

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ: η πιο συνηθισμένη ψυχική νόσος

Σχετίζεται με το τρόπο που αντιλαμβάνεται κάποιος τον εαυτό του και τους άλλους: επηρεάζεται η διάθεση, η σκέψη, ο τρόπος συμπεριφοράς και πιθανά η πρόσληψη τροφής και η διάρκεια του ύπνου.

- ✓ Χαρακτηρίζεται από αίσθημα εγκατάλειψης, μοναξιά, γενική καταβολή και απουσία ελπίδας
- ✓ 264.000.000 ασθενείς (WHO) ~16% του πληθυσμού: (1/10 άνδρες, 1/4 γυναίκες αναπτύσσουν κάποιο είδος κατάθλιψης, **μελαγχολία** – τελειομανία – σοβαρό άγχος)

Η βαριά κατάθλιψη επηρεάζει σοβαρά την ατομική και οικογενειακή ζωή

Συχνά δεν οδηγείται σε διάγνωση: ειδικά σε ηλικιωμένους (προσβάλει το 35% του πληθυσμού) και σε αναπτυσσόμενες χώρες (το 80% των ασθενών δεν λαμβάνει θεραπεία με αποτέλεσμα την σοβαρή επιδείνωση από την έλλειψη θεραπείας).

Κόστος: ΗΠΑ: 19.000.000 περιστατικά, το 50% μείζονος κατάθλιψης, 11^η σε σειρά αιτία θανάτου, 53.000.000 \$/ έτος.

αυτοκτονικός ιδεασμός
↪ το 15% των ασθενών διαπράττει απόπειρα αυτοκτονίας

ΕΙΔΗ

- Ενδογενής κατάθλιψη
- Αντιδραστική κατάθλιψη (πχ μετατραυματικό stress)
- Συνδεόμενη με διπολική διαταραχή



ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

(από τα πλέον συχνά συνταγογραφούμενα)

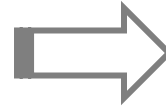
- **Θεραπεία βαριάς κατάθλιψης** (MDD, major depressive disorder)
- **περιστασιακή θεραπεία αντιδραστικής κατάθλιψης:** δυσθυμία, αγοραφοβία, κρίσεις πανικού, γενικευμένες αγχώδεις καταστάσεις με ή χωρίς αγοραφοβία, ψυχογενής βουλιμία, ανορεξία κ.α.

Η ΤΑΚΤΙΚΗ ΑΥΤΗ ΔΕΧΕΤΑΙ ΚΡΙΤΙΚΗ

Ο αριθμός των ασθενών συνεχώς αυξάνεται

Ικανοποιητική ανταπόκριση: 60-70%

Θεραπεία: 35% καλυτερεύουν,
< 50% δεν θεραπεύονται ικανοποιητικά



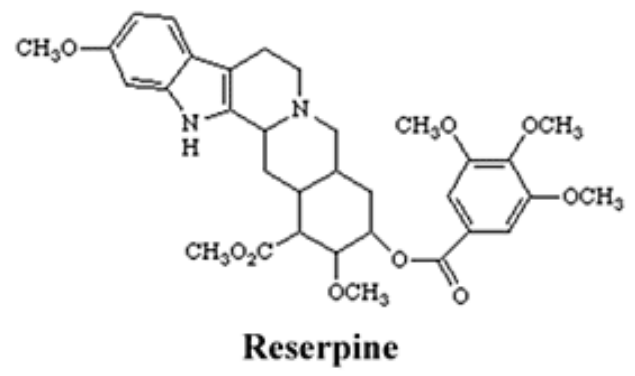
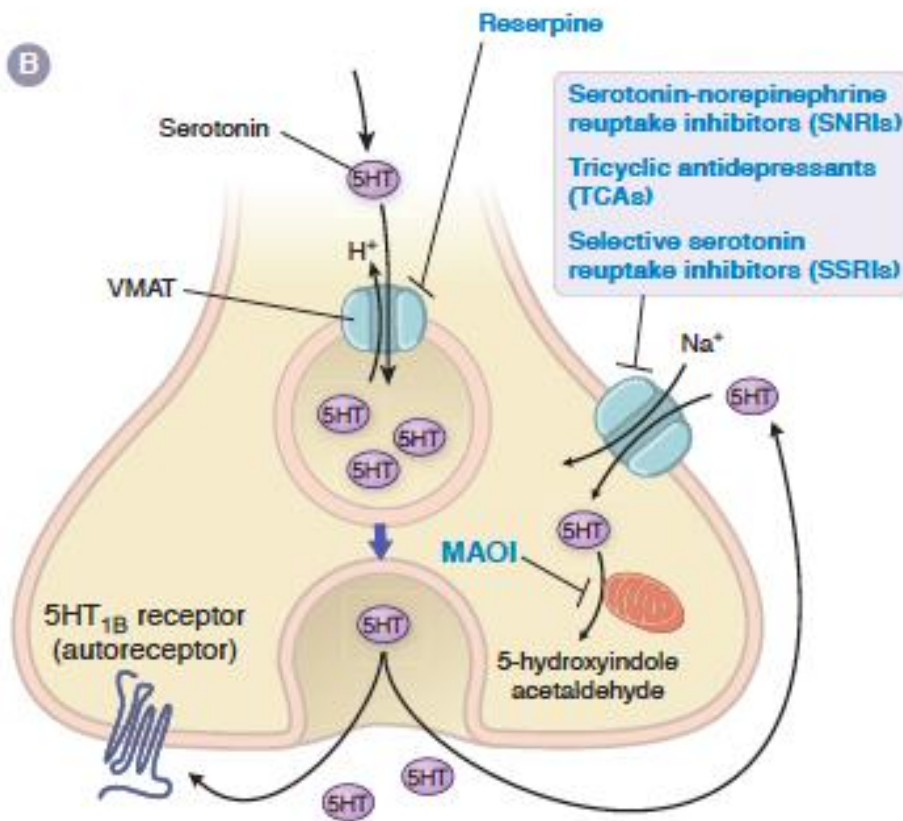
Ανάγκη για ανάπτυξη νέων
φαρμάκων/προσεγγίσεων

Συχνά αίτια αποτυχίας:

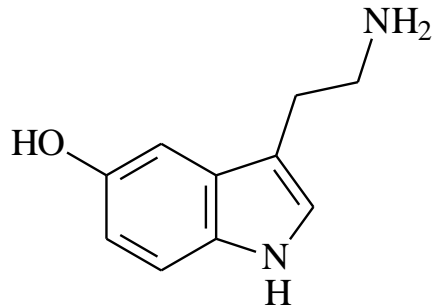
- Ανεπαρκής δοσολογία
- Ανεπαρκής χρόνος θεραπείας

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

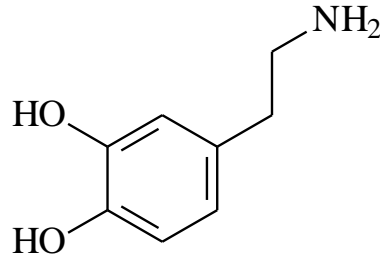
Η ρεζερπίνη (αντιυπερτασικό φάρμακο - φυσικό προϊόν) μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη: αναστέλει τον κυστιδικό μεταφορέα των κατεχολαμινών και της σεροτονίνης (vesicular monoamine transporter, VMAT). Η κατάθλιψη συνδέεται με μείωση των επιπέδων των μονοαμινών 5-HT και NE, με πιθανή εμπλοκή και της ντοπαμίνης, η διαταραχή της οποίας όμως μπορεί να οφείλεται στη μείωση των δύο άλλων νευροδιαβιβαστών.



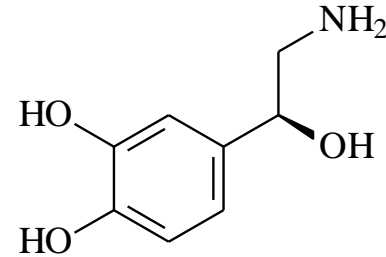
Γιατί εμφανίζεται κατάθλιψη?



serotonine



dopamine



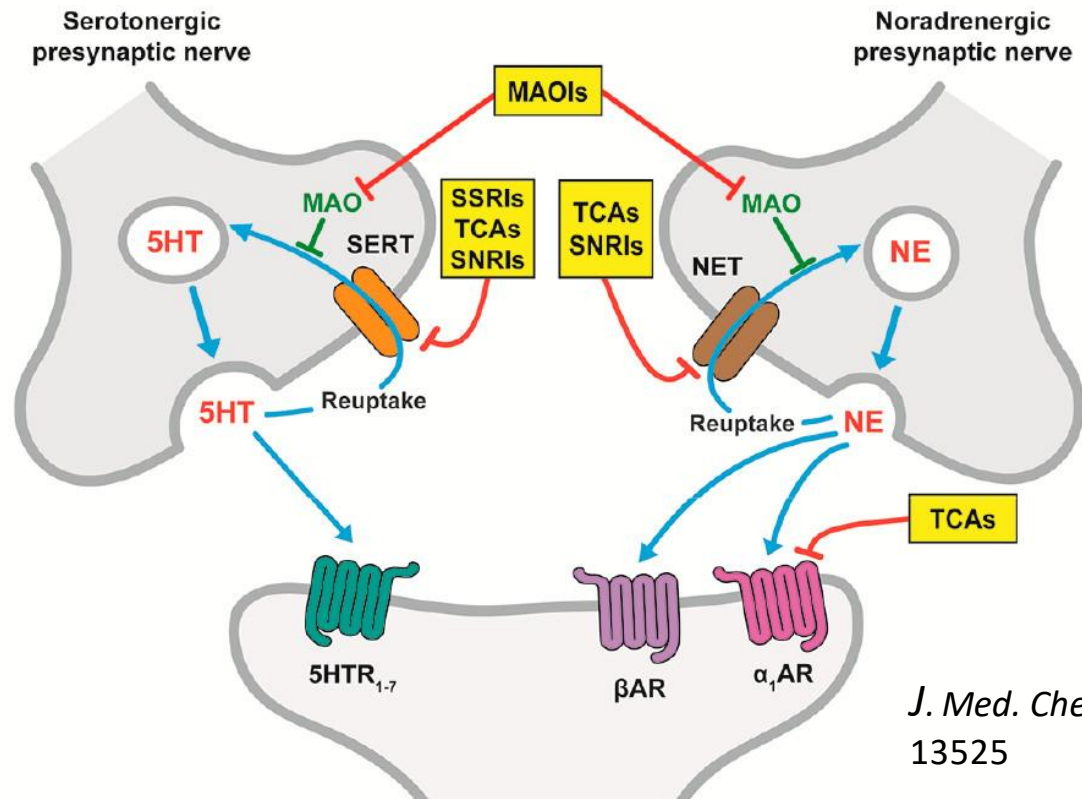
norepinephrine

Υπόθεση ελλείμματος μονοαμινών: 5-HT, NE, D

Η επικρατούσα θεωρία για την ανάπτυξη της νόσου εστιάζεται στη διαταραχή των επιπέδων και της λειτουργίας των νευροδιαβιβαστών σεροτονίνη (5-HT) και νορεπινεφρίνη (NE) και στη μεταξύ τους αναλογία (permissive hypothesis), καθώς και στην εμπλοκή αυτών με την ντοπαμίνη (DA). Επίσης, μπορεί να υπερλειτουργεί κεντρική νικοτινική χολινεργική οδός (nACh pathway).

- Μείωση της νοραδρενεργικής /σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης
- Διαταραχή της αναλογίας: [σεροτονίνη+ νορεπινεφρίνη]

[ντοπαμίνη]



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

- Οι αναστολείς της MAO επιβραδύνουν τον μεταβολισμό των μονοαμινών: περισσότερος νευροδιαβιβαστής διαθέσιμος για έκλυση
- Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), τα SSRIs και τα SNRIs αναστέλλουν τις αντλίες επαναπρόσληψης και αυξάνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης ή/και νοραδρεναλίνης στο συναπτικό χάσμα.

Γιατί καθυστερεί η έναρξη της δράσης?

ΟΛΑ τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα: Χρειάζονται 3-4, μέχρι και 8 εβδομάδες θεραπείας για να φανεί θεραπευτικό αποτέλεσμα!!!

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

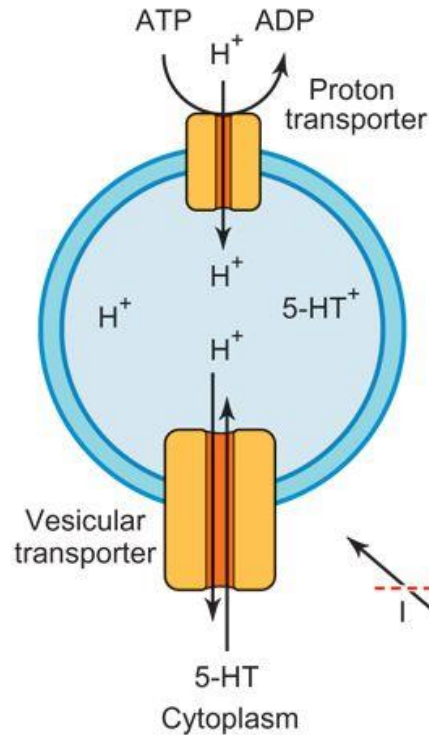
Η παρατεταμένη θεραπεία με αυτά τα φάρμακα τροποποιεί τη λειτουργία προσυναπτικών και μετασυναπτικών υποδοχέων: εκτός των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών, είναι σημαντική και η ευαισθησία απόκρισης των μετασυναπτικών υποδοχέων (θεωρία απευαισθητοποίησης των υποδοχέων)

Η έλλειψη των νευροδιαβιβαστών στο συναπτικό χάσμα πυροδοτεί αλλαγές της κυτταρικής μεμβράνης, που οδηγούν σε **αύξηση του αριθμού και αύξηση της ευαισθησίας των υποδοχέων** = (υπερευαισθησία υποδοχέων). Αυτή η αύξηση συσχετίζεται με την παθογένεια και την έναρξη των συμπτωμάτων κατάθλιψης.

