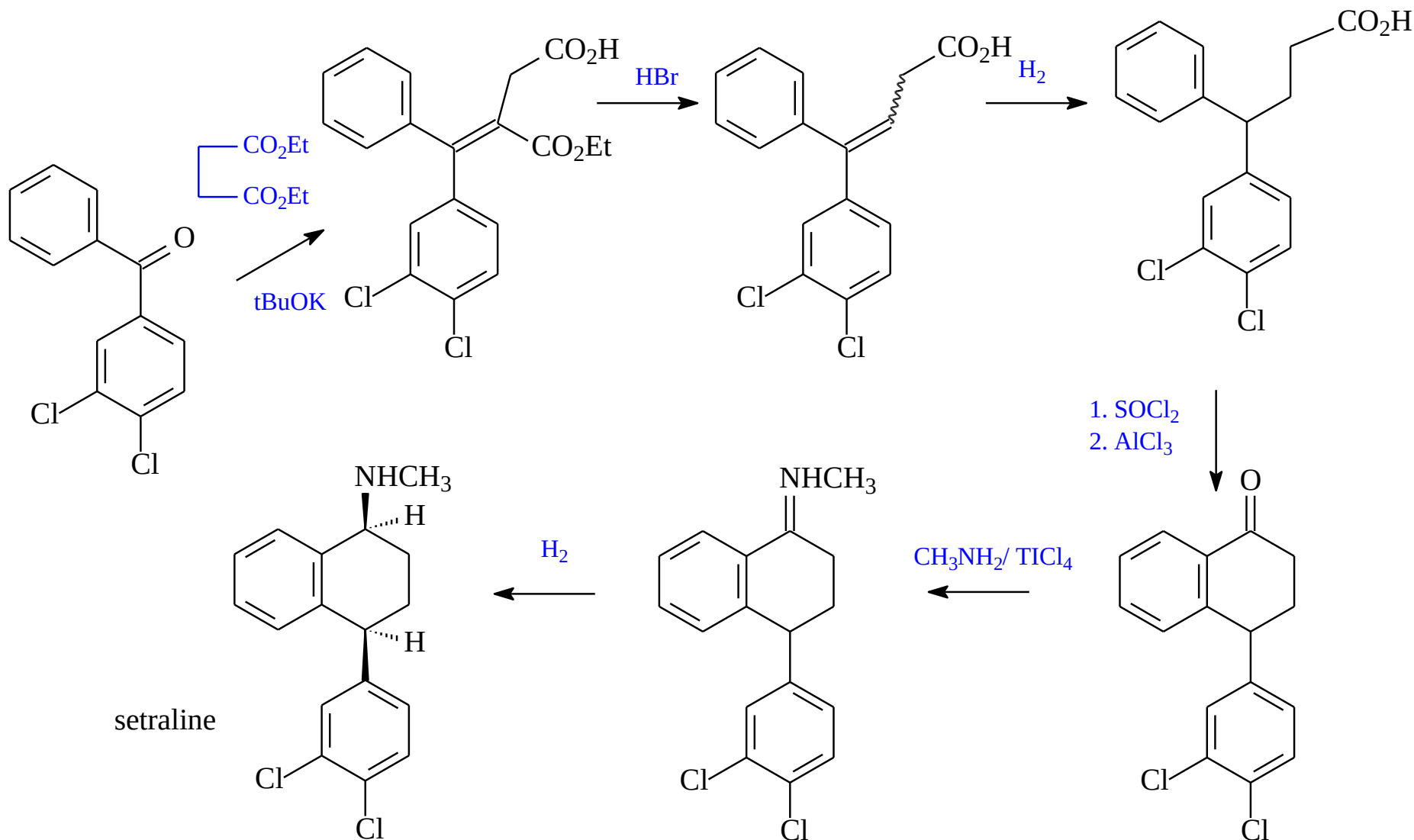


Υδροχλωρικό άλας της (1*S*,4*S*)-4-(3,4-δichλωροφαινυλο)-*N*-μεθυλο-1,2,3,4-τετραϋδ로나φθαλεν-1-αμίνης

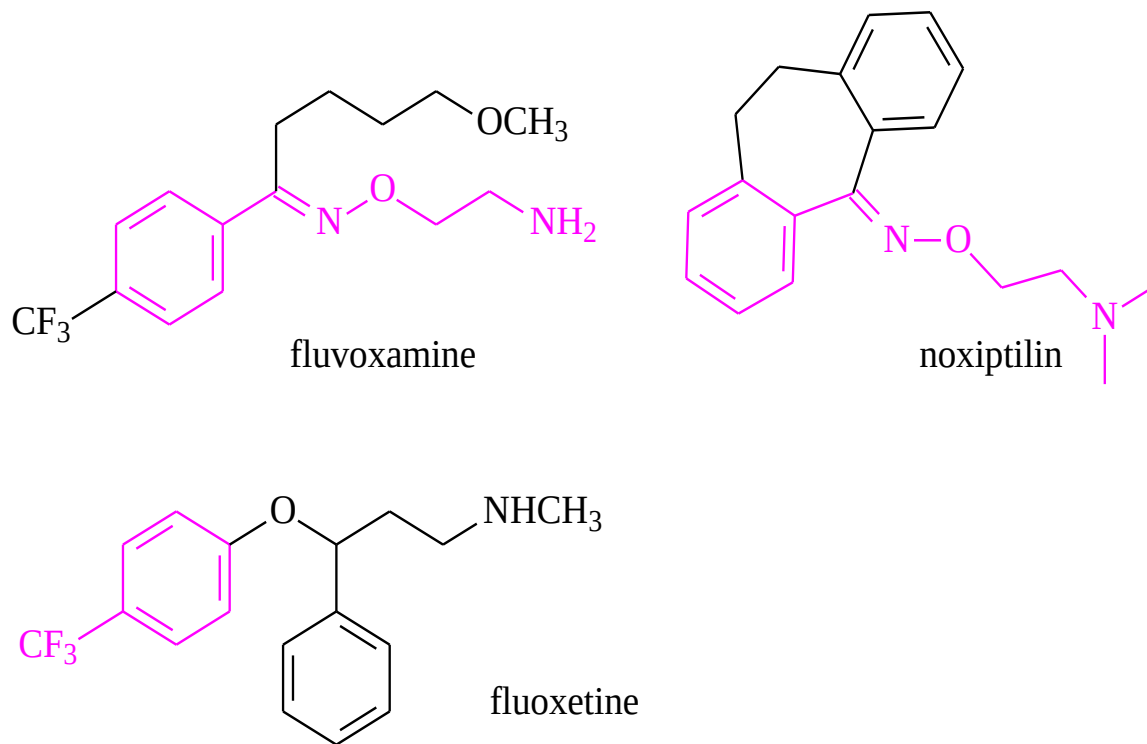


- Η δichλωροφαινυλο- υποκατάσταση είναι απαραίτητη για εκλεκτική αναστολή του SERT.
- Η αύξηση της ακαμψίας αυξάνει την εκλεκτικότητα στόχευσης του συγκεκριμένου ισομερούς (δραστικό και εξαιρετικά εκλεκτικό για τον SERT, δεν δεσμεύεται σε υποδοχείς)

SSRI



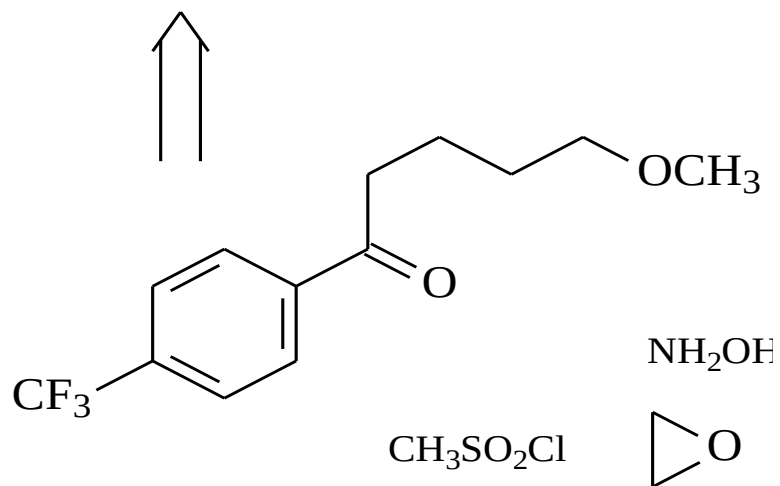
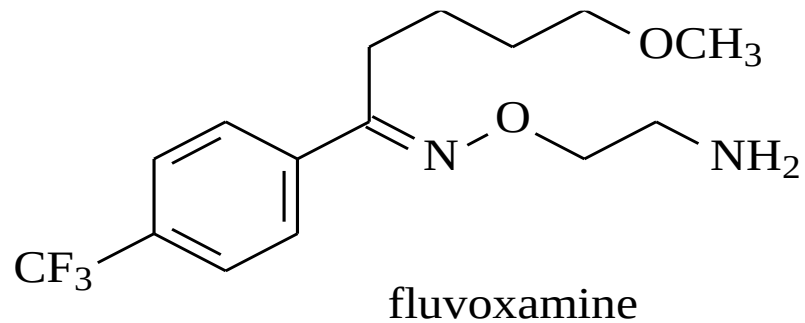
Διαχωρισμός του επιθυμητού (1*S*,4*S*)- ισομερούς με επιλεκτική κρυστάλλωση του
 άλατος με *R*-mandelic acid – σχηματισμός υδροχλωρικού άλατος.



