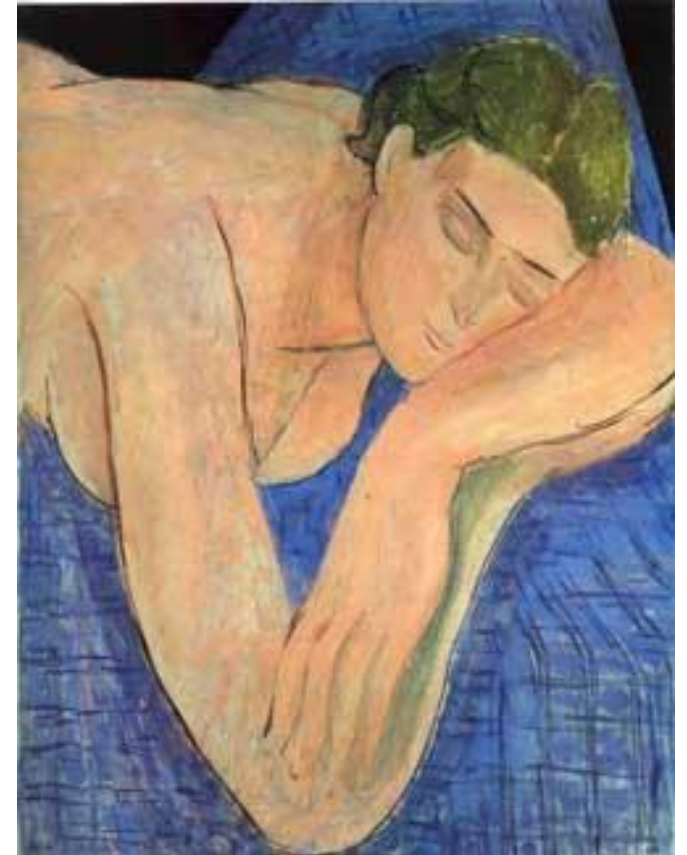
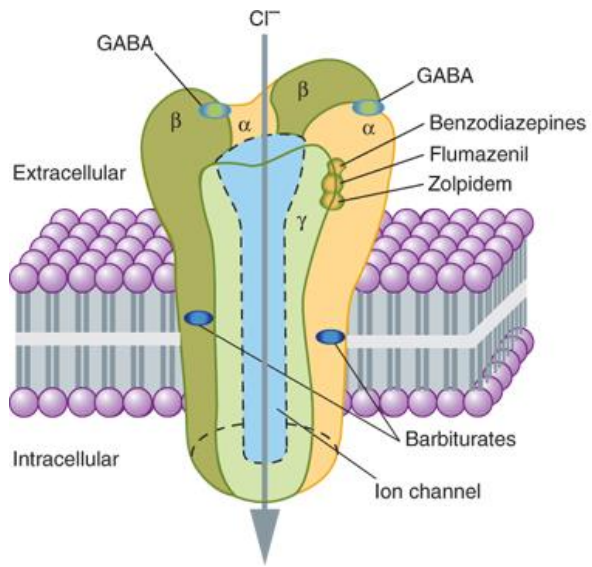
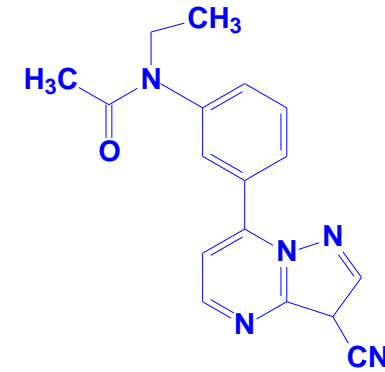
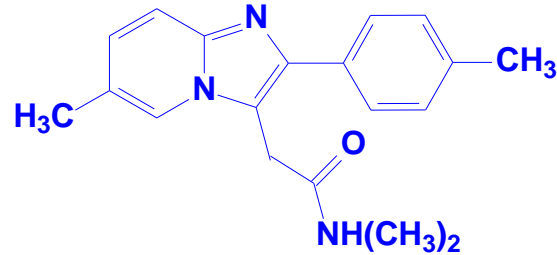
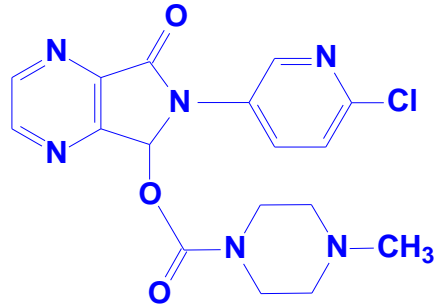
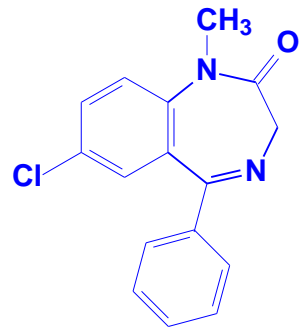