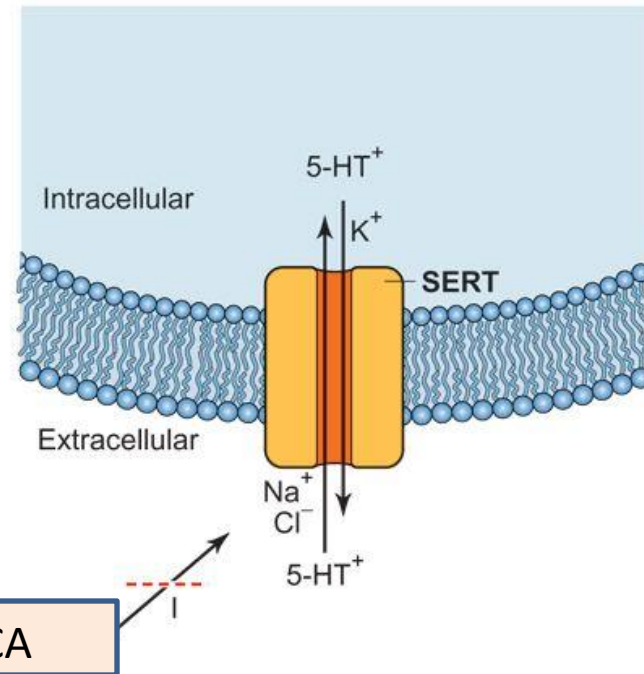
Τα φάρμακα αυξάνουν αμέσως τα επίπεδα 5-HT στο συναπτικό χάσμα, αλλά μειώνουν και την απελευθέρωση της (δέσμευση σε αυτοϋποδοχείς). Η ανακούφιση των συμπτωμάτων θα προέλθει από την **επάνοδο της ευαισθησίας των υποδοχέων** στα κανονικά επίπεδα και αυτό επιτυγχάνεται σταδιακά με την αύξηση των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών στο συναπτικό χάσμα. **Τα φάρμακα προκαλούν μείωση του αριθμού και απευαισθητοποίηση των υποδοχέων.**

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

A



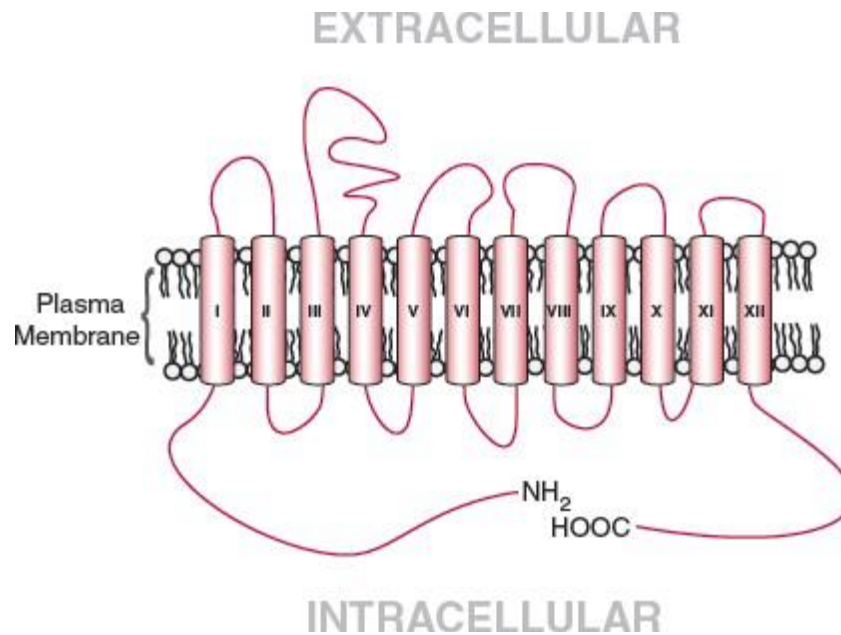
B



TCA

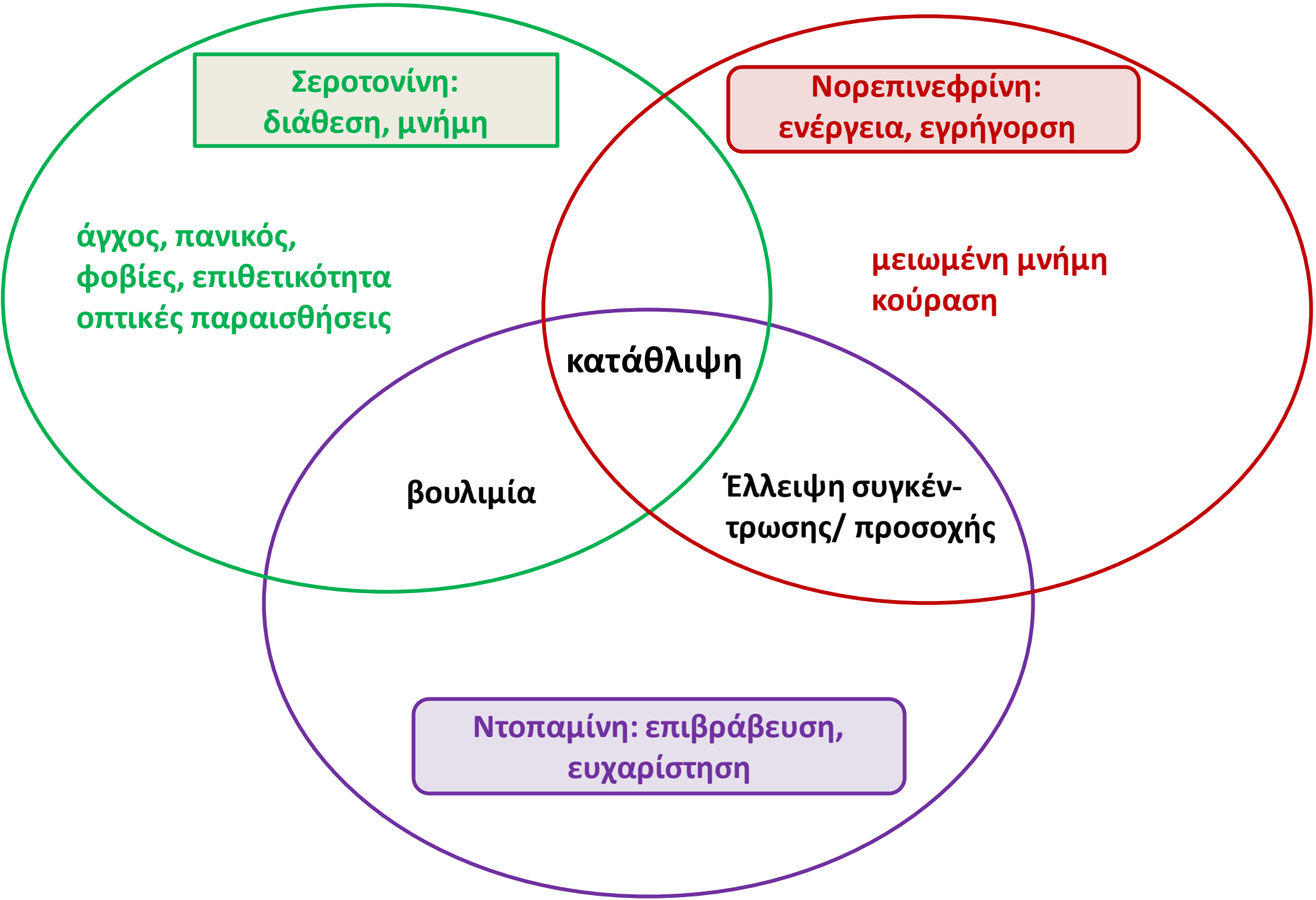
Η ενεργός μεταφορά των μονοαμινών προκύπτει ως συνέπεια της φωσφορυλίωσης του αντίστοιχου μεταφορέα (PKA ή PKC) + συναρτάται με τη συμμεταφορά ιόντων νατρίου (οι μεταφορείς **NERT/SERT** ανήκουν στη μεγάλη οικογένεια NSS (neurotransmitters sodium symporter))

Αντλίες επαναπρόσληψης σεροτονίνης, νορεπινεφρίνης, ντοπαμίνης



Παρουσιάζουν αξιοσημείωτη ομοιότητα. Φέρουν 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 τερματισμό της δράσης της.

Στη δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων συνεισφέρει και η μείωση του αριθμού (έκφρασης) των αντλιών. **Εκλεκτικότητα αναστολής** => μεγαλύτερη (>100) συγγένεια του φαρμάκου για συγκεκριμένη αντλία