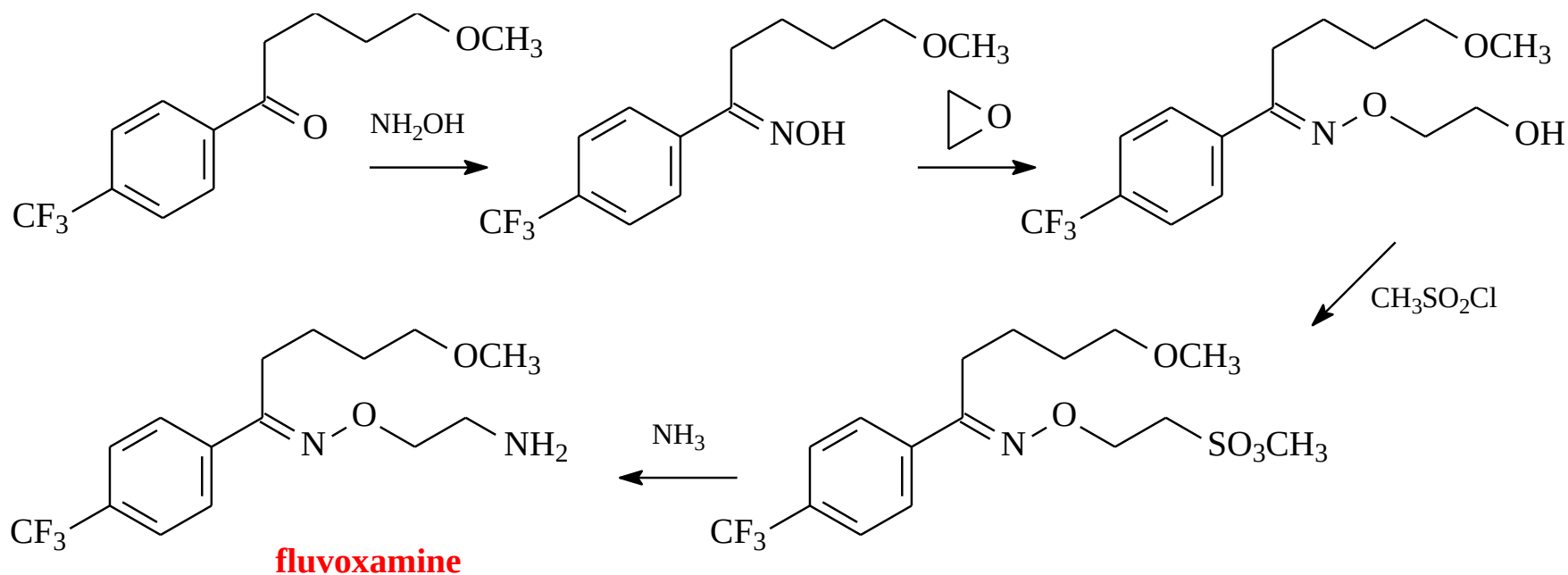
SSRI Fluvoxamine: Δομικό ανάλογο του τρικυκλικού **noxiptilin**, με στοιχεία που παραπέμπουν και στο **fluoxetine**: η 4-CF₃ είναι απαραίτητη για εκλεκτική δράση επί του SERT.

Η αντικαταθλιπτική δράση διατηρείται παρά την αφαίρεση ενός εκ των φαινολικών δακτυλίων.

Αν και στην Ευρώπη πήρε έγκριση ως αντικαταθλιπτικό φάρμακο, στις ΗΠΑ (FDA) χορηγείται ΜΟΝΟ σε ψυχαναγκαστική συμπεριφορά.



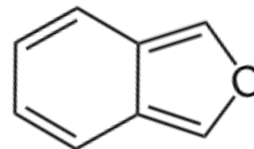
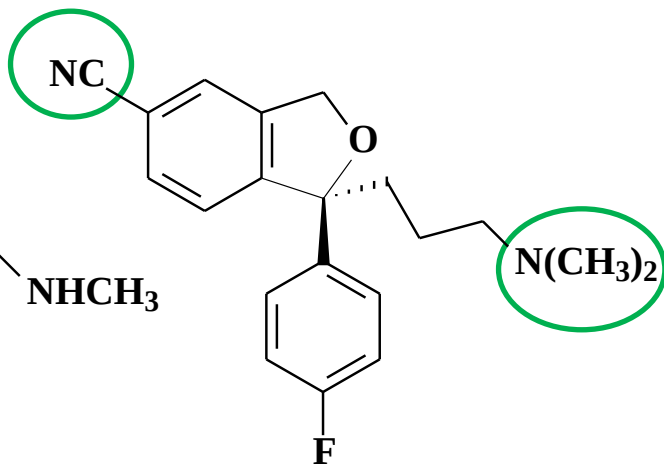
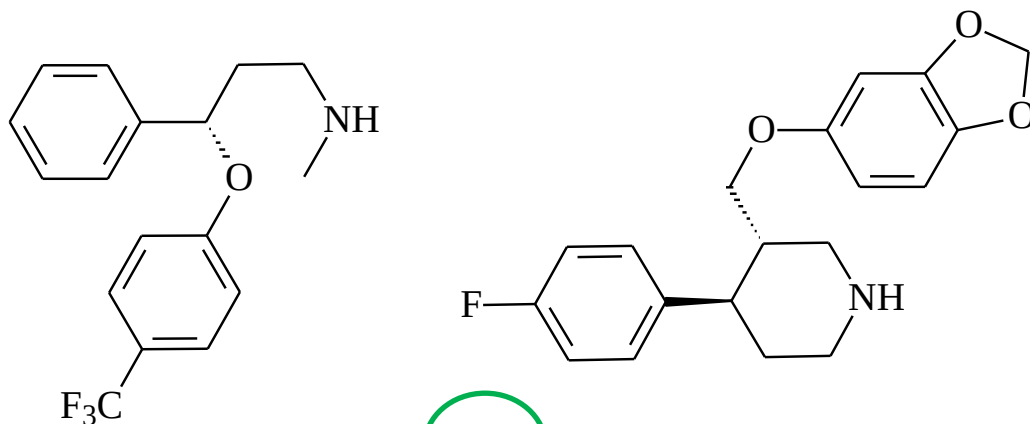
**O-2-αμινοαιθυλο-(E)-οξίμη της
5-μεθοξυ-1-[4-(τριφθορομεθυλο) φαινυλο] πενταν-1-όνης**



Η πιθανότητα για *cis*- / *trans*- φωτοϊσομερίωση επιβάλλει μέτρα φωτοπροστασίας

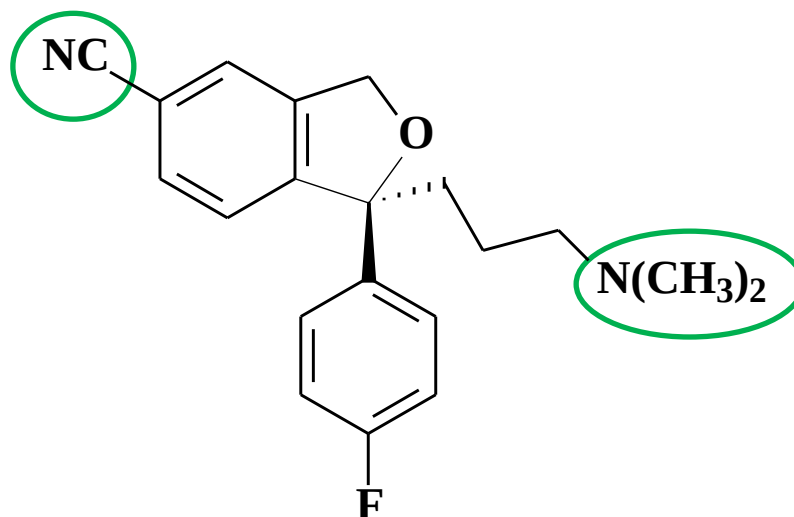


Citalopram: (*R,S*)-1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-1-(4-φθοροφαινυλο)-1,3-διυδροϊσοβενζοφουραν-5-καρβονιτρίλιο → **escitalopram**