ZZZZZZZZ-drugs (Zolpidem, Zaleplon Zopiclone): εκτοπίζουν ρ/ε διαζεπάμη από τους υποδοχείς της

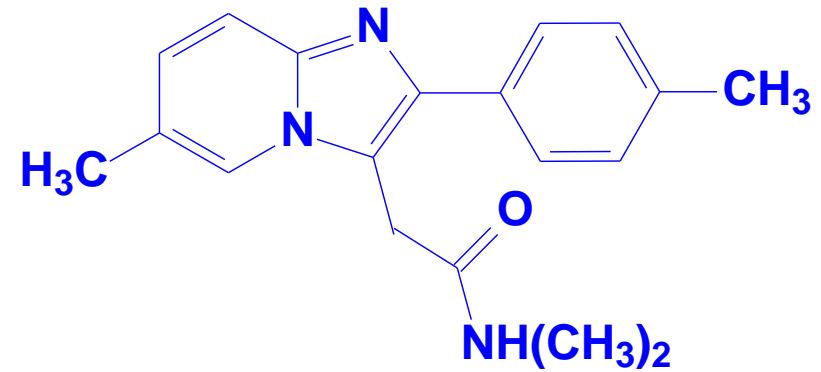
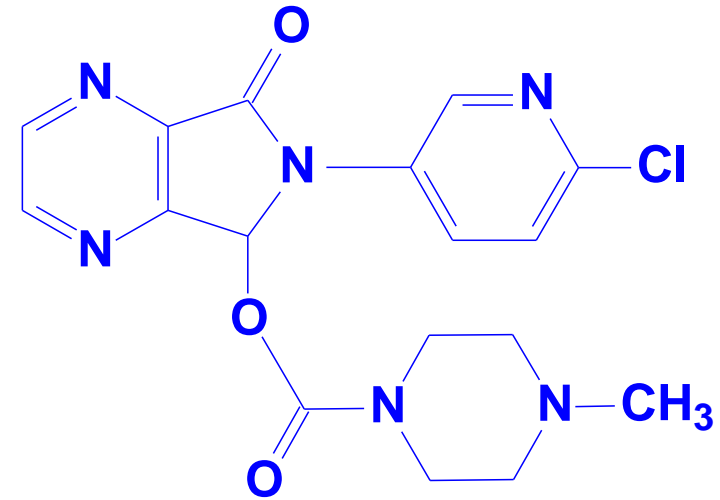
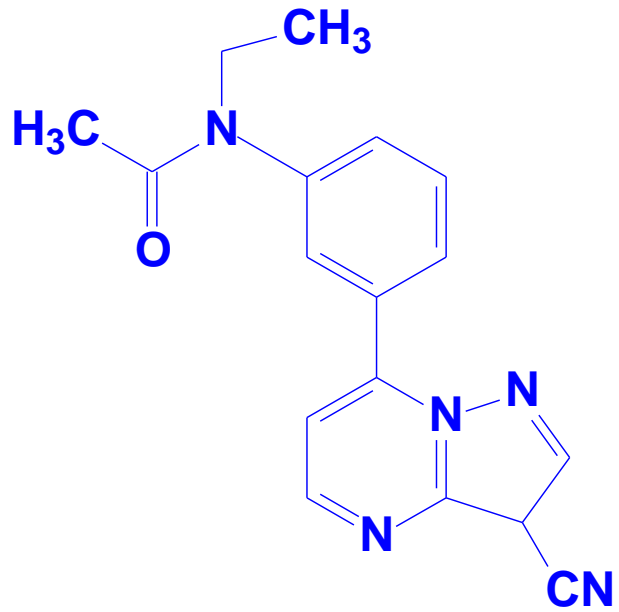
- **διαχωρισμός υπνωτικής / κατασταλτικής** επί του ΚΝΣ δράσης: αποδίδεται σε υψηλή συγγένεια για συγκεκριμένους **GABA_A υποδοχείς**. Τα δύο εξ αυτών συνδέονται σε **GABA_A υποδοχείς με α₁ υπομονάδα**
- **δεν είναι ιδιαίτερα εθιστικά**: δεν παρουσιάζουν ισχυρό rebound effect κατά τη διακοπή τους
- **μικρή διάρκεια δράσης**: μόρια λιπόφιλα, απορροφώνται ταχέως και έχουν αδρανείς μεταβολίτες. Η απορρόφηση επιβραδύνεται με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά. Επιτρέπεται η λήψη και δεύτερης δόσης φαρμάκου κατά τη διάρκεια της νύκτας.
- **αποτελεσματικά στη χρόνια αϋπνία**: δεν συσσωρεύονται σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση.