Σεροτονίνη:
διάθεση, μνήμη

Νορεπινεφρίνη:
ενέργεια, εγρήγορση

άγχος, πανικός,
φοβίες, επιθετικότητα
οπτικές παραισθήσεις

μειωμένη μνήμη
κούραση

κατάθλιψη

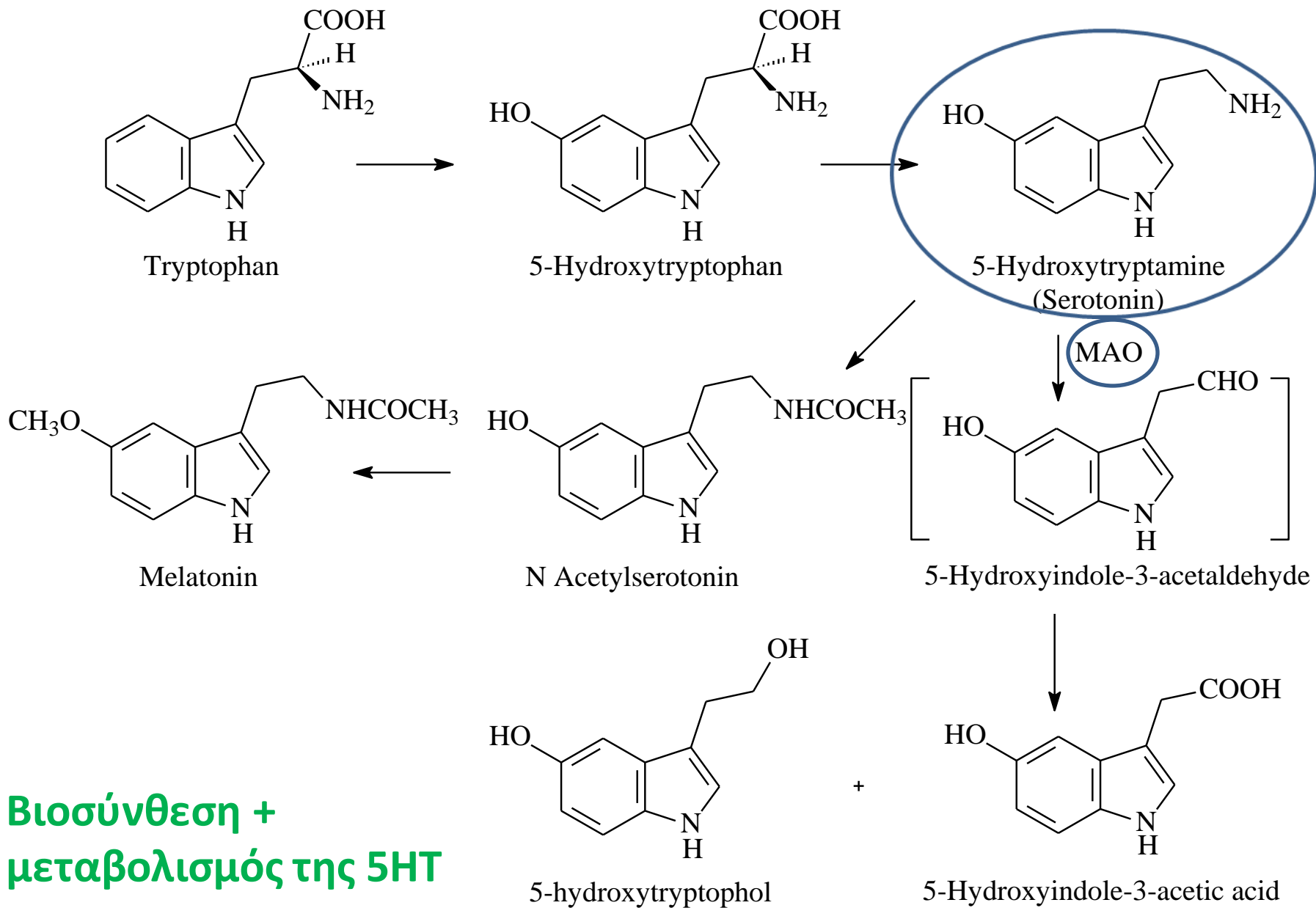
βουλιμία

Έλλειψη συγκέν-
τρωσης/ προσοχής

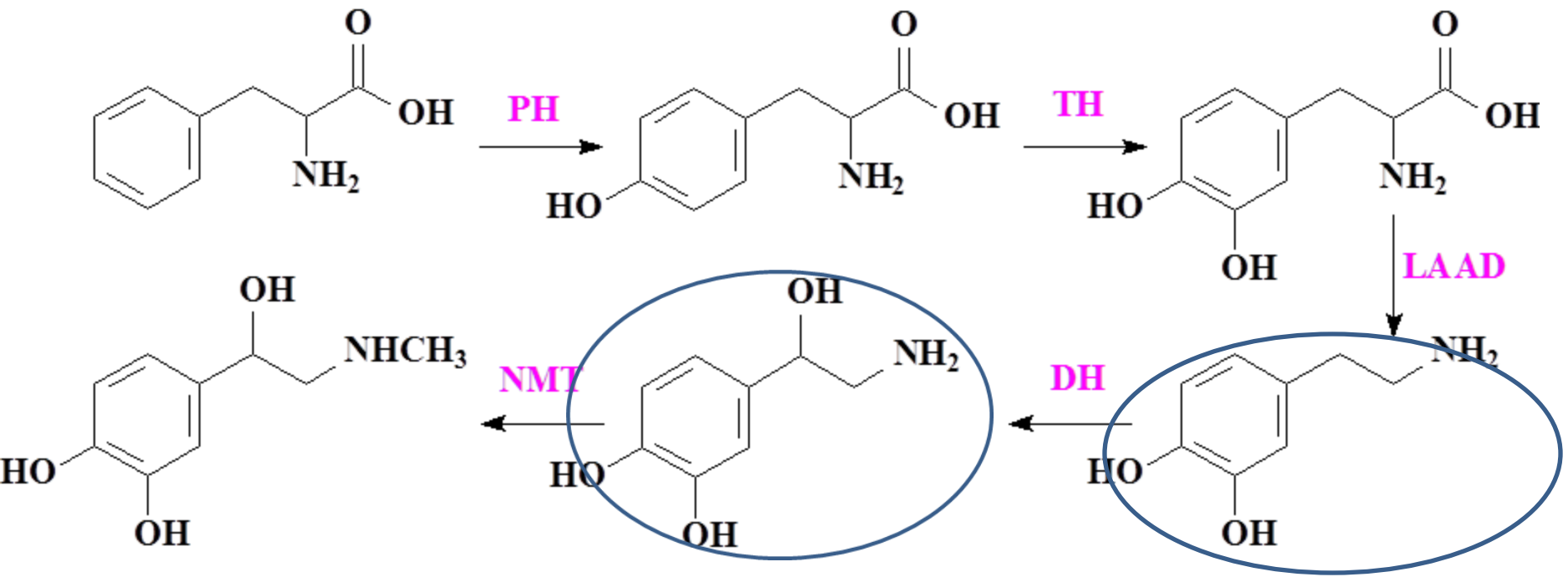
Ντοπαμίνη: επιβράβευση,
ευχαρίστηση

Κατάταξη αντικαταθλιπτικών φαρμάκων

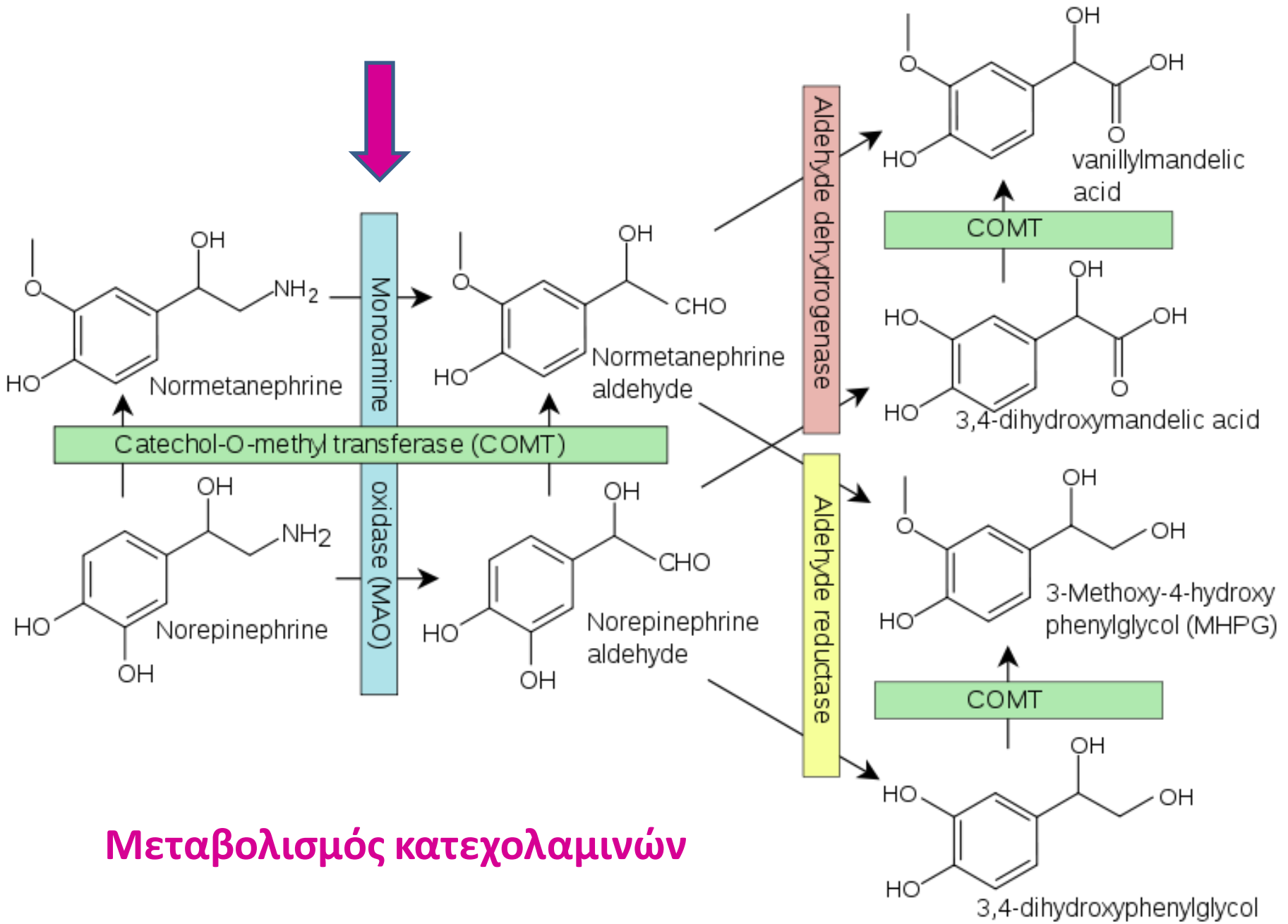
- **Αναστολείς επαναπρόσληψης νευροδιαβιβαστών:** τρικυκλικοί και μη τρικυκλικοί αναστολείς SSRIs, SNRIs, NSRIs, SARIs (serotonin antagonist and reuptake inhibitors), NaSSA (noradrenergic α_2 and serotonin specific antidepressants)
- **Αναστολείς της MAO**
- **Ανταγωνιστές των κεντρικών nACh υποδοχέων**
- **Σταθεροποιητικά της διάθεσης:** άλατα λιθίου, βαλπροϊκό νάτριο, carbamazepine



**Βιοσύνθεση +
μεταβολισμός της 5HT**



Βιοσύνθεση κατεχολαμινών

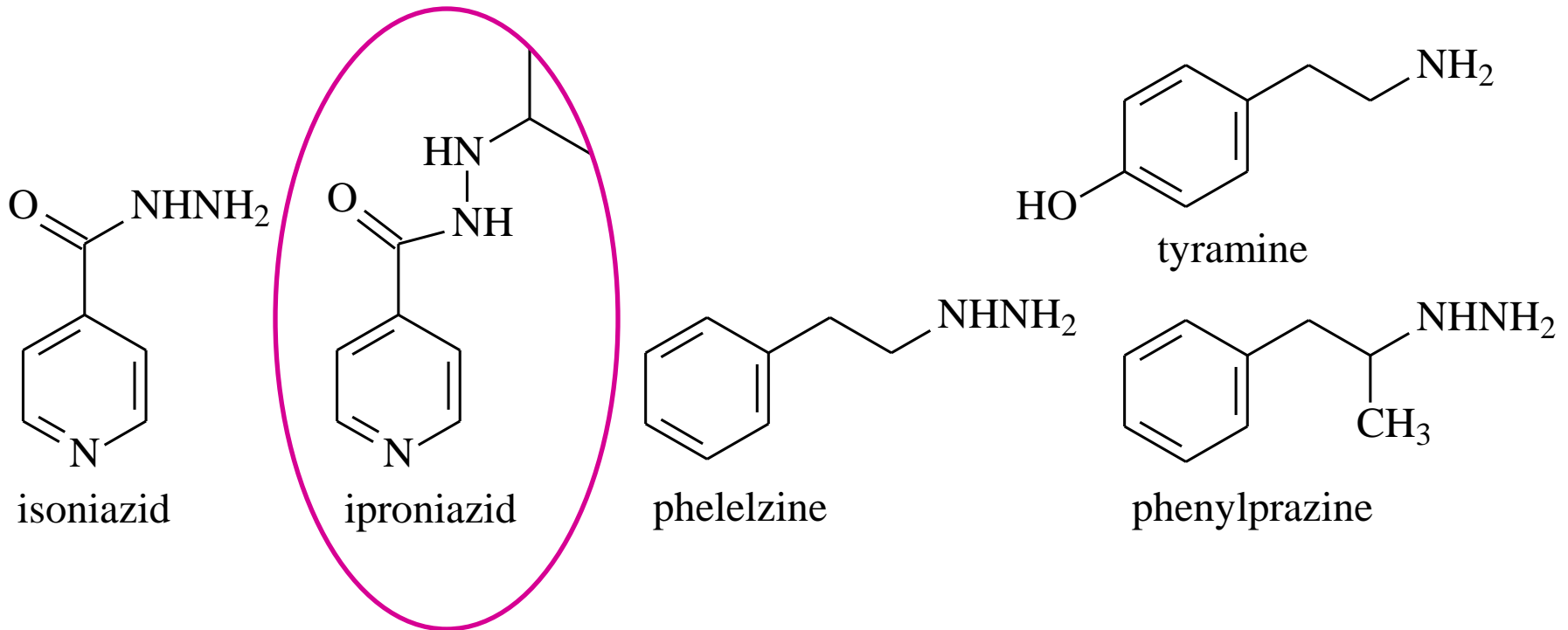


Μεταβολισμός κατεχολαμινών

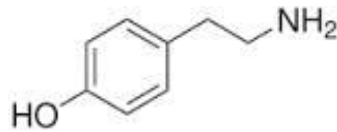
Το IPRONIAZIDE είναι αντικαταθλιπτικό

Οι μη αντιστρεπτοί ~~α~~αστολείς των μεταβολικών ενζύμων MAO-A και MAO-B (οξειδωτική απαμίνωση των νευροδιαβιβαστών) ασκούν ισχυρή αντικαταθλιπτική δράση!

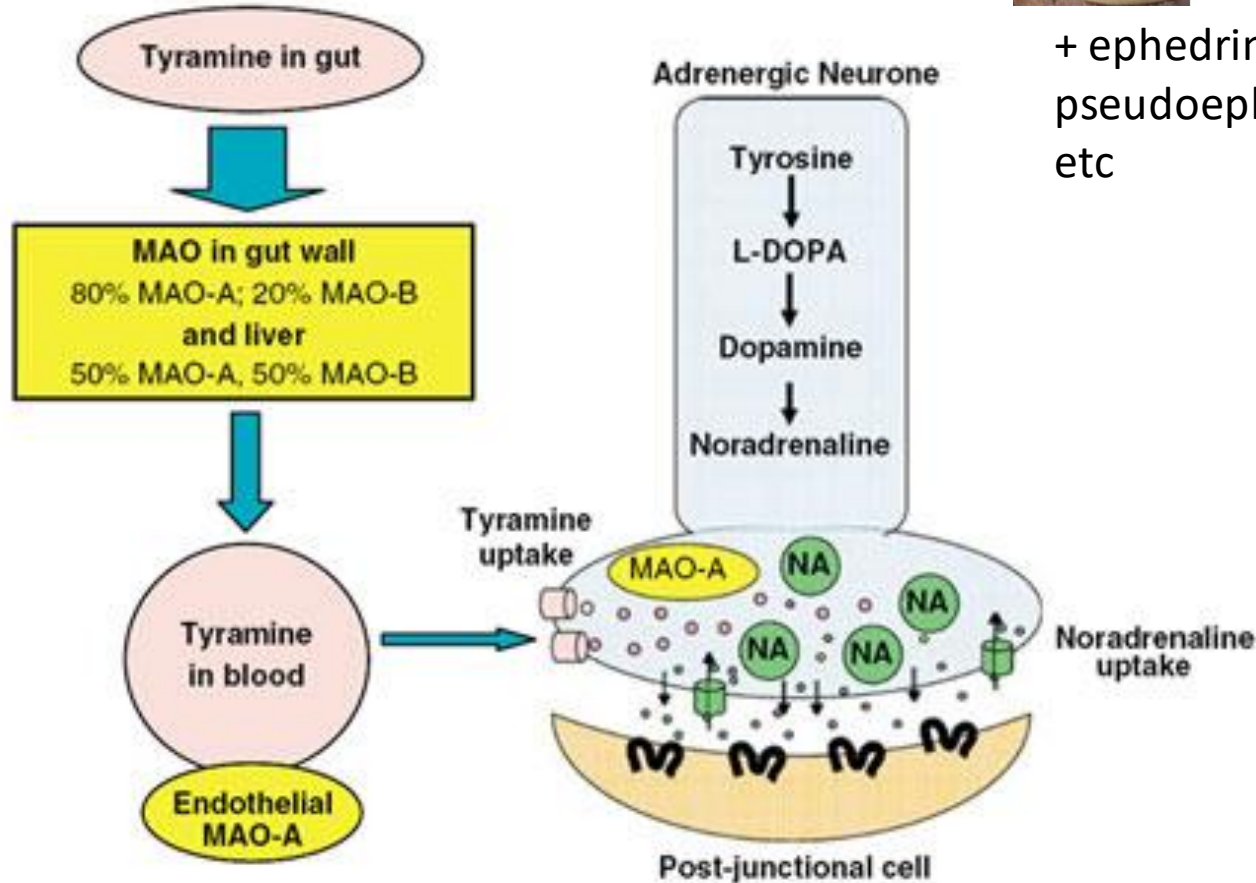
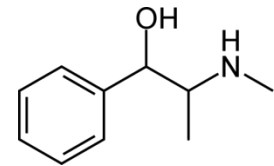
.....όμως είναι ηπατοτοξικά και μειώνουν τον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό της tyramine → κίνδυνος σοβαρής υπέρτασης



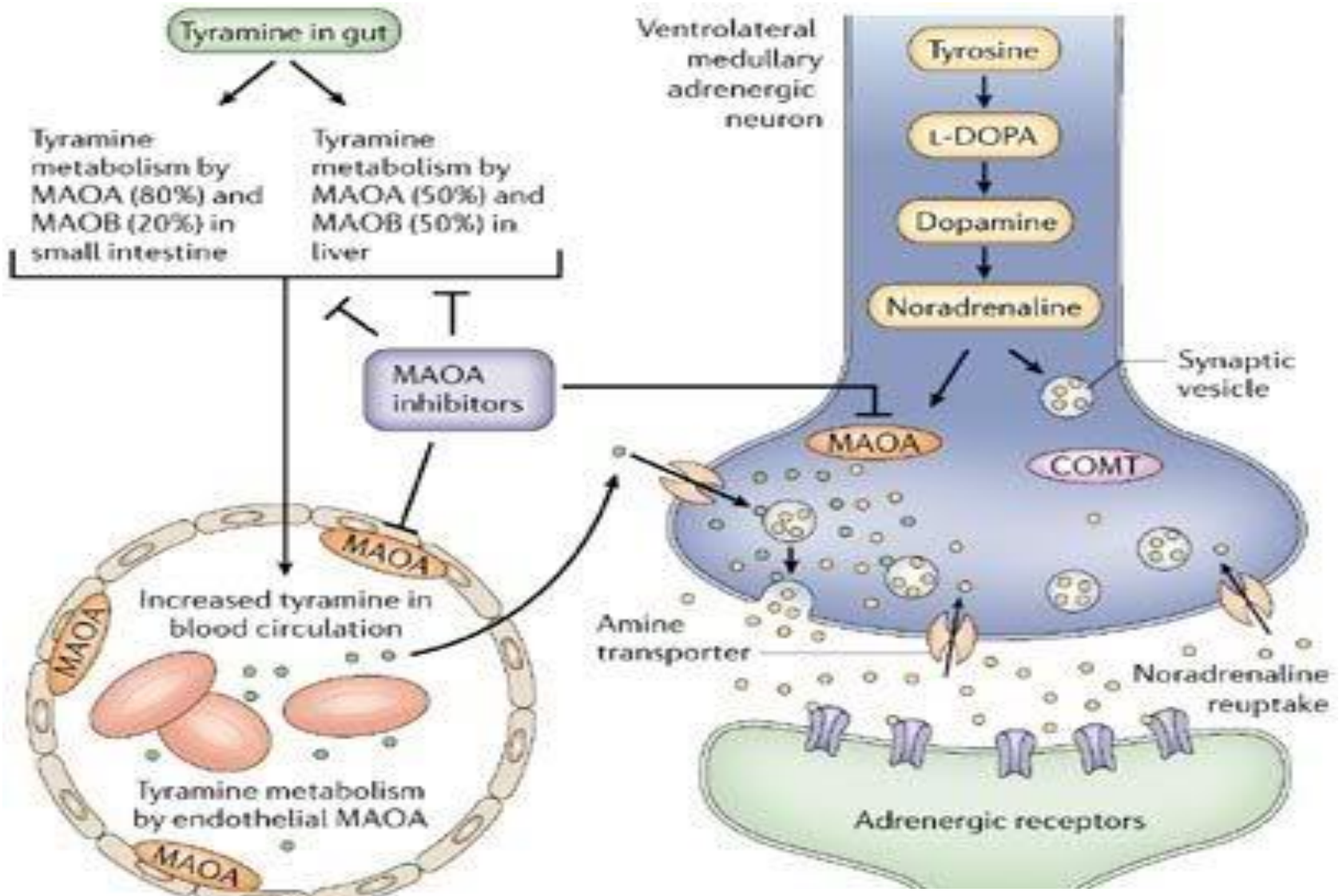
The "Cheese Reaction"