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

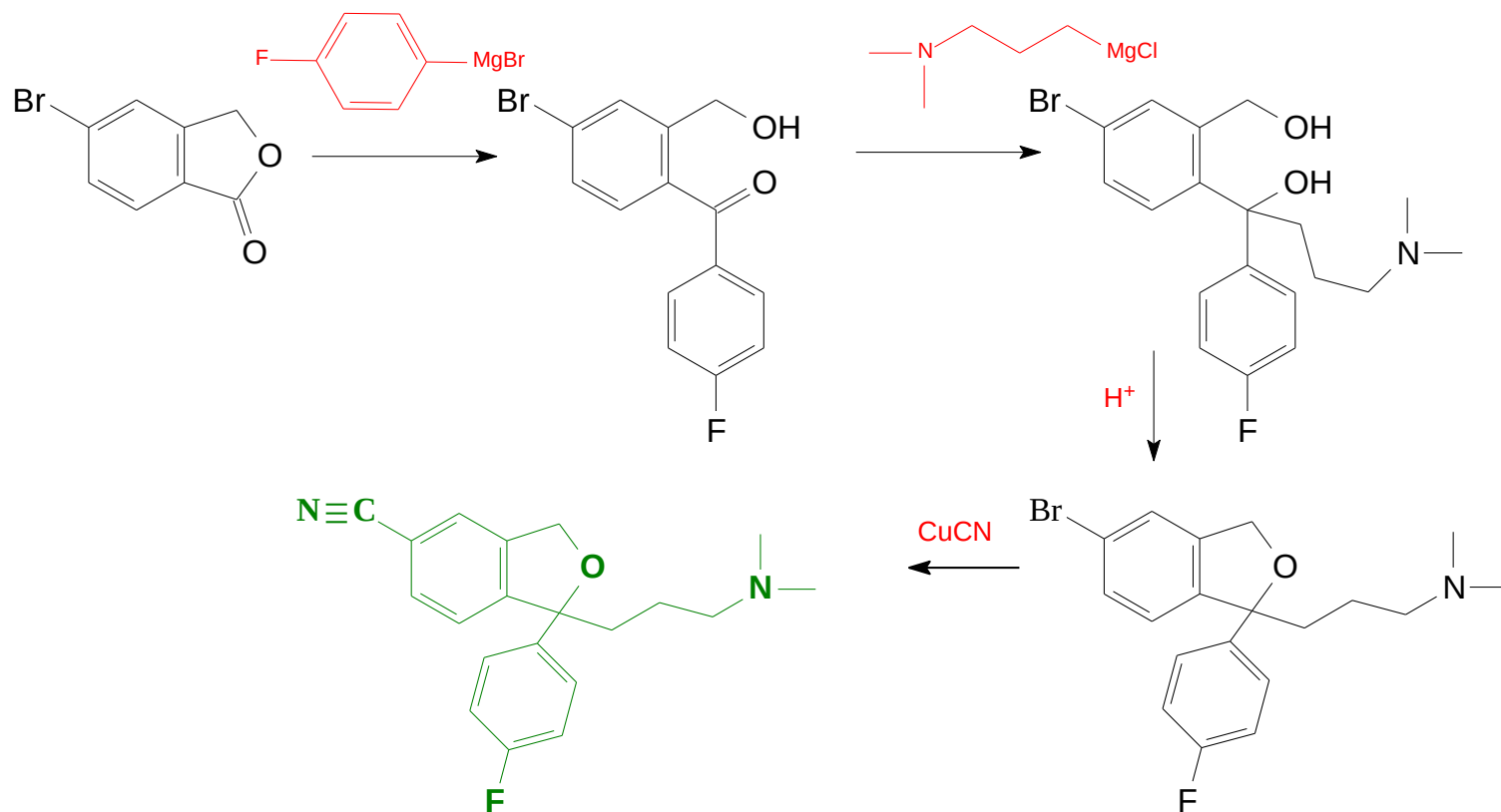
Το talopram αναπτύχθηκε ως **ισχυρό SNRI**. Μετά τη διαπίστωση ότι **αυξάνει την αυτοκτονική διάθεση**, μετατράπηκε, με κατάλληλη εισαγωγή υποκαταστατών, σε SSRI (ανάλογη παρατήρηση έγινε προηγουμένως σε παράγωγα τύπου fluoxetine).



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

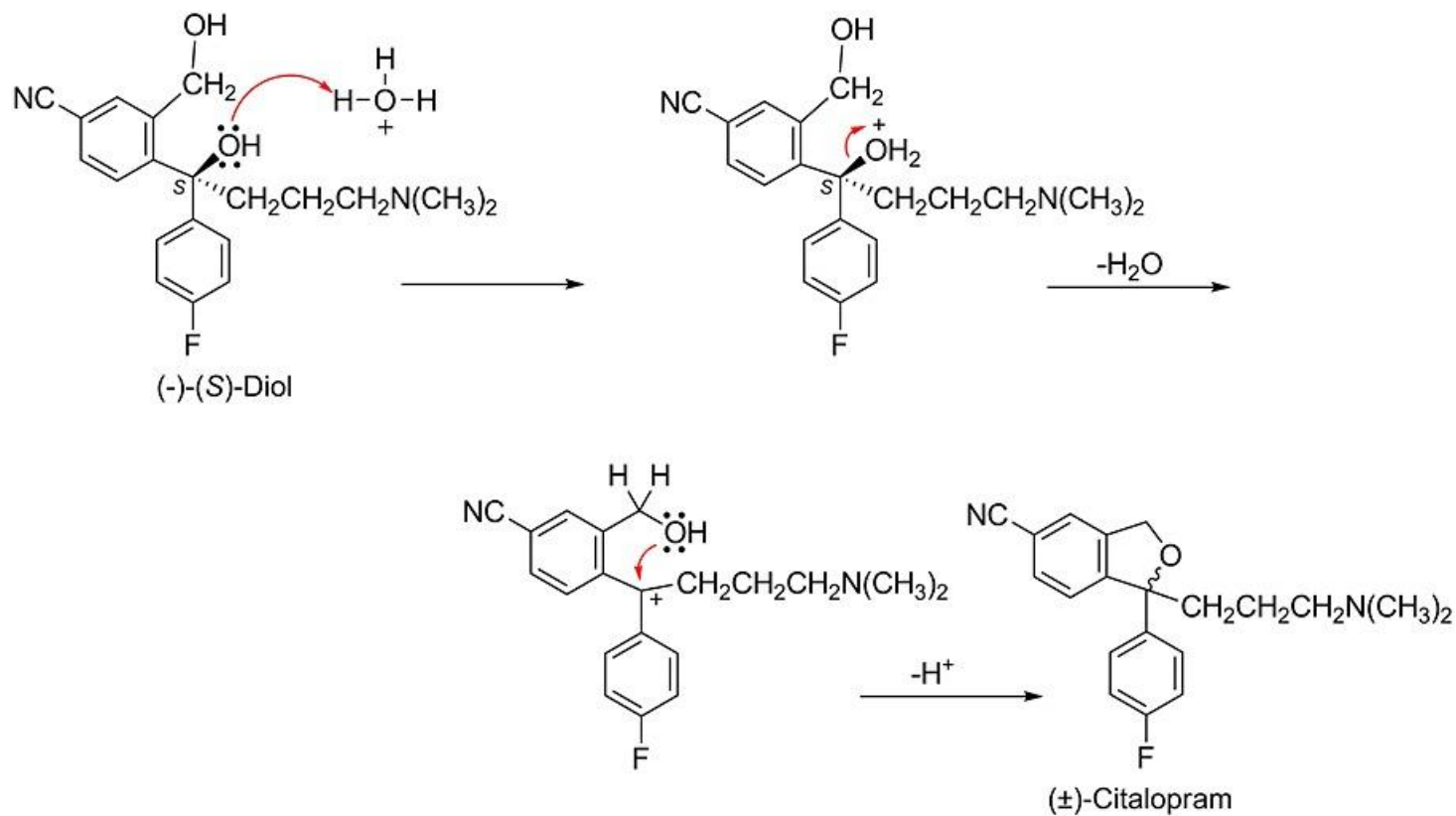
Είναι όμως μεταβολικά σταθερή ομάδα?

Παραδόξως, το νιτρίλιο αποδείχθηκε μεταβολικά και χημικά σταθερό.