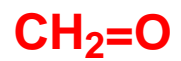
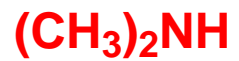
Πρόεκυψαν από σχεδιασμό που περιλαμβάνει αλλαγή της τοπολογίας του φαρμακοφόρου και structure based drug design, που βασίστηκε στη μελέτη της σύνδεσης, αλλά και της λειτουργίας των βενζοδιαζεπινών.

- Δομικά συγγενή παράγωγα είναι πιθανό να ασκούν συγγενή βιολογική δράση, επειδή μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τον ίδιο μακρομοριακό στόχο.
- Συγγενή θεωρούνται παράγωγα με παρόμοιο σχήμα και ηλεκτρονικές ιδιότητες πχ όταν μπορούν να σχηματίσουν ανάλογο δίκτυο δ.Η με γνωστό δραστικό μόριο
- Τα ευκίνητα παράγωγα μπορούν να λάβουν περισσότερες, διαφορετικού σχήματος διαμορφώσεις ελάχιστης ενέργειας, ενώ για τα πιο άκαμπτα και σχετικά επίπεδα μόρια η εύρεση ανάλογων scaffolds είναι απλούστερη

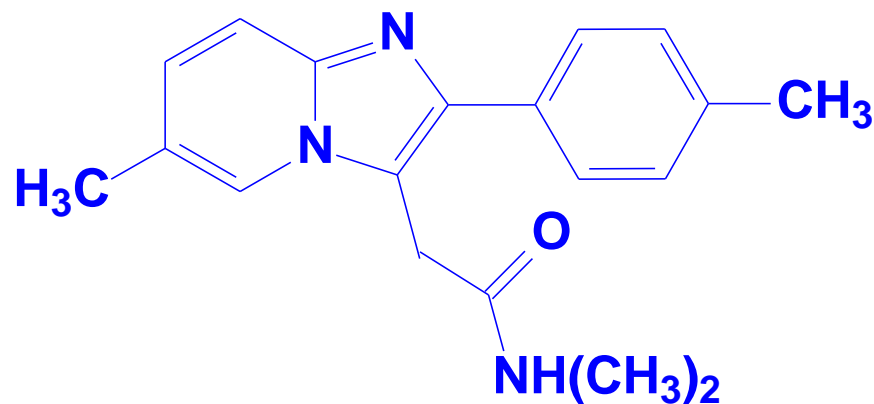
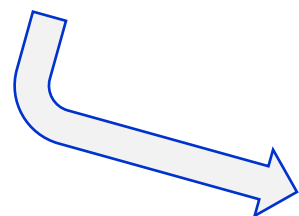
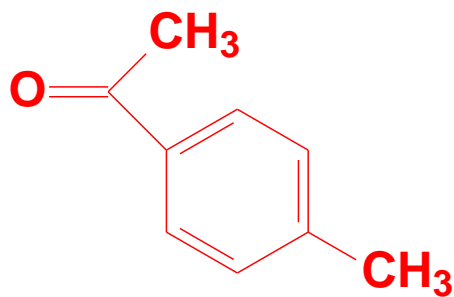
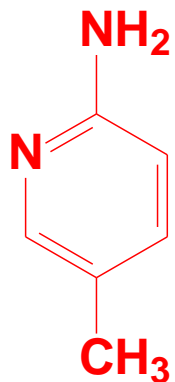