+ ephedrine
pseudoephedrine
etc



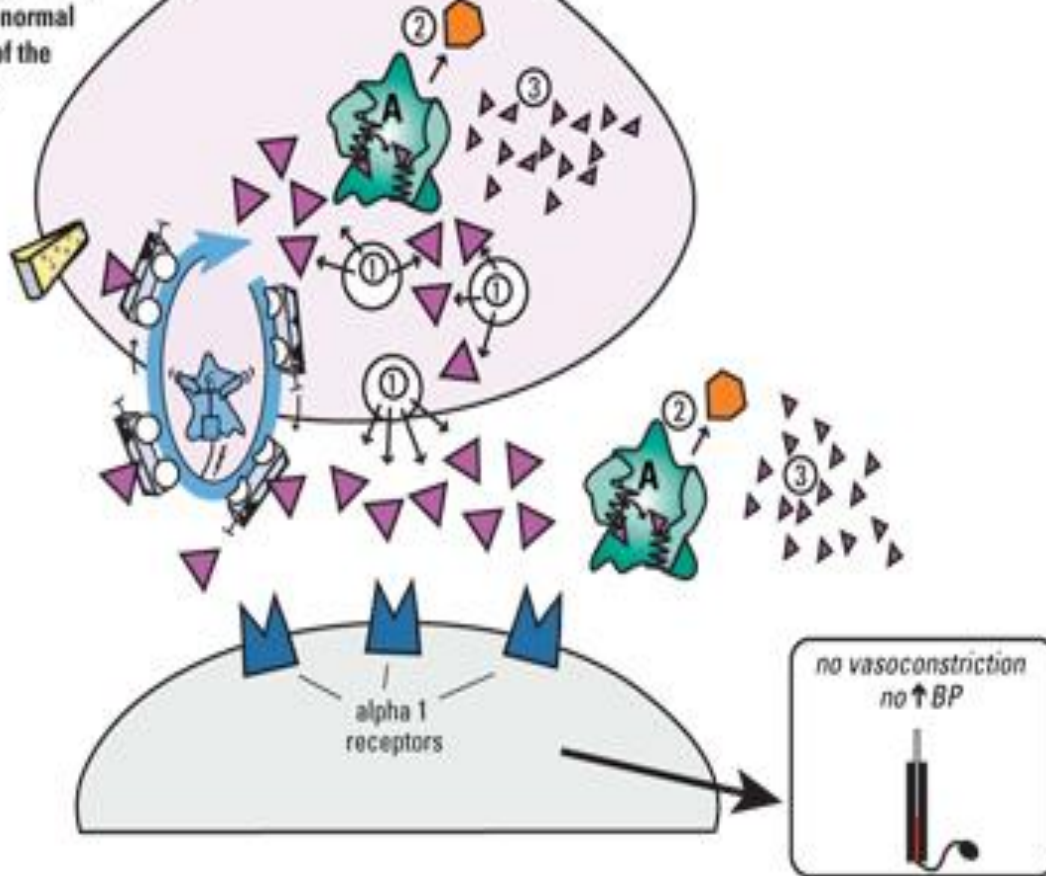
- Η πρόσληψη τυραμίνης από τον αδρενεργικό νευρώνα πυροδοτεί την απελευθέρωση NE => συμπαθομιμητική δράση
- Η μη αντιστρεπτή αναστολή της MAO A => αύξηση [NE] => υπέρταση



- Η σεροτονίνη μεταβολίζεται ειδικώς από την MAO-A
- Η τυραμίνη μεταβολίζεται κυρίως, αλλά όχι ειδικώς από την MAO-A

Αντιστρεπτοί αναστολείς της MAO

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).

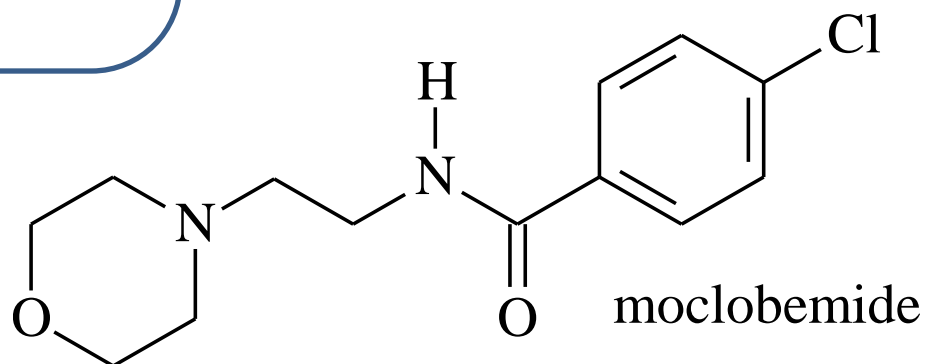
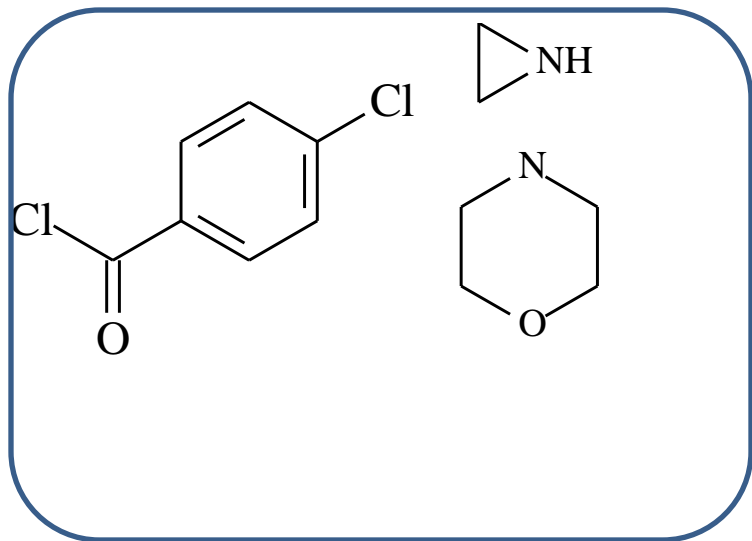


RIMA: Αντιστρεπτοί αναστολείς της MAO-A

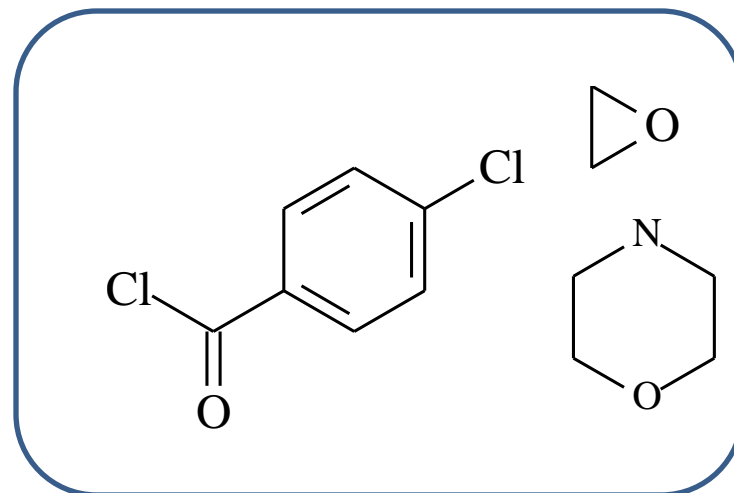
Θεραπεία δεύτερης γραμμής + ειδικών ενδείξεων: βουλιμία, μετατραυματικές φοβίες, άτυπη κατάθλιψη, ημικρανία

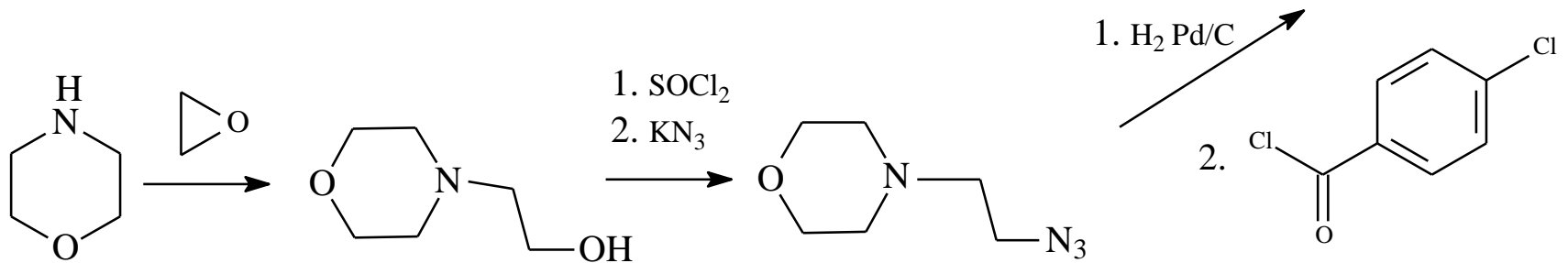
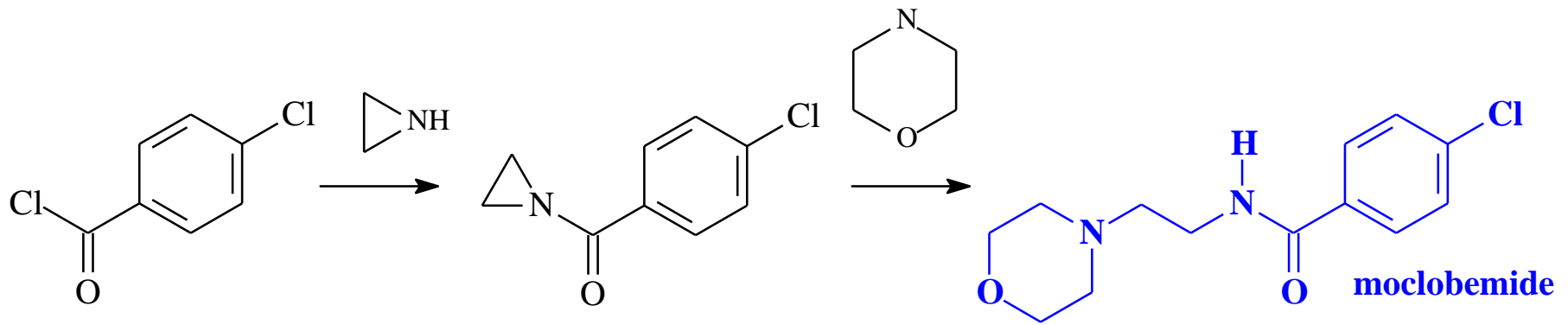
Χορηγούνται χωρίς διατροφικούς περιορισμούς επειδή σχηματίζουν με το ένζυμο ασταθή σύμπλοκα

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



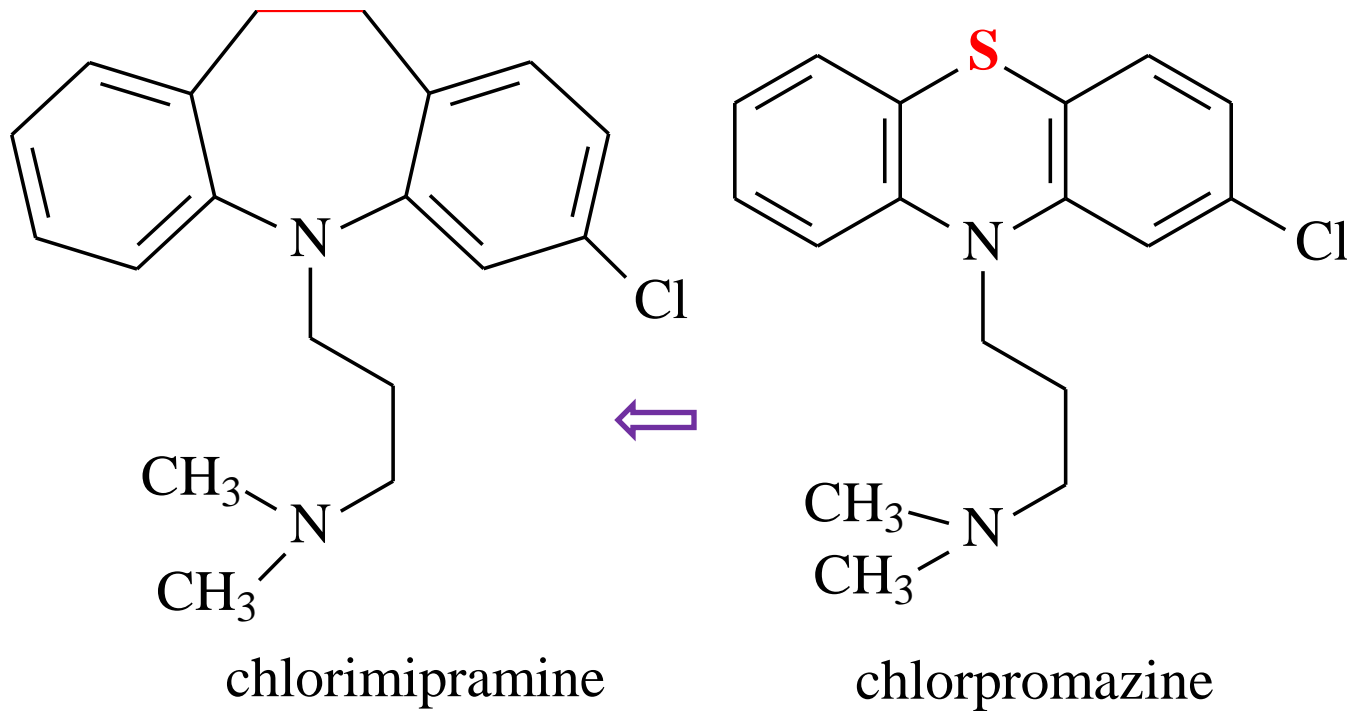
4-χλωρο-N-(2-μορφολινοαιθυλο)βενζαμίδιο



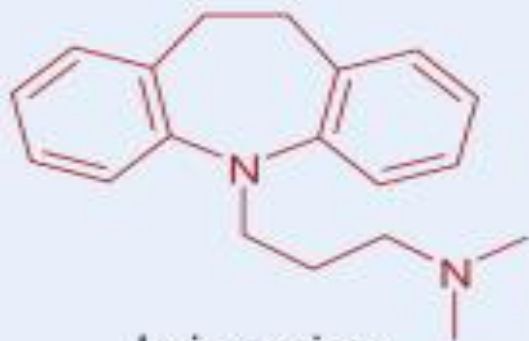


Με την αναστολή της MAO A αυξάνονται τα επίπεδα και των τριών νευροδιαβιβαστών: σεροτονίνης, νοραδρεναλίνης, ντοπαμίνης

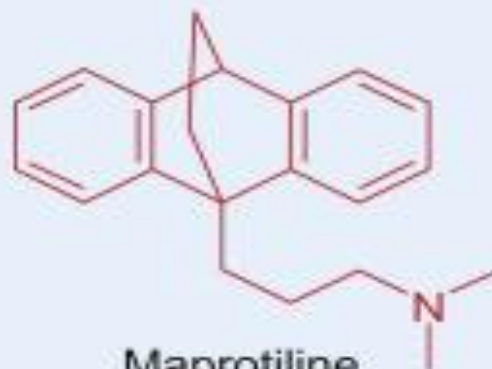
Το moclobemide έχει λιγότερες επιπτώσεις από τα SSRIs στη σεξουαλική συμπεριφορά.