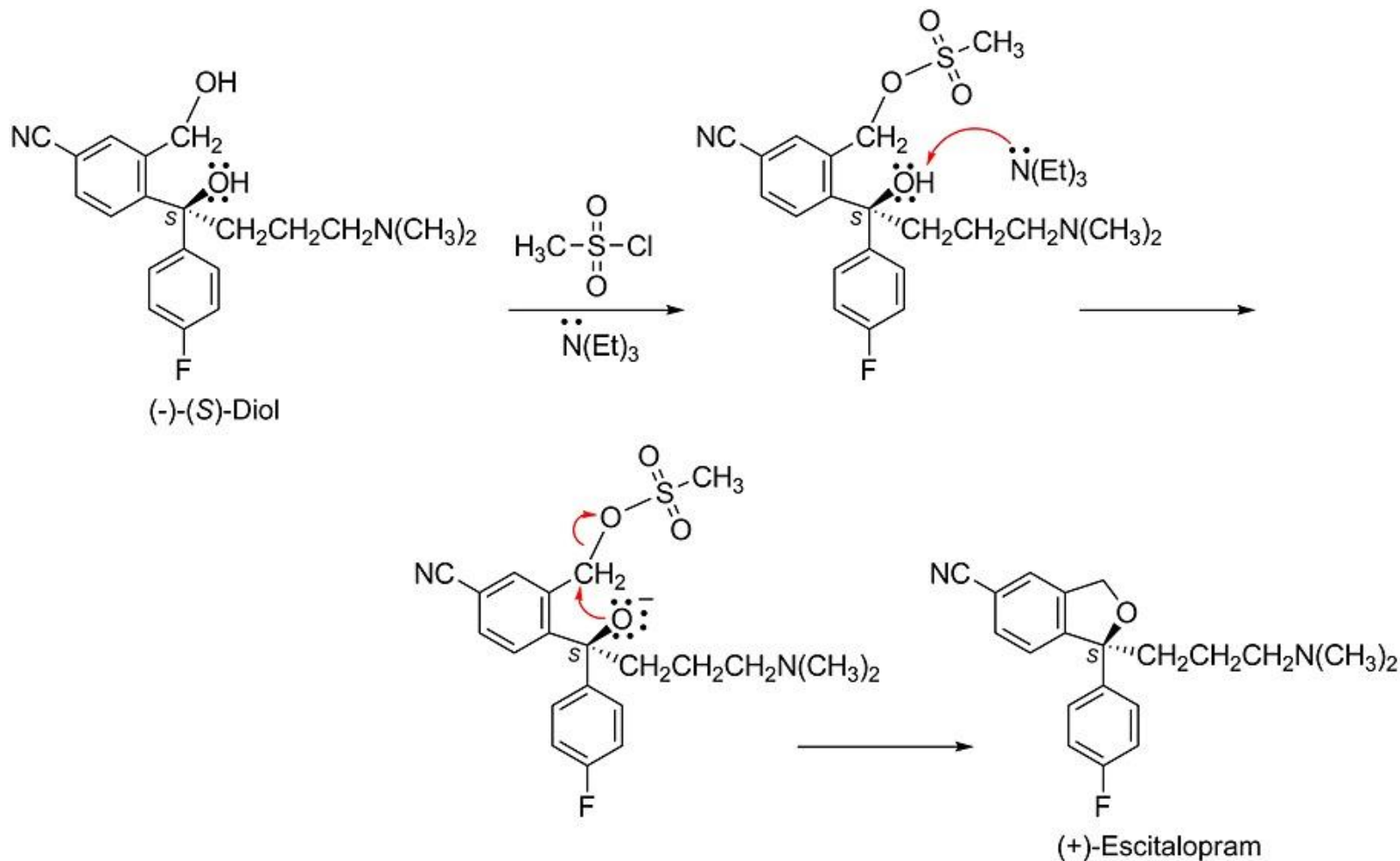


Citalopram – συνθετική προσέγγιση: **διπλή αντίδραση οργανομαγνησιακού αντιδραστηρίου** επί του αντίστοιχου βρωμο- ή κυανοφθαλιδίου.

Το νιτρίλιο είναι σταθερό και μπορεί να υπάρχει εξ αρχής!
 Δυσκολία στον διαχωρισμό των εναντιομερών του φαρμάκου.



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



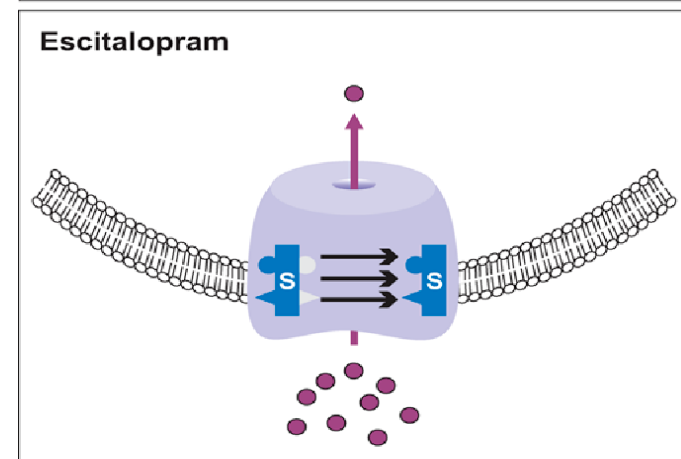
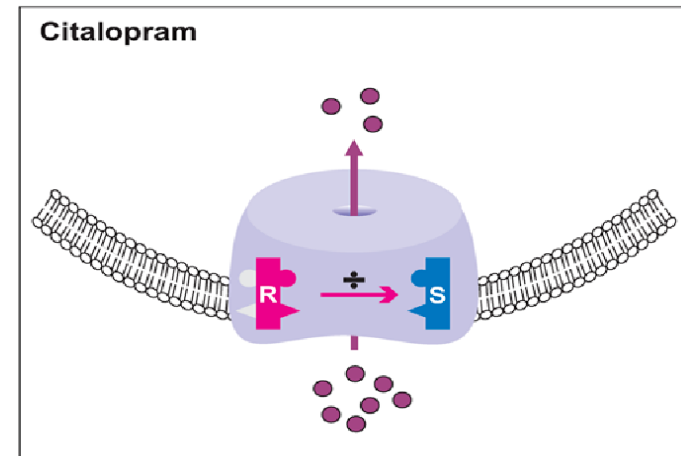
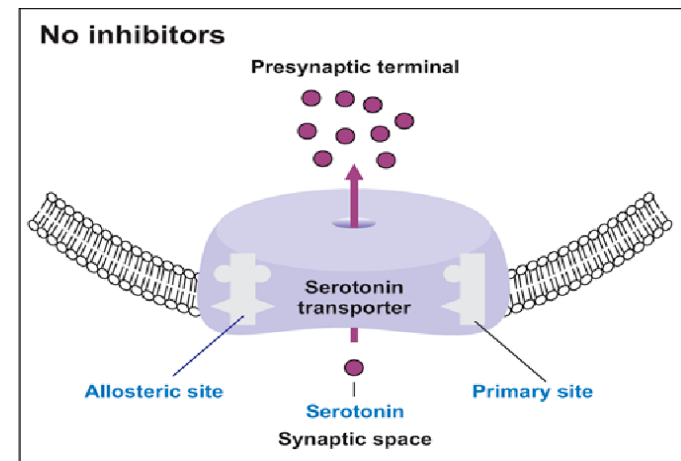
Αντίθετα, ο ενδιάμεσος σχηματισμός του μεθανοσουλφονικού εστέρα της S-διόλης θα εξασφαλίζει την εκλεκτική σύνθεση του επιθυμητού (S)-εναντιομερούς (**escitalopram**)

Το citalopram υπερέχει έναντι των άλλων SSRIs, ως εξ ίσου αποτελεσματικό και με καλύτερη φ/κ και μεταβολική συμπεριφορά : δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος => μικρή πιθανότητα για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.
Η φαρμακολογική δράση αποδίδεται κυρίως στο **S-ισομερές: escitalopram**.

ΑΛΛΟΣΤΕΡΙΚΗ ΘΕΣΗ – ο ρόλος του R-ισομερούς

Κρυσταλλογραφική μελέτη απέδειξε τη δέσμευση 2 μορίων του φαρμάκου σε **ορθοστερική** (υψηλής συγγένειας) και **αλλοστερική** (μικρότερης συγγένειας) θέση του μεταφορέα.

- ✓ Κατά τη χορήγηση του **ρακεμικού μίγματος** το (S)-citalopram θα καταλάβει, λόγω μεγαλύτερης συνάφειας, κυρίως την ορθοστερική θέση. Η δέσμευση του (R)-citalopram στην αλλοστερική θέση ανταγωνίζεται τη δέσμευση του (S)-citalopram επί του SERT.
- ✓ Κατά τη χορήγηση **escitalopram** η δέσμευση δύο S-ισομερών στην ορθοστερική και την αλλοστερική θέση εμφανίζει συνέργεια, με τη σύνδεση στην αλλοστερική να ενισχύει τη σύνδεση στην ορθοστερική θέση.

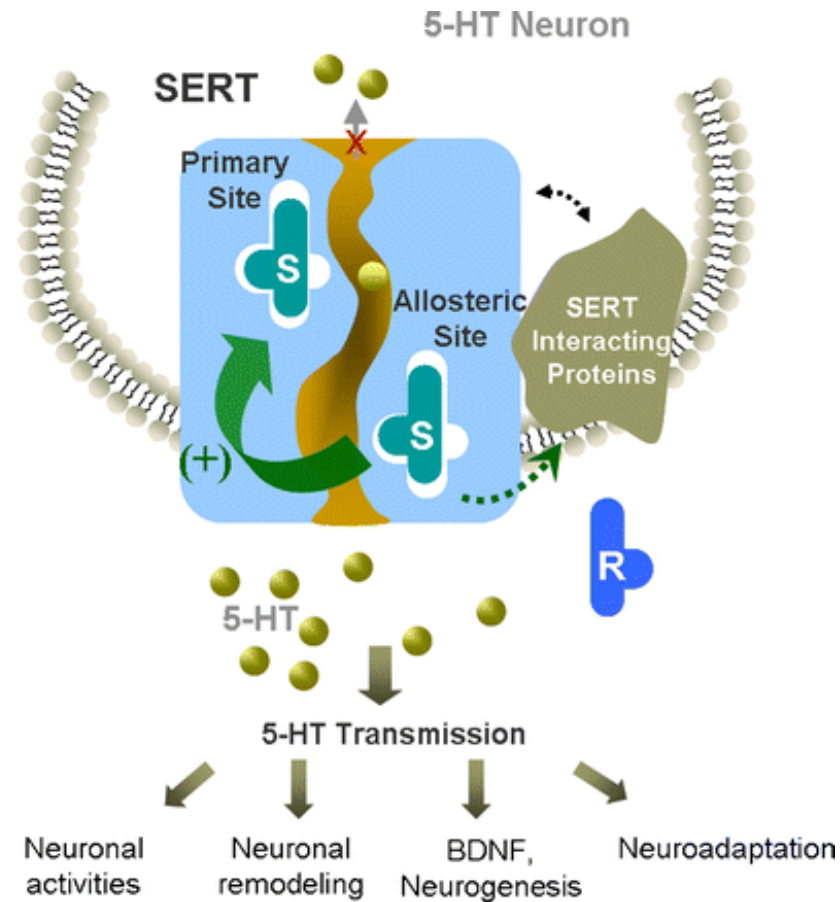
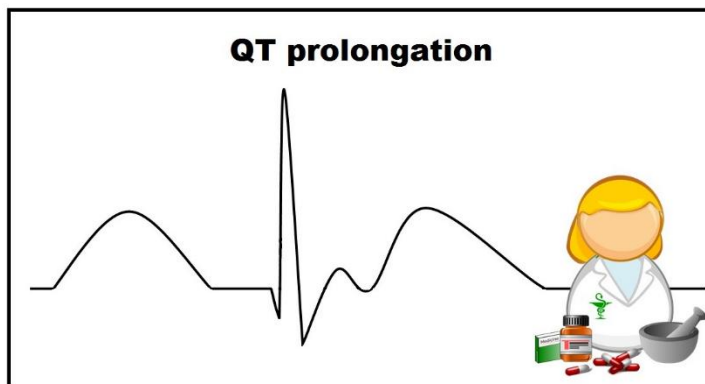


Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής διαβίβασης, έχει ωφέλιμες επιπτώσεις στην επαγωγή της σύνθεσης του νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) και την ενίσχυση της λειτουργίας των συνάψεων: θεραπευτικό αποτέλεσμα με ενίσχυση της νευροπλαστικότητας.

Το **escitalopram** θεωρείται ως το ασφαλέστερο SSRI – ανακουφίζει την ταραχή και τη 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.

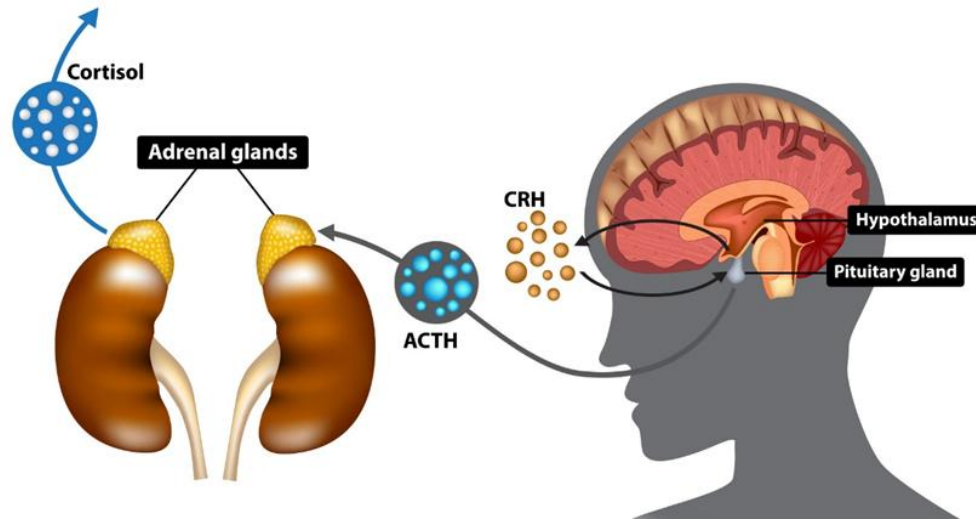
Στον εγκέφαλο εντοπίζεται το 5% της σεροτονίνης του σώματος – οι κεντρικοί σεροτονινεργικοί νευρώνες είναι λίγοι, αλλά σημαντικοί.

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.

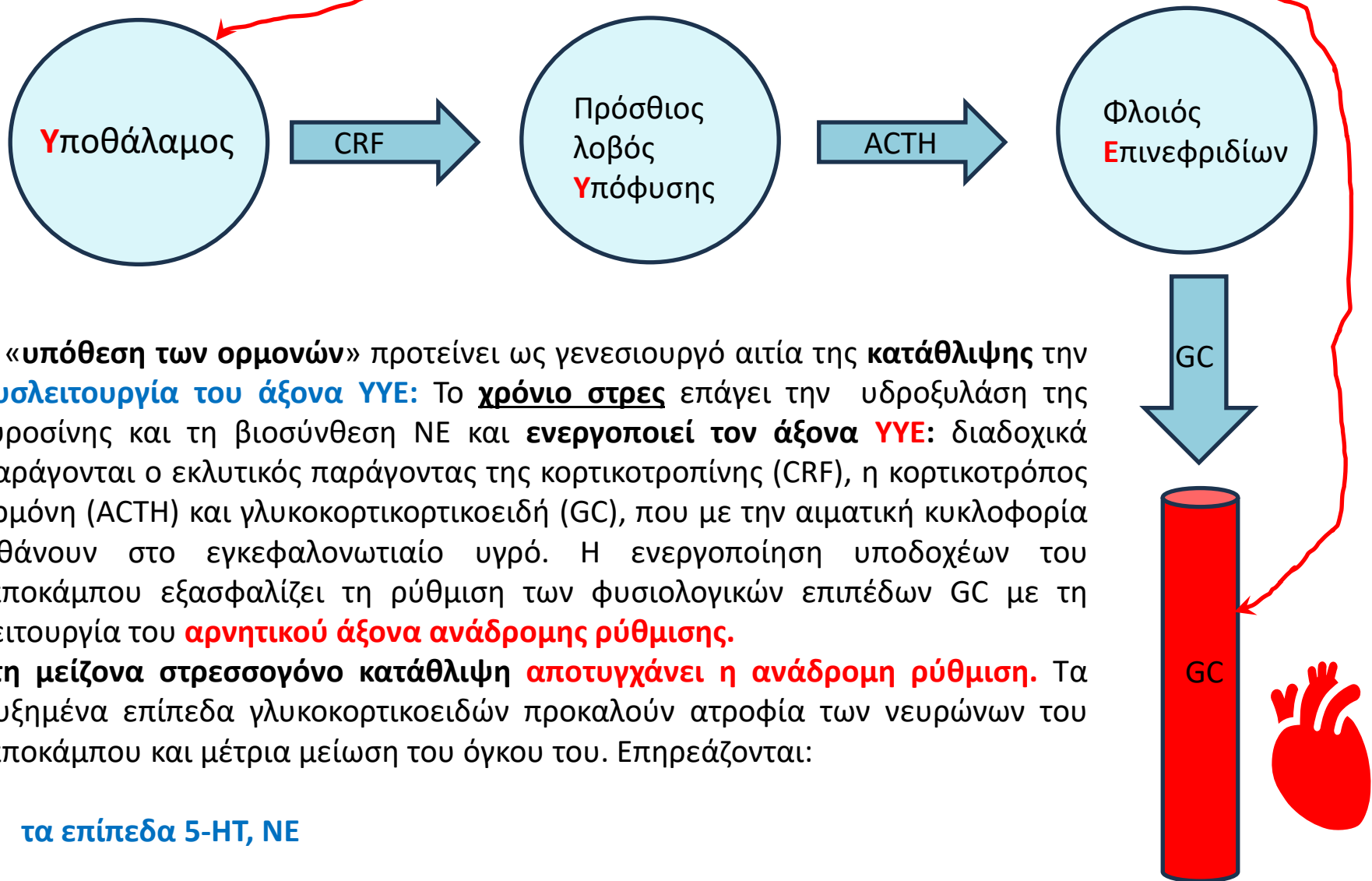
Απαιτείται περαιτέρω διευκρίνιση της παθογένεσης της κατάθλιψης, στο επίπεδο όλων των εμφανιζόμενων διαταραχών του ΚΝΣ. Π.χ. η κατάθλιψη σχετίζεται με διαταραχή του νευροενδοκρινικού συστήματος και αύξηση της έκλυσης κορτιζόλης, με δυσλειτουργία της ανάδρομης ρύθμισης του άξονα ΥΥΕ. Η χρόνια έκθεση ευαίσθητων εγκεφαλικών δομών (οδοντωτή έλικα ιπποκάμπου) στα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης **επάγει τη νευροεκφύλιση** (αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και σε διπολική διαταραχή, σχιζοφρένεια) και μπορεί να **ευθύνεται τόσο για την εγκαθίδρυση κατάθλιψης, όσο και για την αποτυχία της θεραπείας με SSRIs.**

Η επαναφορά της λειτουργίας του άξονα ΥΥΕ και των επιπέδων κορτιζόλης στο φυσιολογικό συσχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με citalopram.