Z – drugs

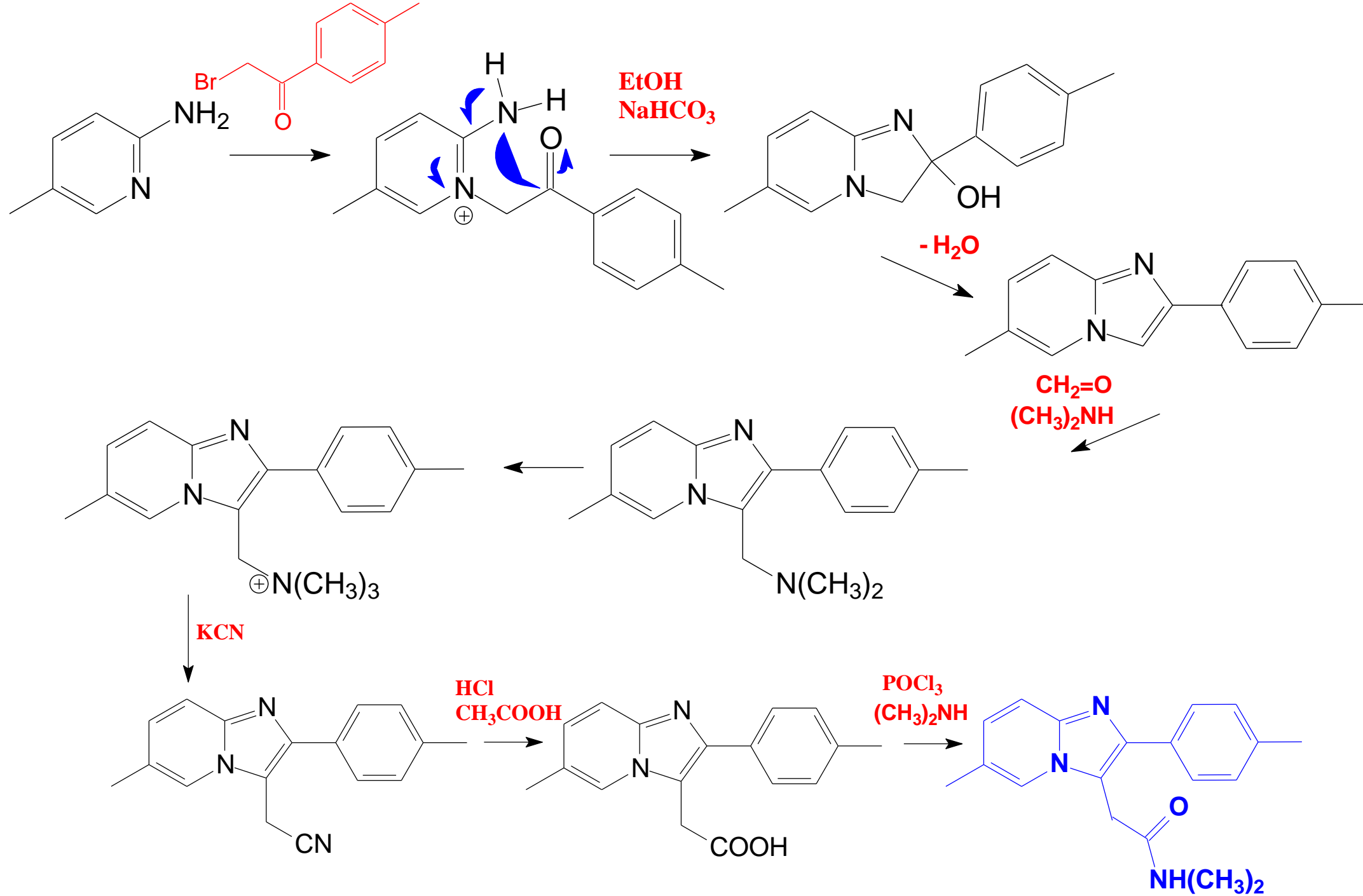
Το 1/3 του πληθυσμού υποφέρει
από αϋπνία!!