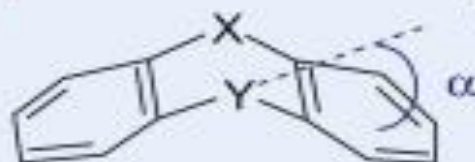
ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ: προήλθαν από τροποποίηση των αντιισταμινικών + αντιψυχωσικών φαρμάκων



Imipramine



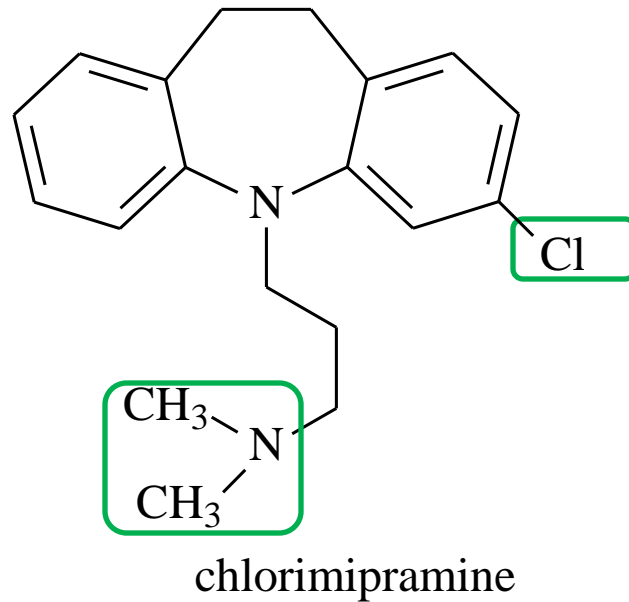
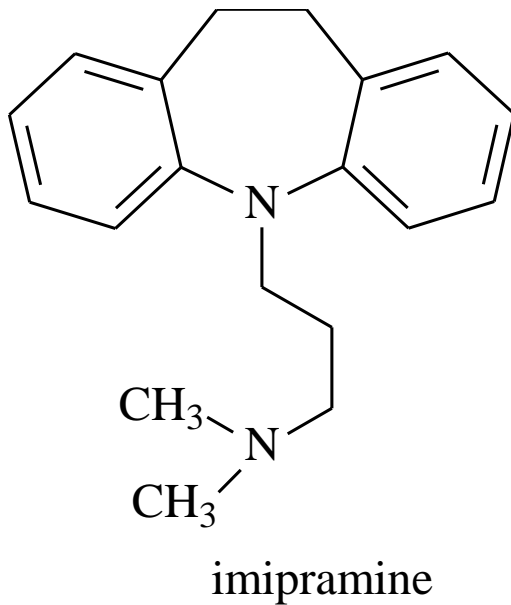
Maprotiline



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

Neuroleptics $\alpha = 25^\circ$

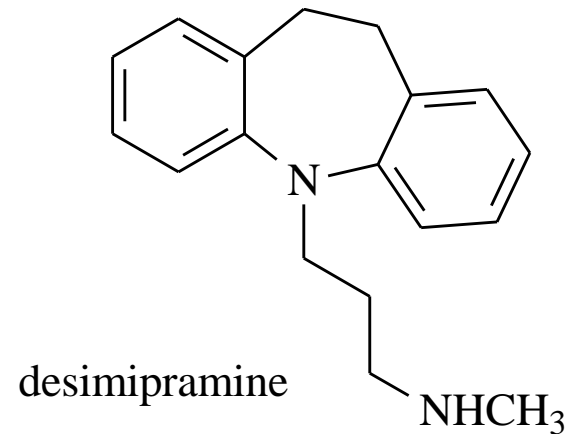
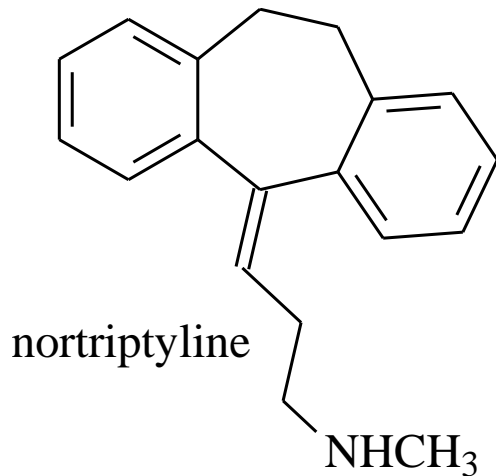
Αλλαγή της διέδρης γωνίας και της διευθέτησης των δύο βενζολικών πυρήνων.



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 τριτοταγείς αμίνες αναστέλλουν την επαναπρόσληψη 5-HT => βελτίωση διάθεσης. Ενίσχυση αυτής της δράσης επιτυγχάνεται από:

- την ευκαμψία του κεντρικού επταμελούς δακτυλίου
- την 3-υποκατάσταση με αλογόνο ή νιτρίλιο



Οι δευτεροταγείς αμίνες αναστέλλουν κυρίως την επαναπρόσληψη NE (=ενίσχυση εκγρήγορσης) στους αδρενεργικούς νευρώνες

=> διεγερτική δράση => **κίνδυνος αυτοκτονίας**

Επειδή οι τριτοταγείς αμίνες υφίστανται μεταβολική απαλκυλίωση, ο κύριος μεταβολίτης τους, είναι η αντίστοιχη δευτεροταγής αμίνη (desimipramine, nortriptilline).

=> η φαρμακολογική δράση τους είναι μικτή

Η ανακάλυψη του **imipramine** οδήγησε στην ανάπτυξη των λοιπών **τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών**, που χρησιμοποιήθηκαν ευρέως μέχρι το 1980. Η σύνδεση τους σε ποικιλία υποδοχέων **off-target φαρμακολογική δράση** => μείωση του θεραπευτικού εύρους και εμφάνιση παρενεργειών, που εμφανίζονται συχνότερα και εντονότερα στη περίπτωση των τριτοταγών αμινών.

- Δράση τύπου κινιδίνης στη καρδιακή αγωγιμότητα. (Δεν χορηγούνται σε στεφανιαίους ασθενείς.)
- Ξηροστομία, εφίδρωση, μυδρίαση, τρόμος, δυσουρία.
- Ναυτία, διάρροια, σεξουαλική δυσλειτουργία.
- Καταστολή, σύγχυση, άγχος, αϋπνία (κατά την διακοπή, λιγότερο σοβαρή από τα SSRIs)-σπασμοί, από ενίσχυση της αγωγιμότητας των διαύλων νατρίου

Χορηγούνται επίσης σε ινομυαλγία, νευροπαθή πόνο και στη διαβητική νευροπάθεια (δράση στους διαύλους Na⁺).

Αποτελεσματικότερα στην μείζονα κατάθλιψη - ευκολότερα στην διακοπή της θεραπείας.

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά - φάρμακα πρώτης γενιάς, χαρακτηρίζονται από υψηλή αποτελεσματικότητα, ειδικά έναντι μείζονος κατάθλιψης. Λόγω της σοβαρότητας των παρενεργειών τους (από off-target φαρμακολογική δράση) **συνταγογραφούνται περιορισμένα και μόνο έναντι σοβαρής / επανεμφανιζόμενης κατάθλιψης**. Σε πολλές περιπτώσεις η ταυτόχρονη αναστολή επαναπρόσληψης NE και 5-HT καταλήγει σε βελτιωμένο θεραπευτικό αποτέλεσμα, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη N που δεν είναι τρικυκλικά παράγωγα

Τα πιο εξειδικευμένα SSRIs, SNRIs και NSRIs ανήκουν στη δεύτερη γενιά και είναι τα πλέον συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα πρώτης επιλογής. Χαρακτηρίζονται από σαφώς βελτιωμένη **ασφάλεια χορήγησης** (έλλειψη παρενεργειών από το καρδιαγγειακό σύστημα) και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (όχι όμως σε όλες τις μορφές κατάθλιψης). Ορισμένα αυξάνουν την αυτοκτονική διάθεση, κυρίως σε παιδιά.

Τα φάρμακα τρίτης γενιάς είναι πολυλειτουργικά (multimodal antidepressants) Επιχειρείται **ενίσχυση της αποτελεσματικότητας και μείωση των παρενεργειών** των φαρμάκων δεύτερης γενιάς, με συνδυασμούς δράσης (επιπλέον της κλασσικής αναστολής επαναπρόσληψης 2-HT και NE), όπως:

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

Συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των συνταγογραφούμενων SSRIs – σύγκριση με τα τρικυκλικά

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

Υπερέχουν των τρικυκλικών, ως προς μικρότερη πιθανότητα για:

- Καρδιοτοξικότητα
- Διαταραχές όρασης
- Διαταραχές της όρεξης – αύξηση βάρους
- πονοκέφαλο
- Ναυτία
- Ζάλη
- Οίδημα
- κινήσεις παρκινσονικού τύπου (γκριμάτσες) – (πολύ σπάνια)

Κατάλληλα κυρίως για τους πιο ηλικιωμένους ασθενείς



SSRI-induced sexual dysfunction



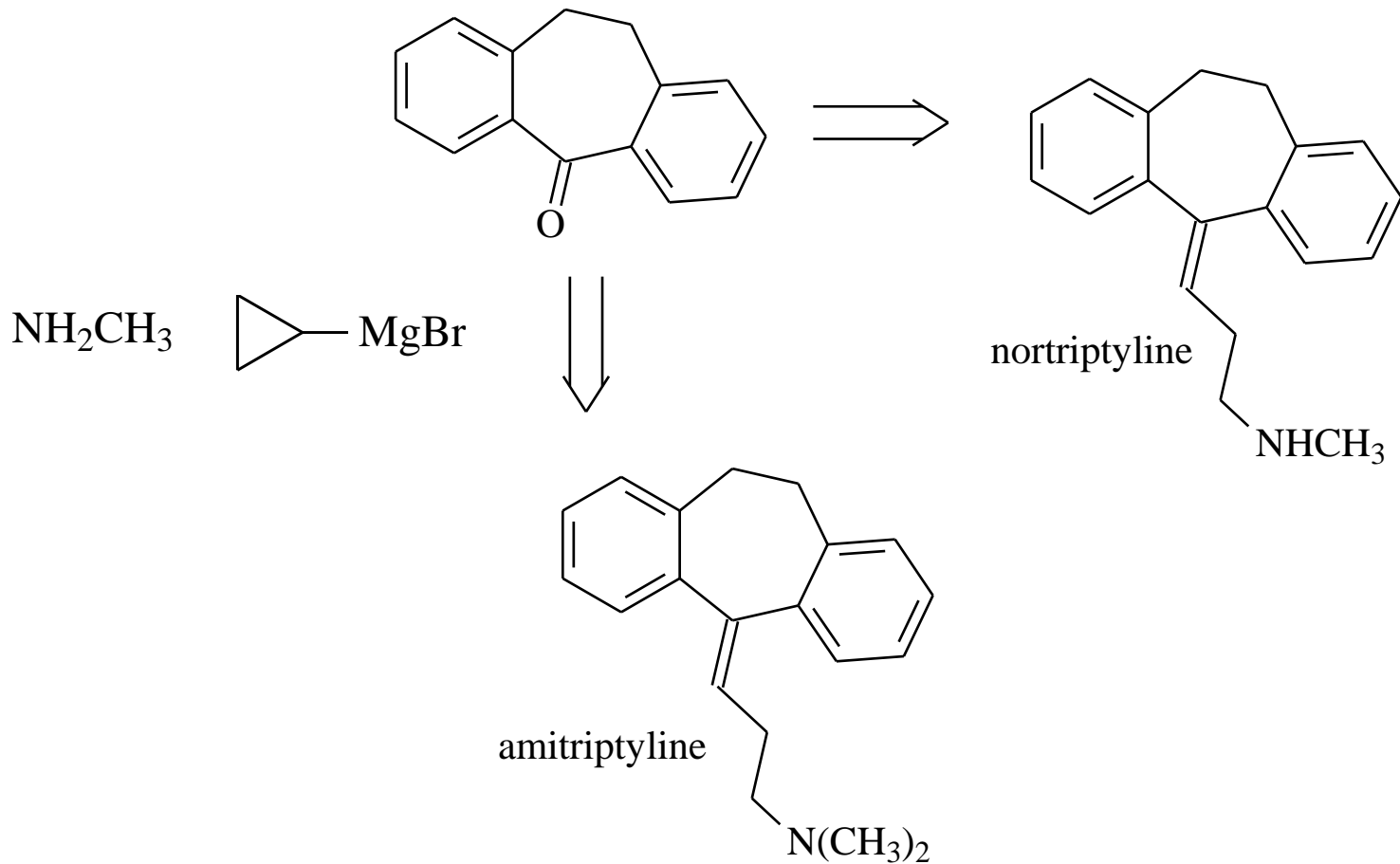
Η τρέχουσα αντικαταθλιπτική θεραπεία παρουσιάζει μέτρια αποτελεσματικότητα.

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

Weight gain



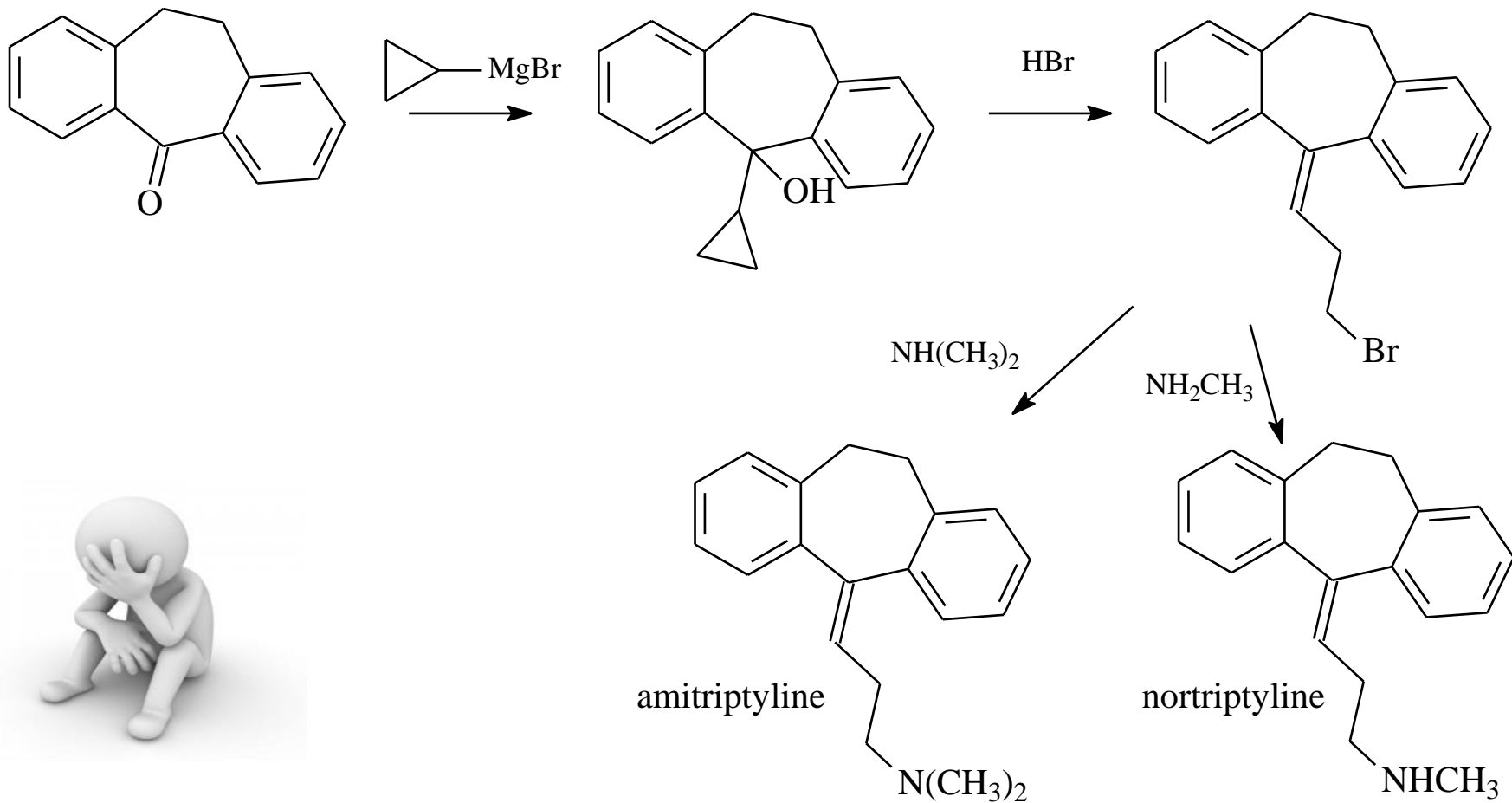
Διερευνάται ο ρόλος άλλων συστημάτων (GABAεργικού, χολινεργικού) στη παθογένεση της νόσου για την ανάπτυξη φαρμάκων διαφορετικής κατηγορίας