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

Αρνητική ανάδρομη ρύθμιση

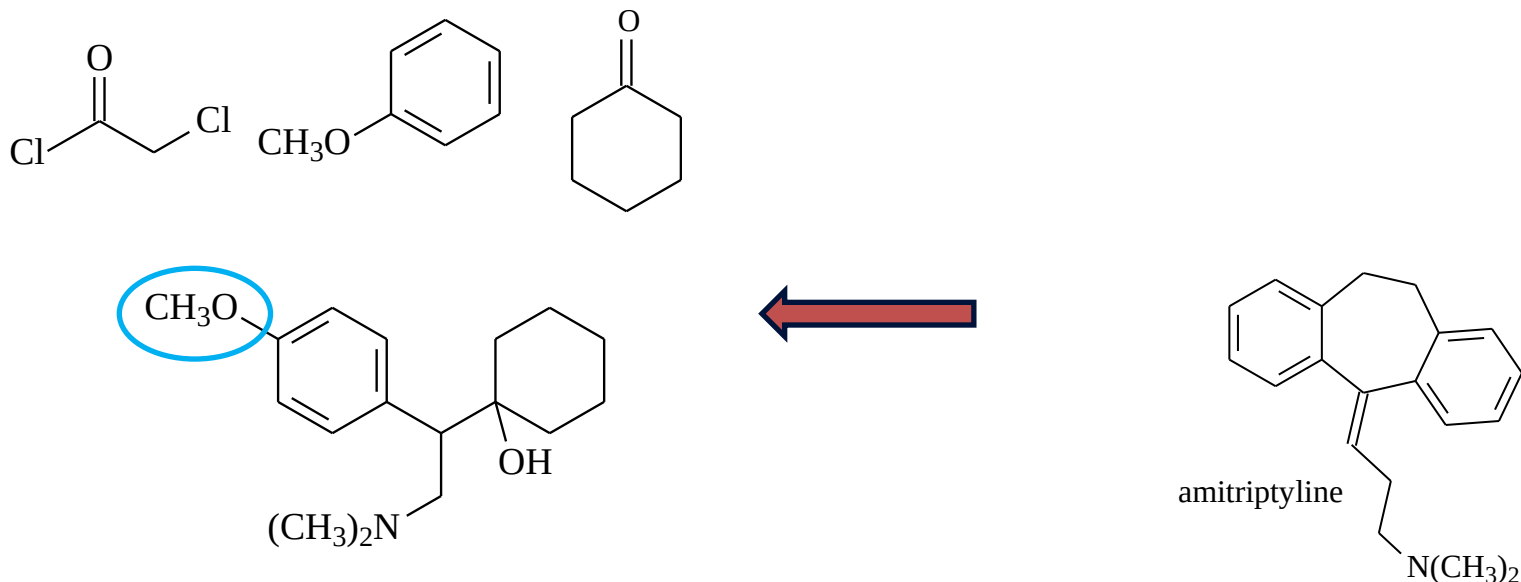


Η «**υπόθεση των ορμονών**» προτείνει ως γενεσιουργό αιτία της **κατάθλιψης** την **δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ**: Το **χρόνιο στρες** επάγει την υδροξυλάση της τυροσίνης και τη βιοσύνθεση NE και **ενεργοποιεί τον άξονα ΥΥΕ**: διαδοχικά παράγονται ο εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης (CRF), η κορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) και γλυκοκορτικοκοειδή (GC), που με την αιματική κυκλοφορία φθάνουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Η ενεργοποίηση υποδοχέων του ιπποκάμπου εξασφαλίζει τη ρύθμιση των φυσιολογικών επιπέδων GC με τη λειτουργία του **αρνητικού άξονα ανάδρομης ρύθμισης**.

Στη μείζονα στρεσογόνο κατάθλιψη αποτυγχάνει η ανάδρομη ρύθμιση. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκοκορτικοειδών προκαλούν ατροφία των νευρώνων του ιπποκάμπου και μέτρια μείωση του όγκου του. Επηρεάζονται:

- τα επίπεδα 5-HT, NE
- η λειτουργία της ACh στο ΚΝΣ

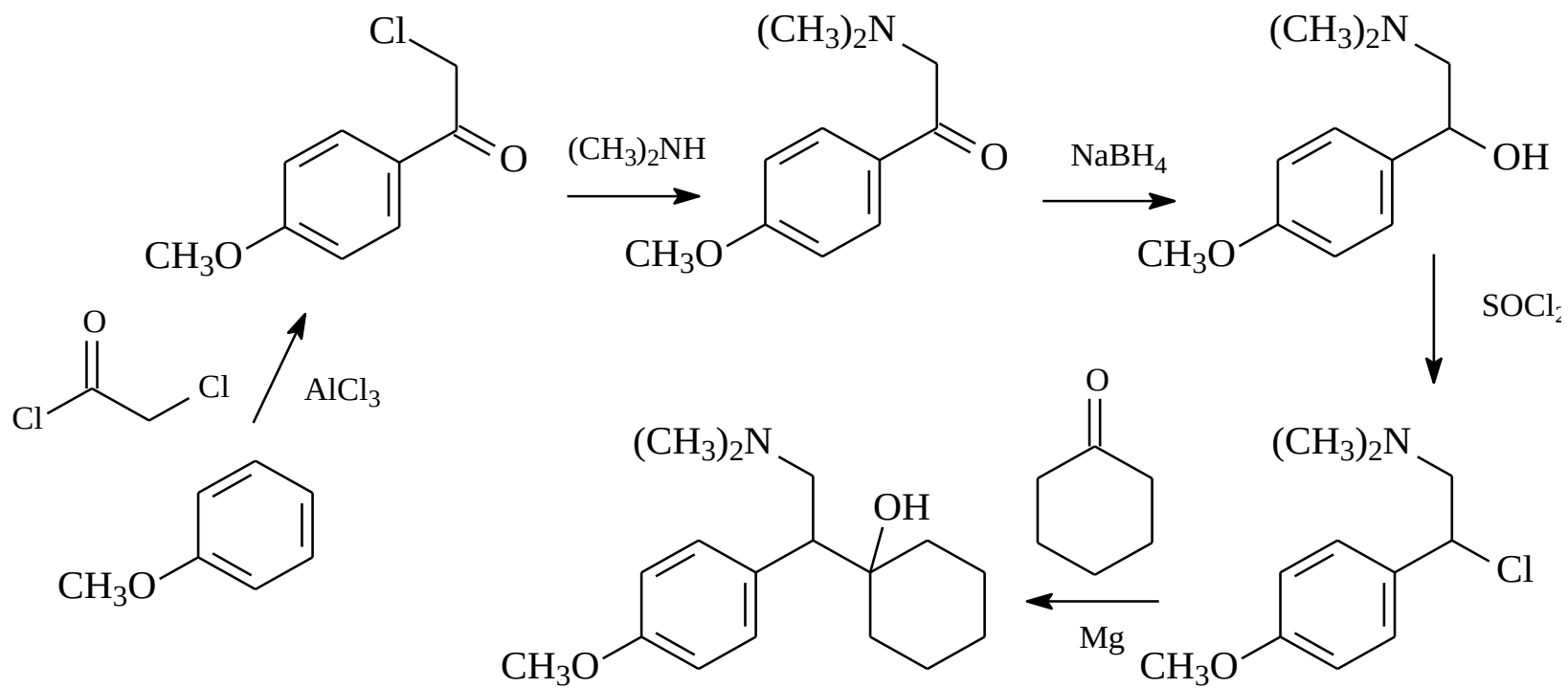
NSRIs



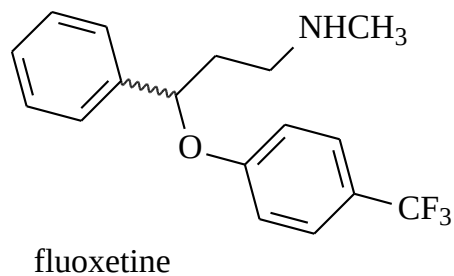
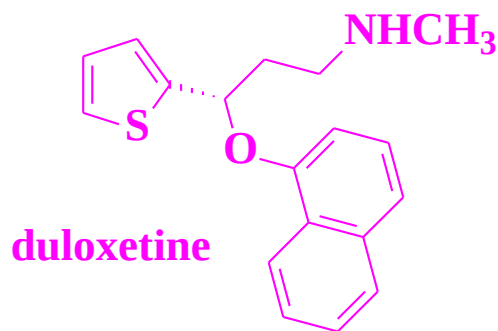
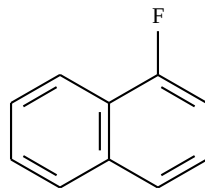
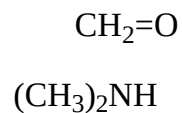
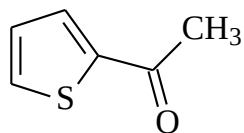
Venlafaxine (NSRI/SERT selective) και ως **O-desmethylenlafaxine** για τη βαριά κατάθλιψη

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

Τα **NSRIs** είναι καλώς ανεκτά, δεν παρουσιάζουν καταστολή του ΚΝΣ και υπόταση ως παρενέργειες. Χρησιμοποιούνται σε μικρότερη δοσολογία σε **σύνδρομο μυοσκελετικού και περιφερικού νευροπαθή πόνου, πχ έναντι μυαλγίας διαβητικών** (αποτελεσματικότερα από τα SSRIs) – μηχανισμός: αναστολή των διαύλων νατρίου.



venlafaxine



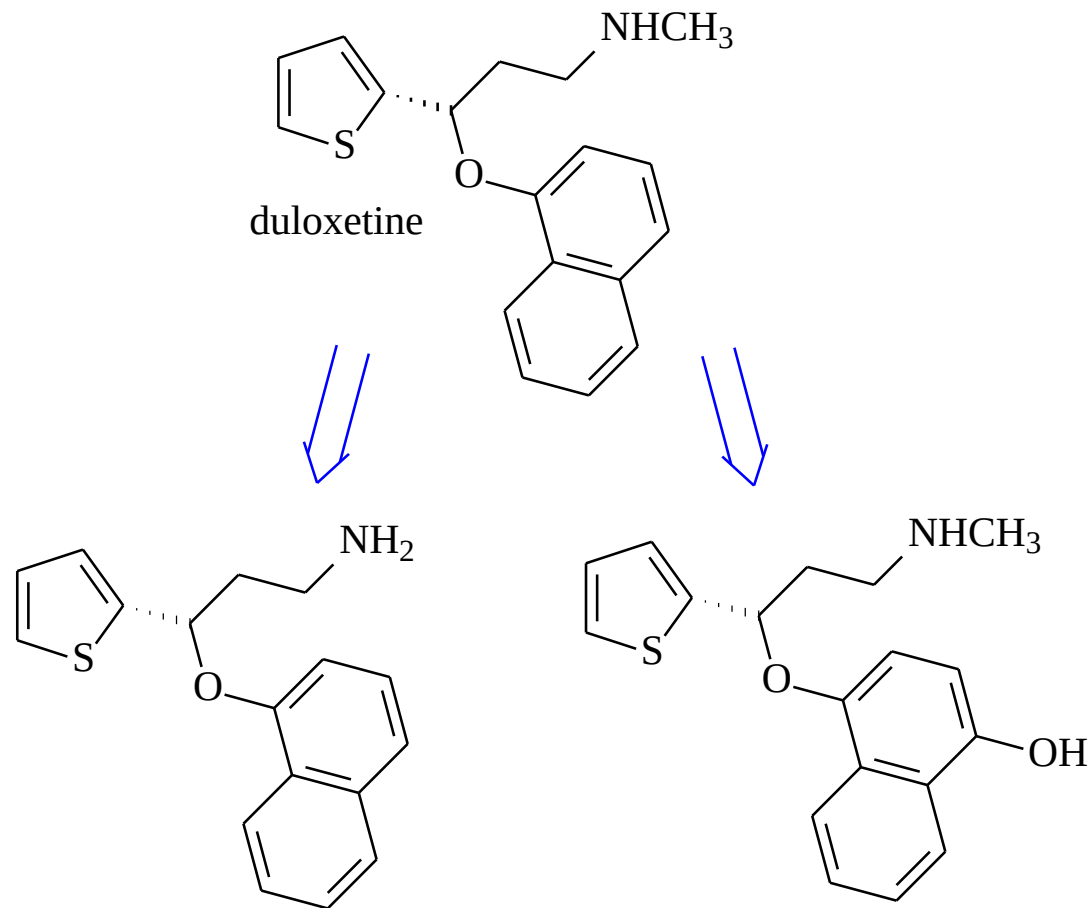
NSRI: Duloxetine (NSRI/ SERT selective)

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

Κυκλοφορεί ως καθαρό εναντιομερές (2 φορές δραστικότερο).

Συνταγογραφείται και έναντι του νευροπαθούς πόνου.

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

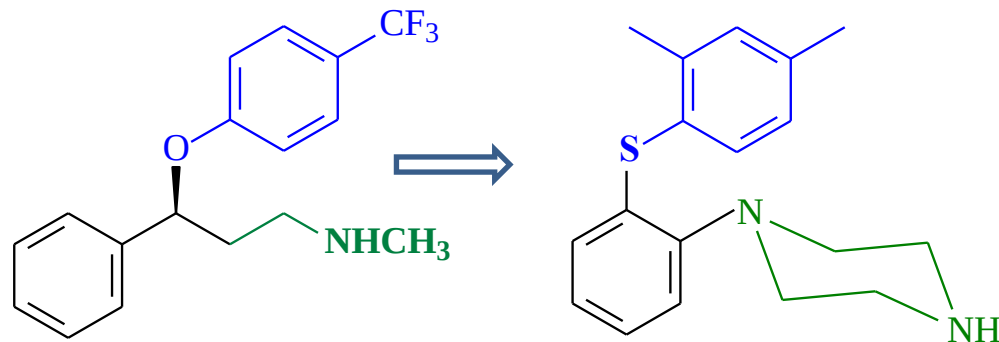


Μεταβολισμός: *N*-απομεθυλίωση, υδροξυλίωση ναφθαλενίου → γλυκουρονίωση



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

Το **Vortioxetine** σχεδιάσθηκε ως άκαμπτο ανάλογο του fluoxetine

1-[2-((2,4-Διμεθυλοφαινυλο)θειο)φαινυλο]πιπεραζίνη

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

Βελτίωση ταχύτητας ανταπόκρισης + νοητικής λειτουργίας σε ενήλικες και ηλικιωμένους

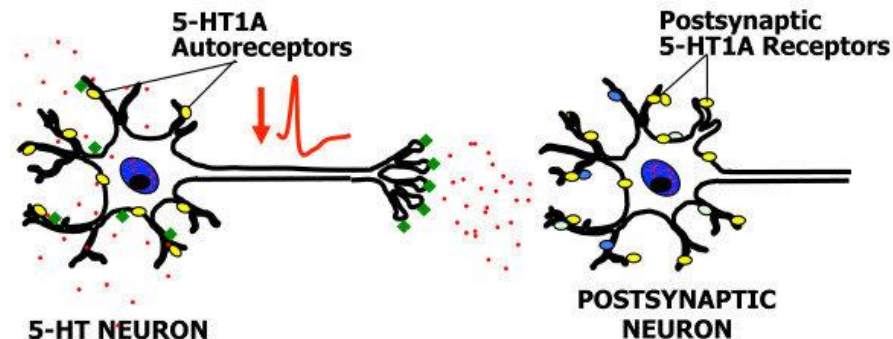
Vortioxetine

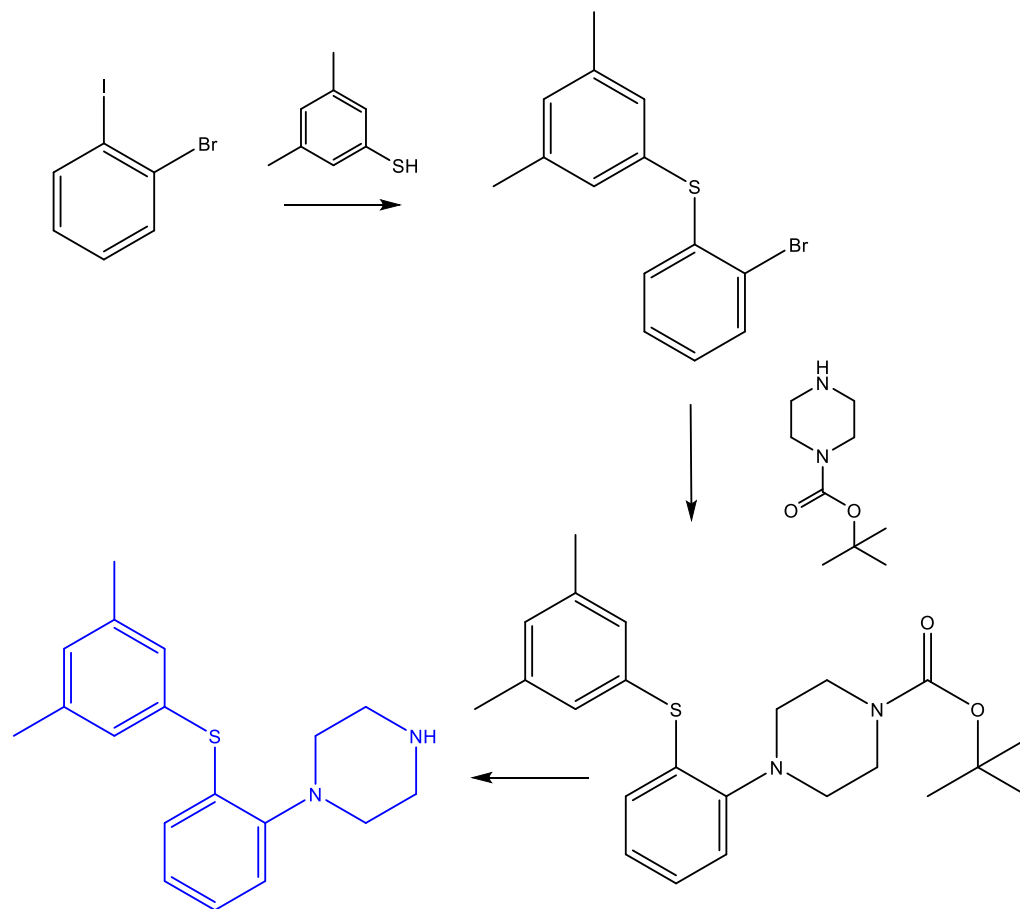
Όπως το buspirone, είναι **ασθενής 5-HT_{1A} αγωνιστής** (επιθυμητή η αγχολυτική δράση).