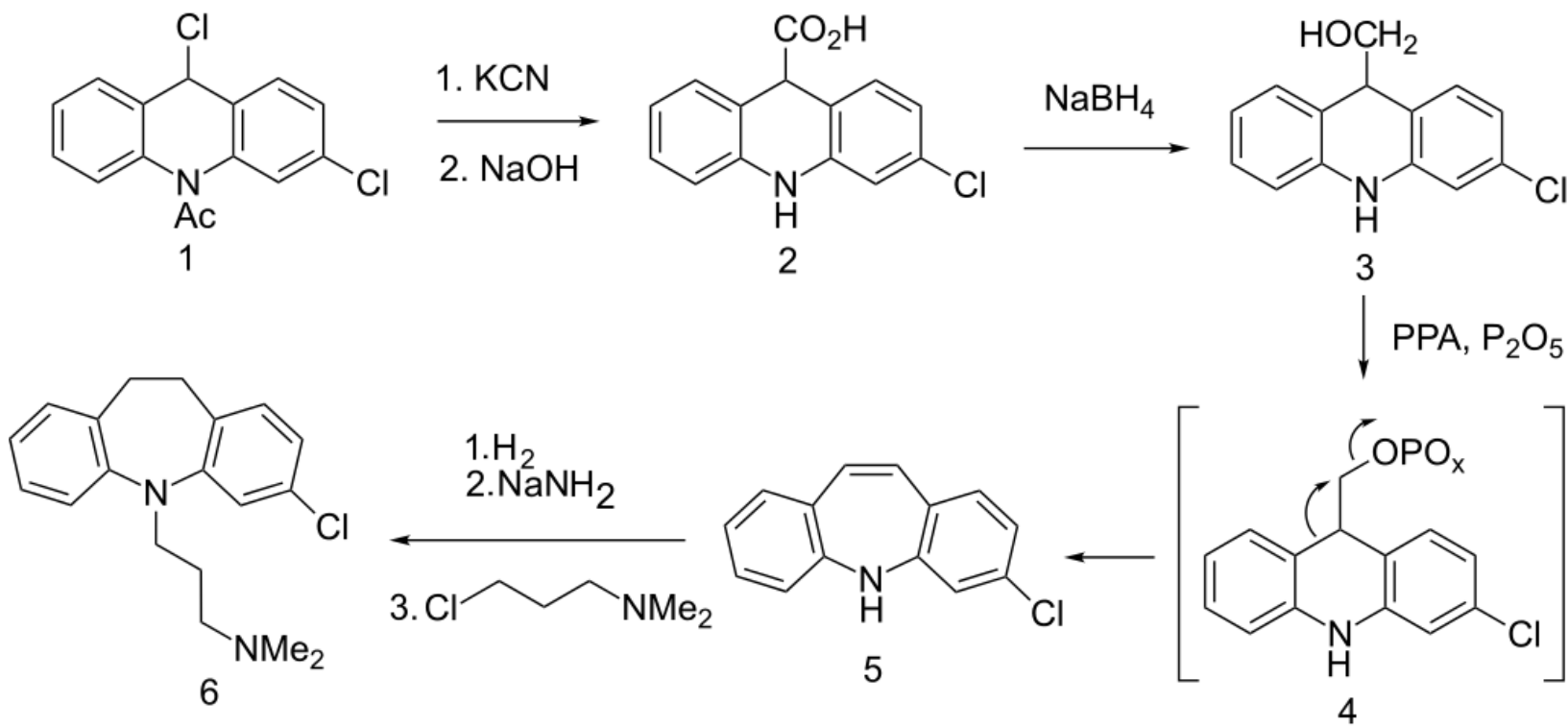
ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ NSRIs

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

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



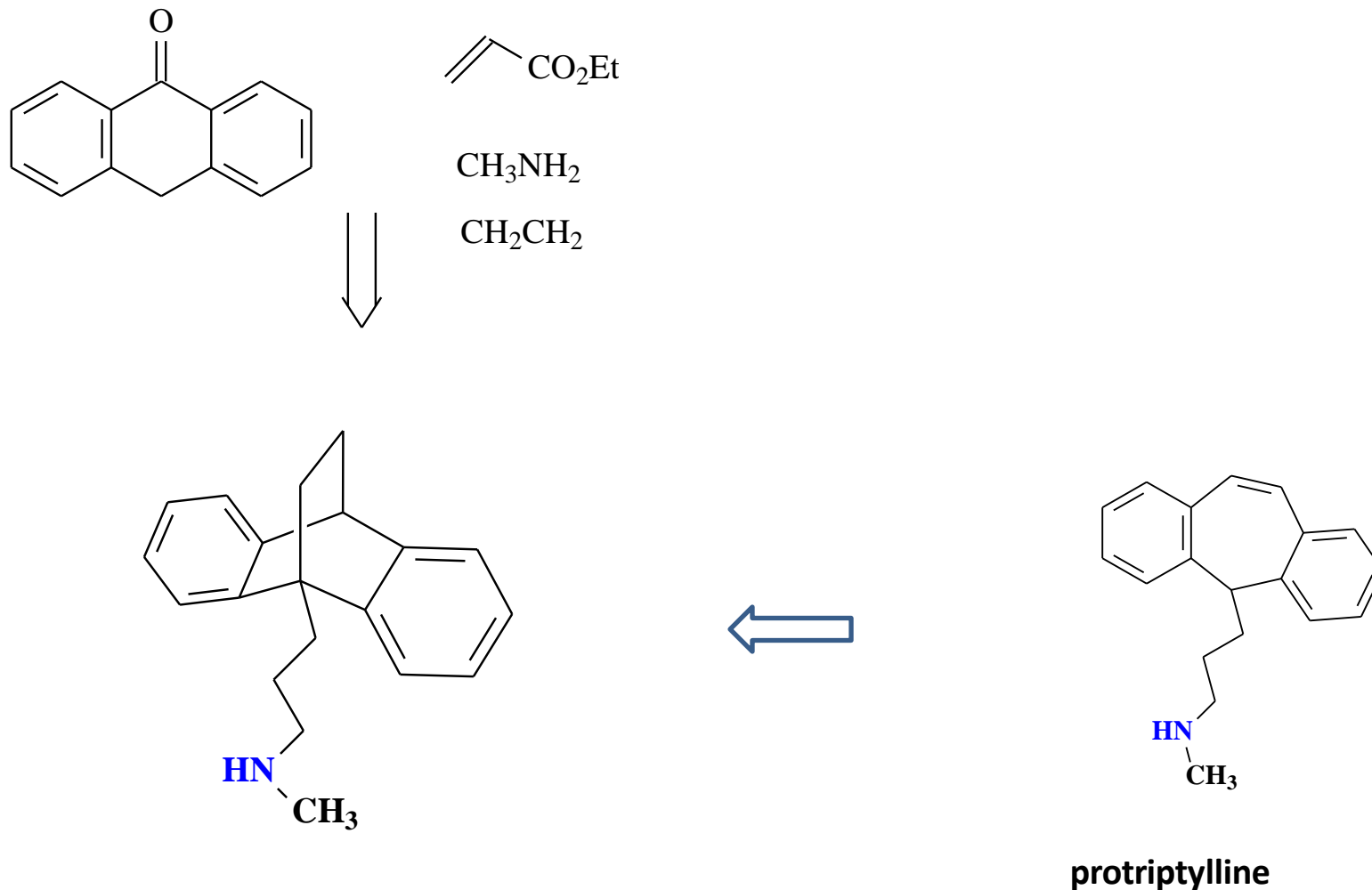
Παρουσία τριτοταγούς (ή δευτεροταγούς αμινομάδας) στην αλειφατική αλυσίδα που αποτελείται από 3 άνθρακες. Η παρουσία διακλάδωσης μειώνει σημαντικά τη συγγένεια με τους μεταφορείς. Το τρικυκλικό σύστημα προσδίδει λιποφιλία και αναγνωρίζεται από τους δύο μεταφορείς, όχι όμως από τον DAT. Η υποκατάσταση του δακτυλίου με αλογόνο μπορεί να προσδώσει εκλεκτικότητα (chloromipramine).



Clorimipramine: το πιο ισχυρό αντικαταθλιπτικό, SSRI → NSRI

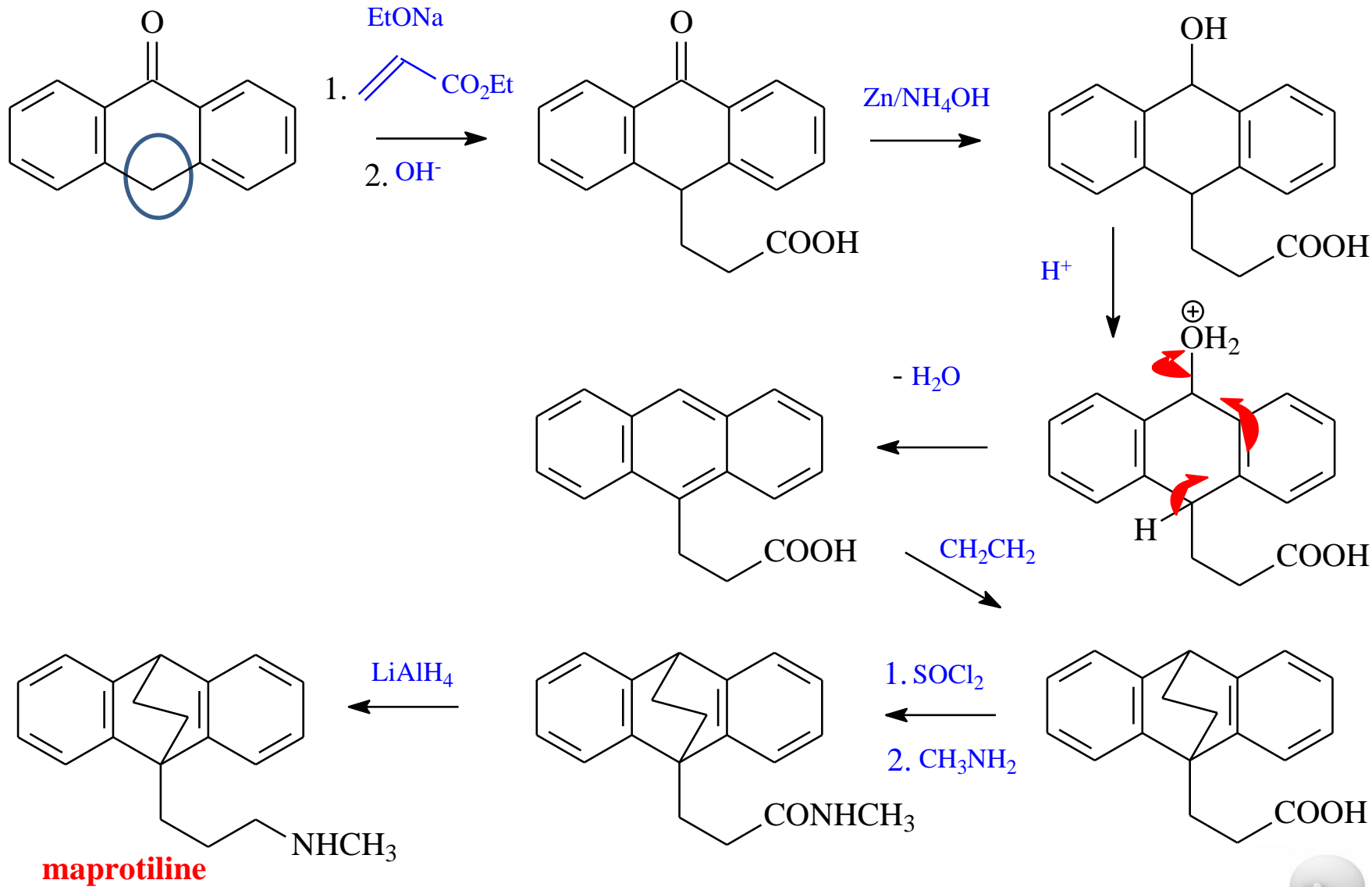
norchlorimipramine: αναστολή επαναπρόσληψης NE + 5-HT

Υδροχλωρικό άλας της 3-χλωρο-5-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-10,11-διυδρο-5H-διβενζ[*b,f*]αζεπίνης

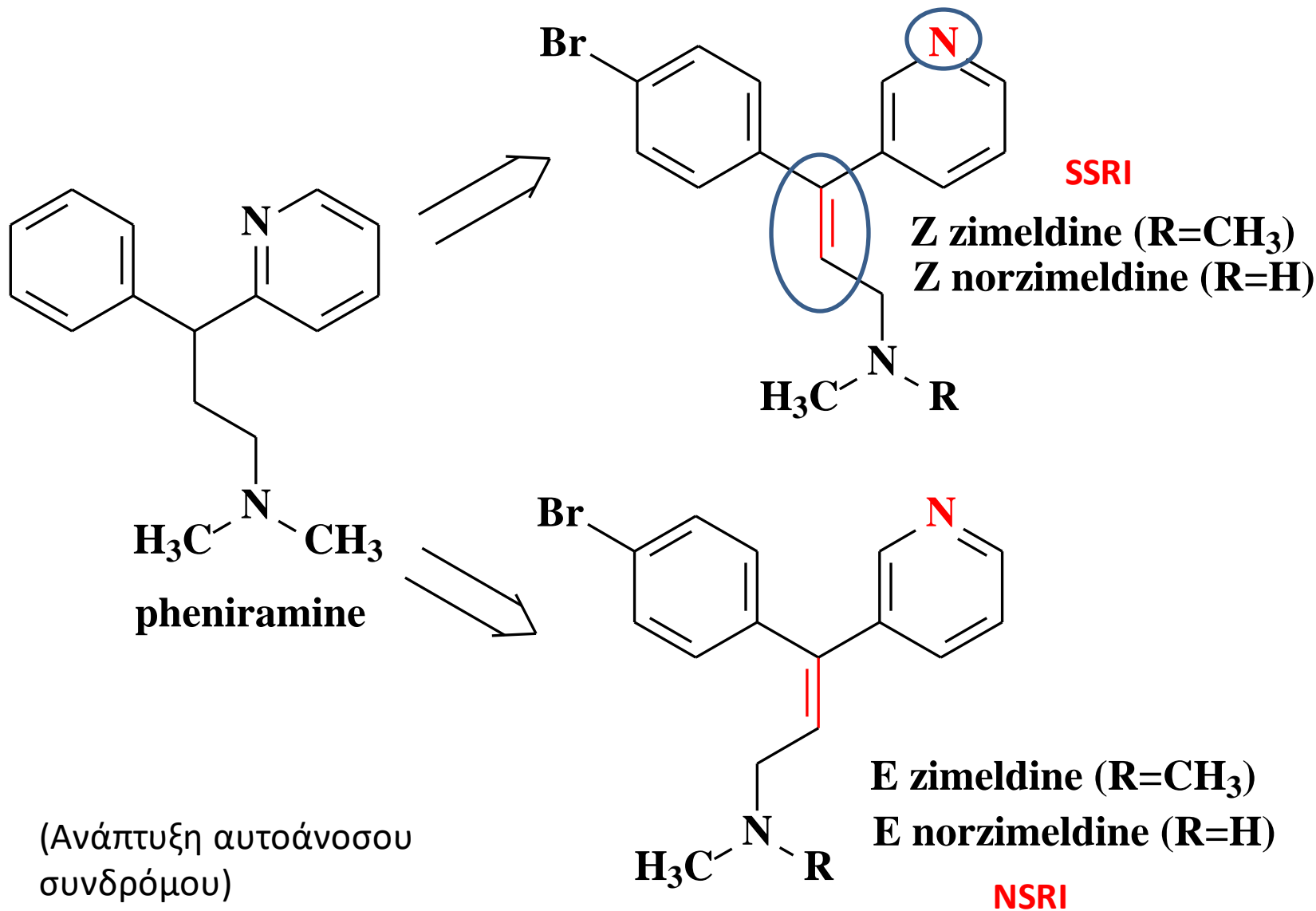


Maprotiline: *N*-μεθυλο-9,10-αιθανοανθρακενο-9(10*H*)-προπαναμίνη

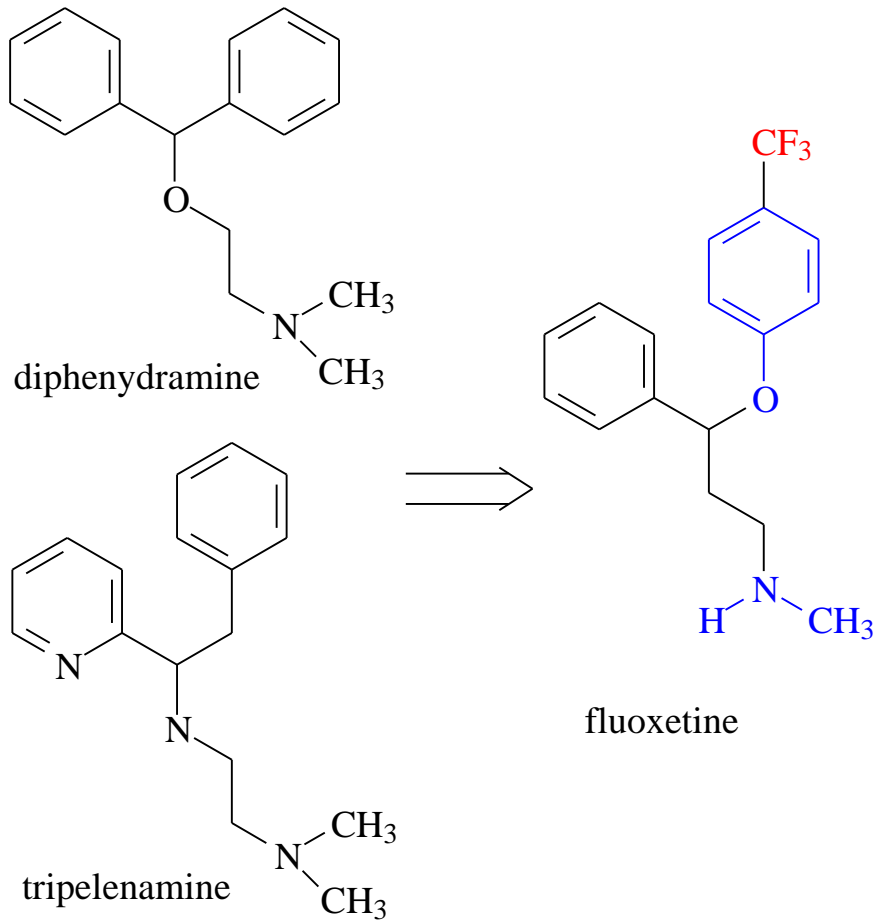
Το τετρακυκλικό αντικαταθλιπτικό. Η αιθυλενική γέφυρα σταθεροποιεί τη διαμόρφωση που αναστέλλει τον NET.



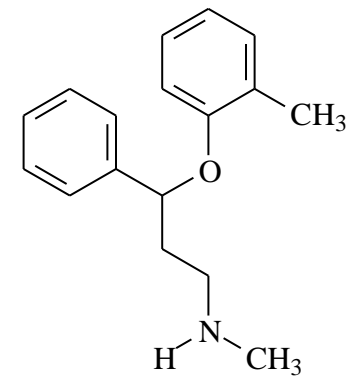
Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΩΝ: Το λιπόφιλο τρικυκλικό σύστημα δεν είναι απαραίτητο για την επαναπρόσληψη της 5-HT!!



Μη τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά: πιο επιτυχής στόχευση των μεταφορέων

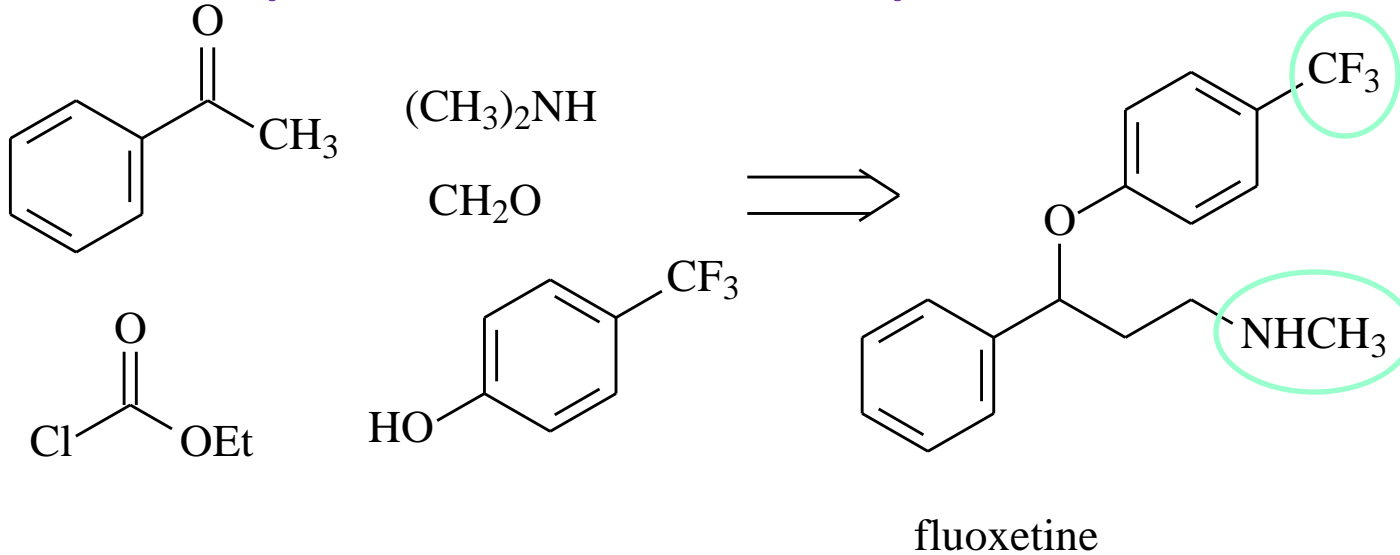


- Η μετακίνηση της αιθερικής ομάδας κατήργησε την αντισταμινική δράση
- Η εισαγωγή υποκαταστάτη ενίσχυσε τη δράση επί των μεταφορέων και την εκλεκτικότητα (4-CF₃-: fluoxetine, SSRI) – (2-CH₃- : atomoxetine, SNRI)



atomoxetine

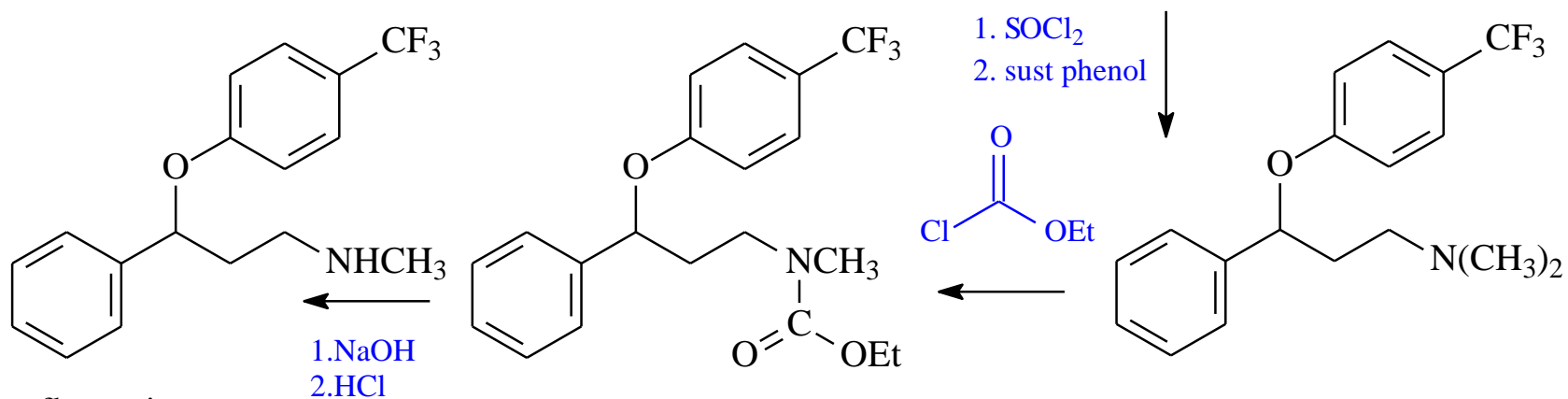
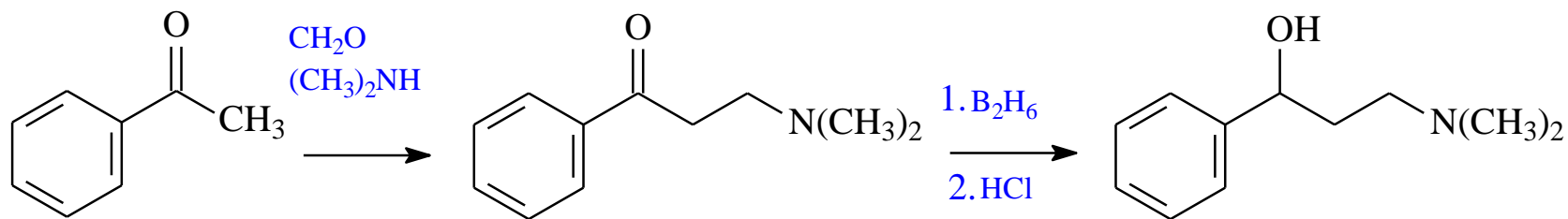
SSRIs: εκλεκτική αναστολή του SERT
Φαινυλακυλαμίνες και ανάλογα μόρια
fluoxetine, paroxetine, sertraline, citalopram



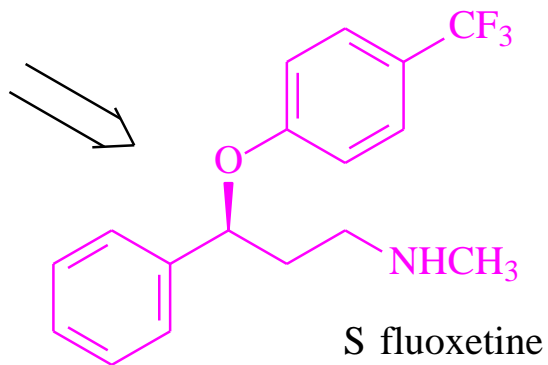
Fluoxetine

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

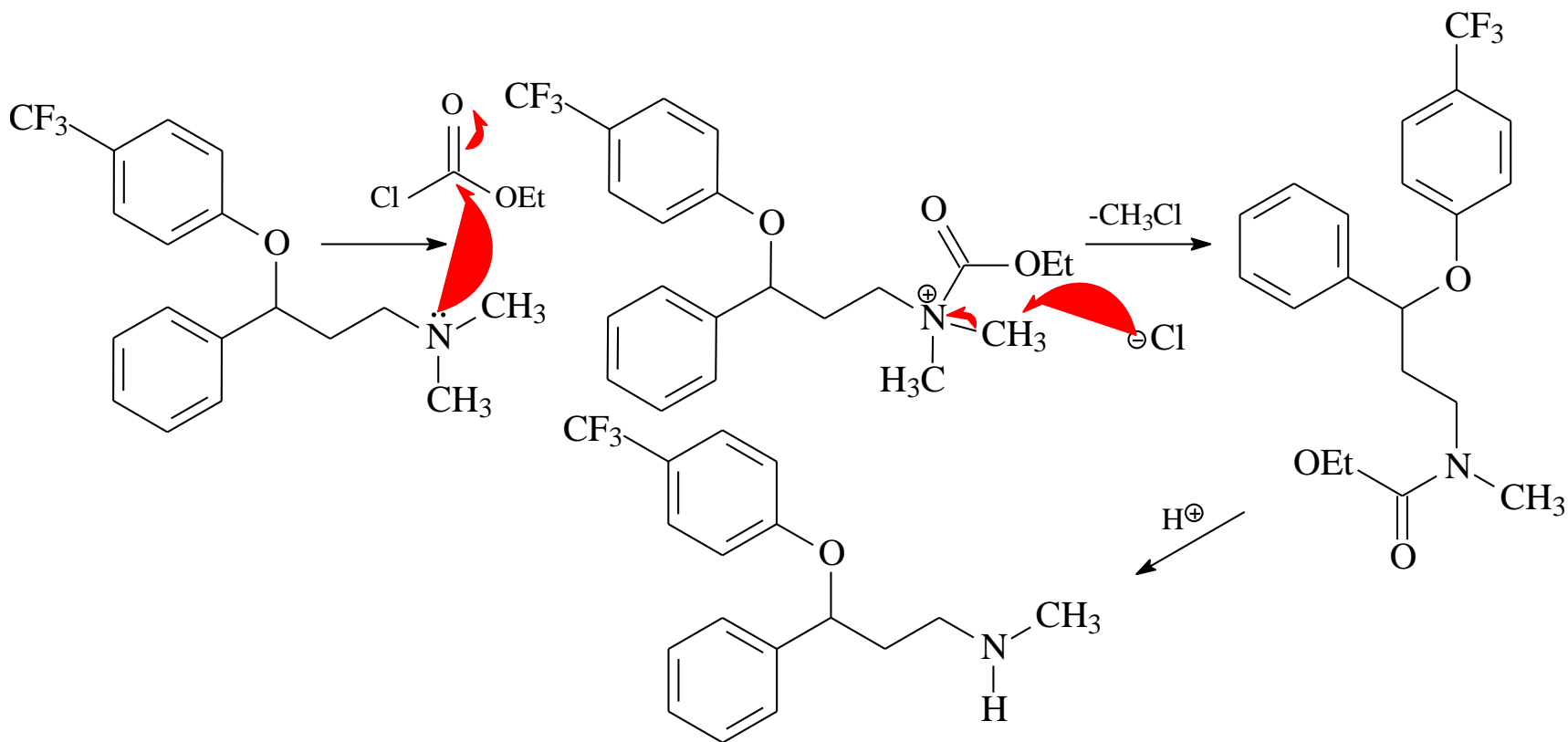
Δευτεροταγής αμίνη – διαφορά από τα τρικυκλικά