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.**



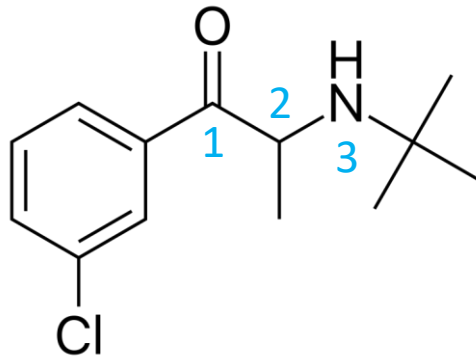


Vortioxetine (Brintellix) → χορηγείται στη βαριά κατάθλιψη (σε κλινικές δοκιμές για γενικευμένη αγχώδη διαταραχή).

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.

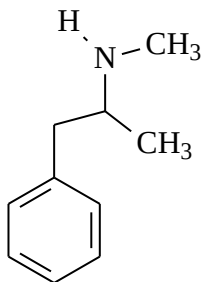


(*R,S*)-2-(*tert*-βουτυλαμινο)-1-(3-χλωροφαινυλο)προπαν-1-όνη

Αίσθημα
ικανοποίησης από
πρόσληψη τροφής,
σεξουαλικές κλπ
κοινωνικές επαφές

Τα εθιστικά φάρμακα ενεργοποιούν την οδό επιβράβευσης, ενισχύοντας τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση

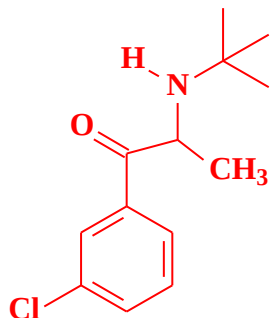
Αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης βελτιώνει την διάθεση, την εγρήγορση και τη libido, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση.



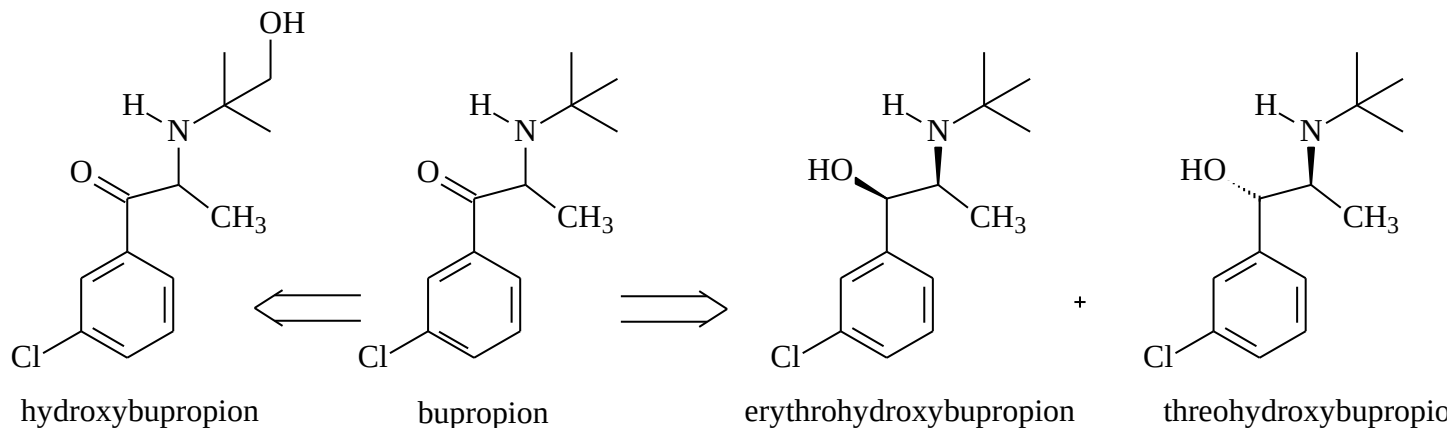
methamphetamine

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 δραστηριότητας, αποτελεσματικό σε ορισμένες μορφές κατάθλιψης.

Δεν προκαλεί εθισμό ή καταστολή (ελαφρώς διεγερτικό)

1970-1986: κυκλοφόρησε αρχικά ως αντικαταθλιπτικό. Αποσύρθηκε λόγω εμφάνισης σπασμών επιληπτικού τύπου (σοβαρή παρενέργεια).

1989: επανακυκλοφόρησε σε μικρότερη δοσολογία, σε σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης.

μικρή πιθανότητα για σεξουαλική δυσλειτουργία + αύξηση βάρους => καλή συμμόρφωση ασθενών. Εξαιρούνται:

- Βουλιμικοί/ανορεξικοί (δεν έχει αποτέλεσμα)
- Επιληπτικοί
- Εγχειρισθέντες στο ΚΝΣ (πιθανότητα ανάπτυξης σπασμών)

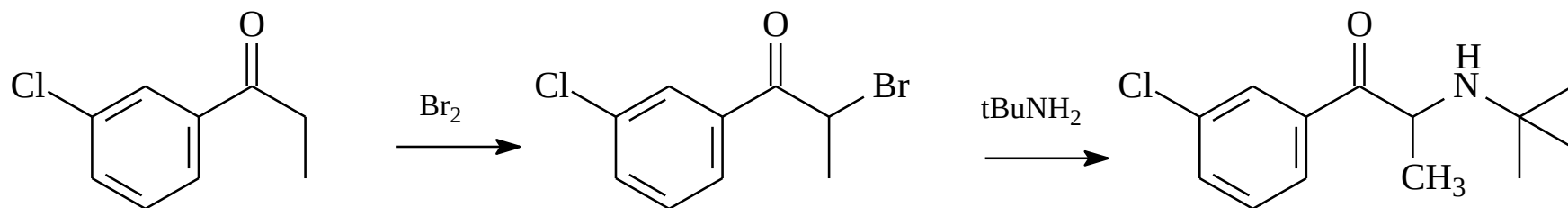


Θεραπεία για την απεξάρτηση από το κάπνισμα:
μειώνει τη δυσφορία και την έντονη επιθυμία για
κάπνισμα (σύνδρομο στέρησης κατά τη διακοπή του
καπνίσματος) - **αποτελεσματικό σε βάθος χρόνου**



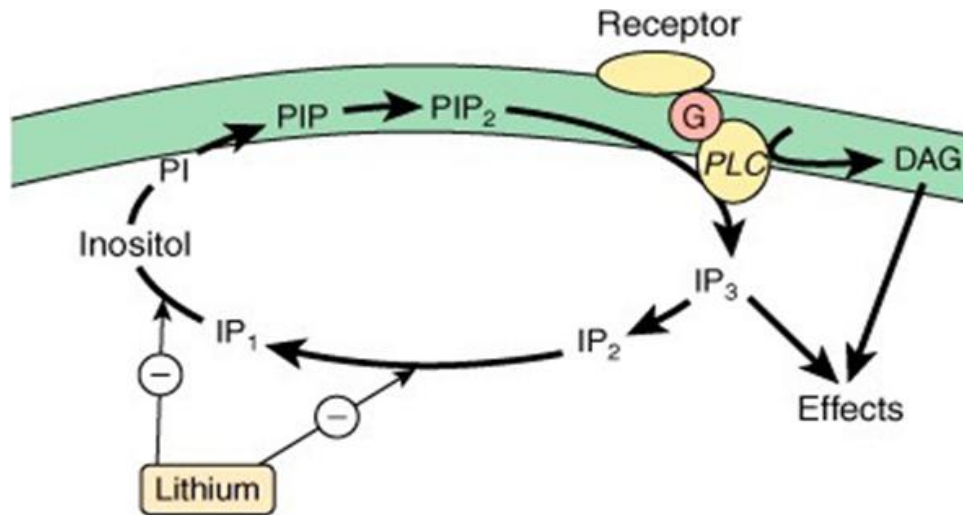
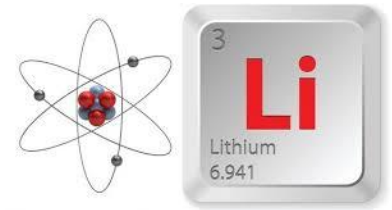
Η δράση αποδίδεται στην αναστολή DAT και NET. Κατά τη διακοπή του καπνίσματος παρατηρείται μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης στο ΚΝΣ. Η πτώση των επιπέδων της νικοτίνης αυξάνει την ευαισθησία των νοραδρενεργικών νευρώνων και αυτήν ανταγωνίζεται το bupropion και οι μεταβολίτες του.

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



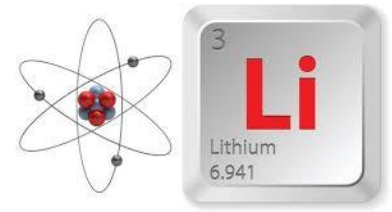
Bupropion

(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): λειαιώνει τις εναλλαγές διάθεσης, που χαρακτηρίζουν την ασθένεια.
- ✓ **Διαπερνά εύκολα τις μεμβράνες** (δίαυλος 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.**
- ✓ 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 (αύξηση διούρησης, αύξηση λευκών αιμοσφαιρίων, αύξηση βάρους, τρόμος, υποθυρεοειδισμός, νεφρική ανεπάρκεια).

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