fluoxetine

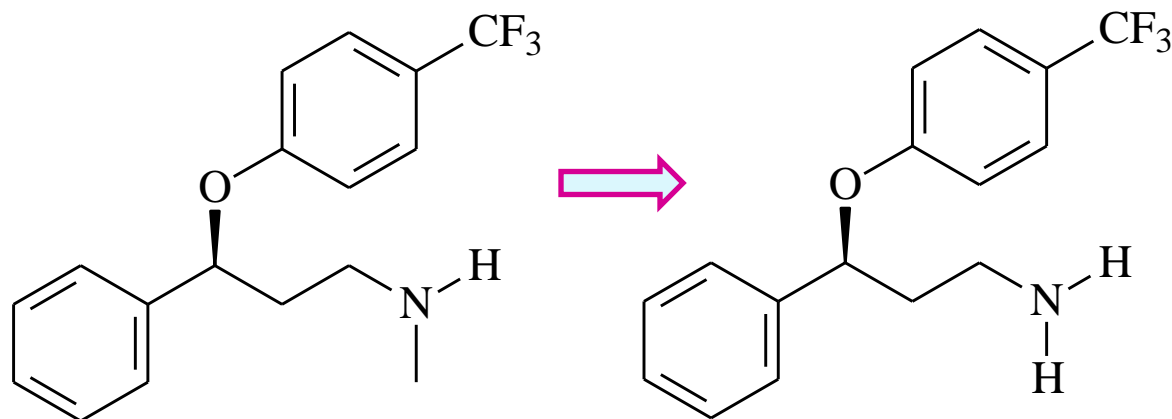


S fluoxetine



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

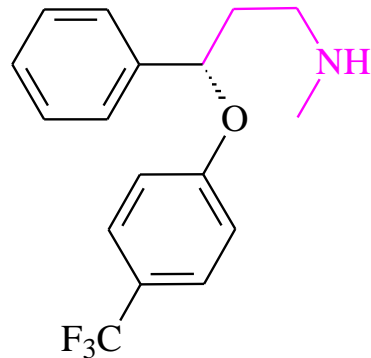
S-fluoxetine



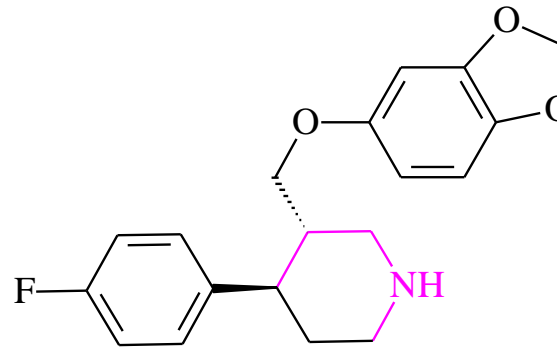
➤ Η **S-fluoxetine** συνδέεται ισχυρά και πολύ εκλεκτικά στον μεταφορέα SERT. Η R-fluoxetine συνδέεται ισχυρότερα, αλλά με χαμηλότερη εκλεκτικότητα). Το S-ισομερές της **norfluoxetine** είναι καθαρά δραστικότερο του R-.

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

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



S-fluoxetine



(3S, 4R)-paroxetine

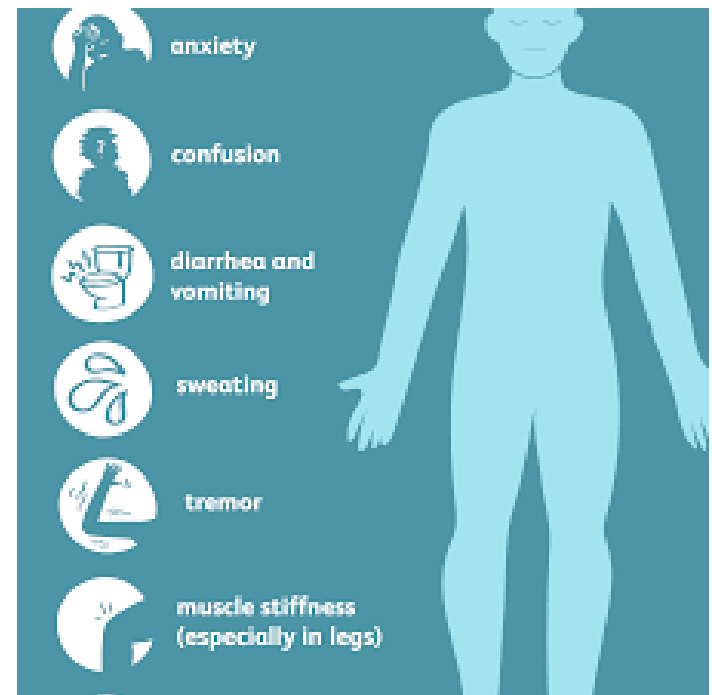
Το **paroxetine** είναι (άκαμπτο) δομικό ανάλογο της **S-fluoxetine**

Η 4-υποκατάσταση με ηλεκτραρνητική ομάδα (CF₃ στο fluoxetine και στο fluvoxamine, το 4-F στο paroxetine, ή το 3,4-διχλωρο- στο sertraline) είναι απαραίτητα για ισχυρή σύνδεση και εκλεκτικότητα για τον SERT.

Ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνουν ναυτία, διάρροια, άγχος, αυπνία, ταραχή και σεξουαλική δυσλειτουργία.

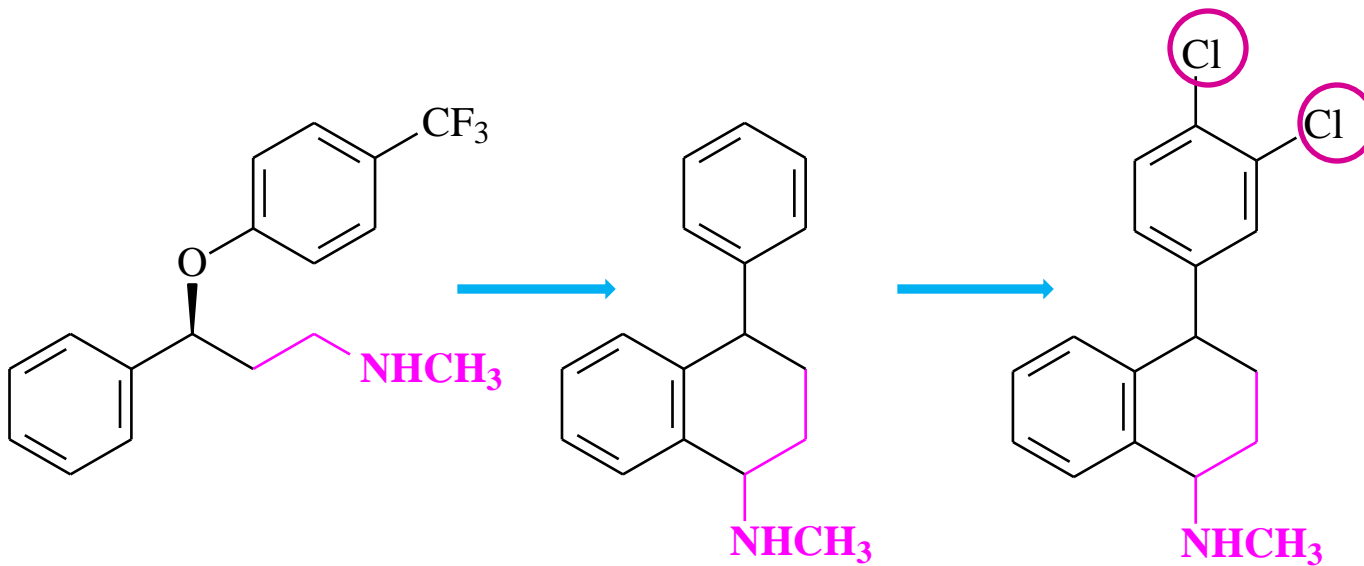
Αλληλεπιδράσεις εμφανίζονται κυρίως με φάρμακα που μεταβολίζονται από την ίδια ισομορφή κυτοχρώματος ή με φάρμακα που συνδέονται όπως αυτά ισχυρά με πρωτεΐνες του πλάσματος (βαρφαρίνη).

Κυριότερη παρενέργεια: η πιθανότητα εμφάνισης του **συνδρόμου σεροτονίνης**, που αναπτύσσεται αν χορηγηθεί και άλλος σεροτονινεργικός παράγοντας (πχ τρικυκλικό ή ΜΑΟΙ. Συμπτώματα: ταραχή+σύγχυση, διάρροια, τρόμος, σπασμοί).



Φαινυλαλκυλαμίνες: Sertraline

SSRI



Fluoxetine

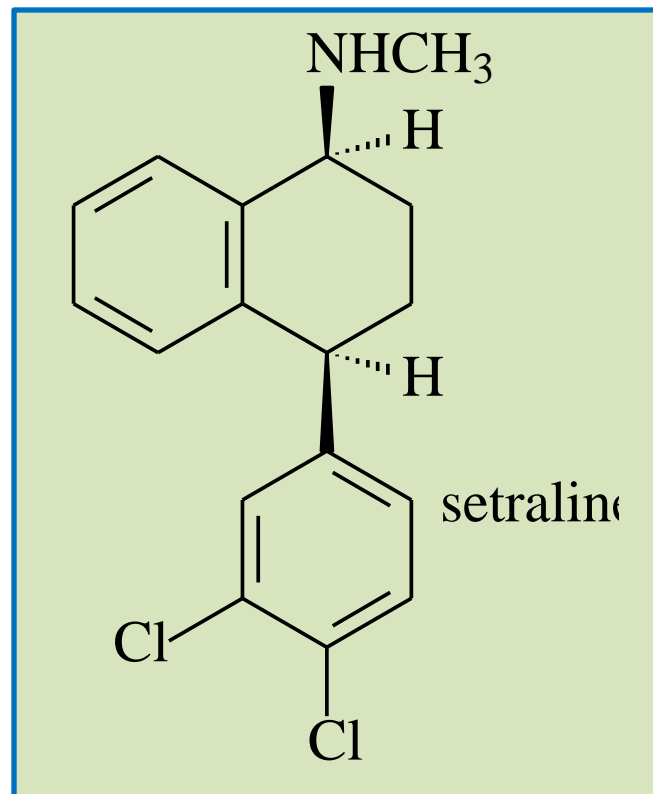
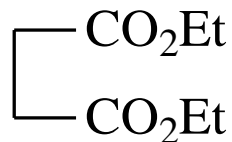
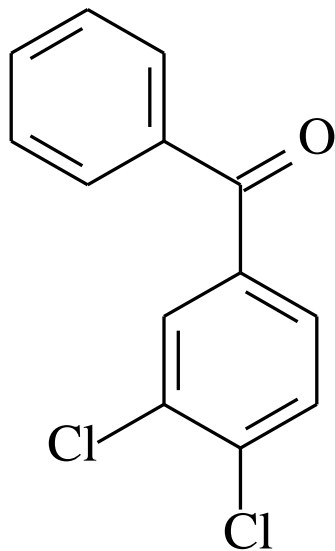
→ Tametraline (SNRI)

→ Sertraline (SSRI)

Η εισαγωγή υποκαταστατών επηρεάζει την εκλεκτική επιλογή του μεταφορέα

Στεροχημικά άκαμπτη διφαινυλοαλκυλαμίνη

Από τα συχνότερα συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα



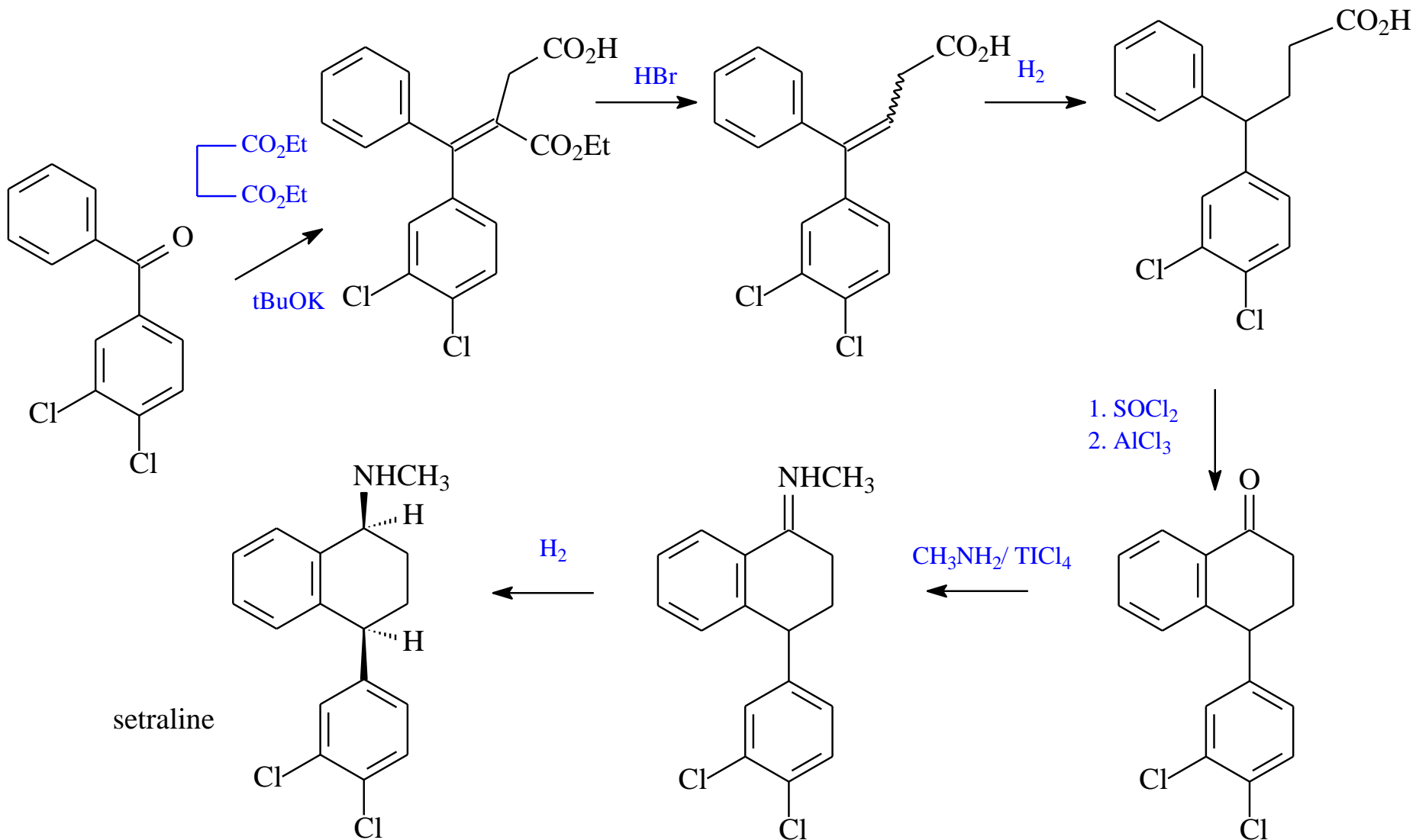
Sertraline (1*S*,4*S*)-4-(3,4-διχλωροφαινυλο)-*N*-μεθυλο-1,2,3,4-τετραϋδροναφθαλεν-1-αμίνη



Αύξηση της ακαμψίας επιφέρει αύξηση της στερεοεκλεκτικότητας - μόνο το ένα ισομερές είναι δραστικό και εξαιρετικά εκλεκτικό (δεν συνδέεται σε υποδοχείς)

Η διχλωρο-υποκατάσταση είναι απαραίτητη για την εκλεκτική αναστολή του SERT

SSRI



Διαχωρισμός *cis*- ισομερούς με κρυστάλλωση του άλατος με *D*-mandelic acid