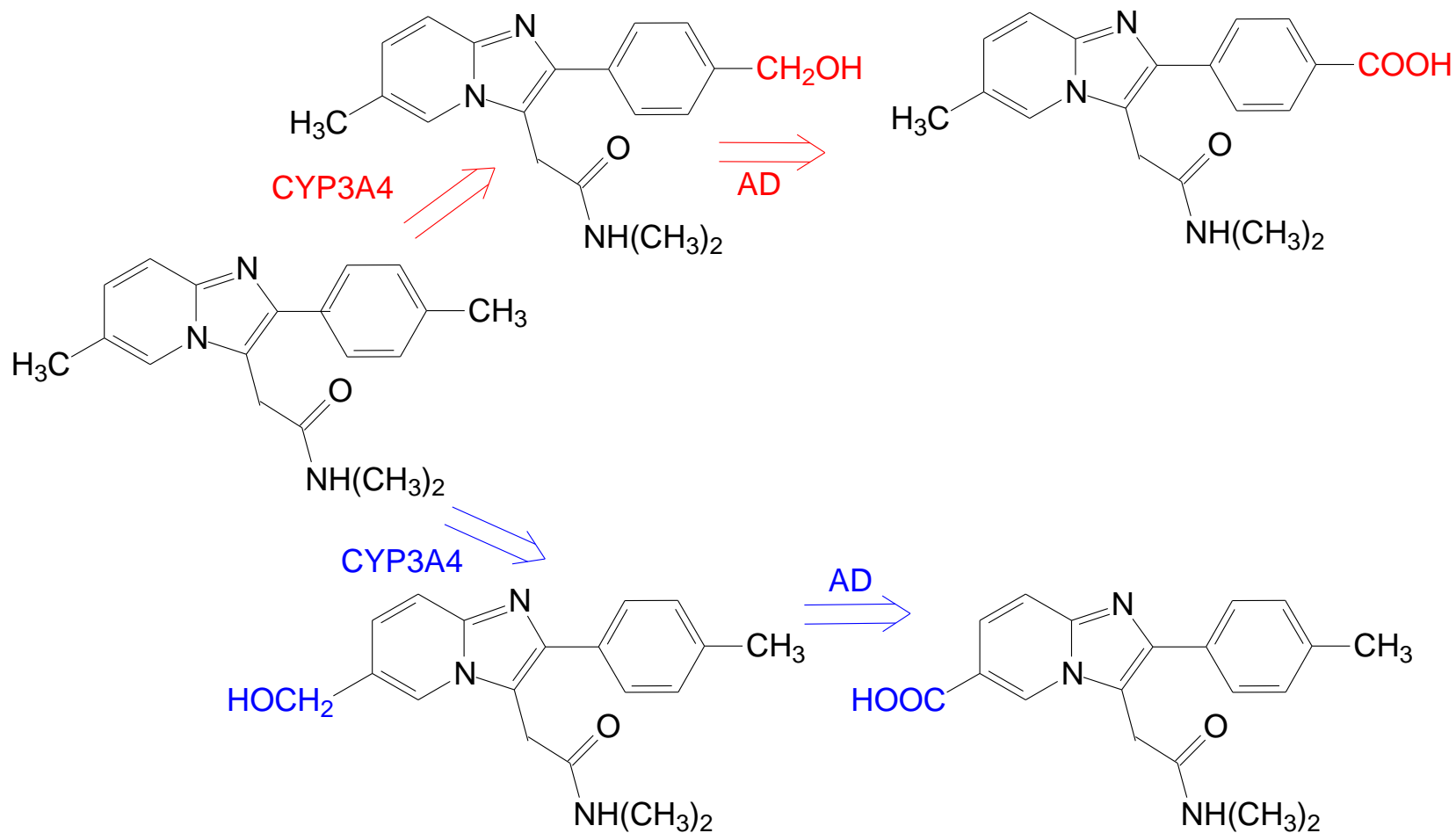


Zolpidem (Stinox)



N,N,6-τριμεθυλο-2-(4-μεθυλοφαινυλο)ιμιδαζολο[1,2-α]πυριδιν-3-ακεταμίδιο





Η απορρόφηση του **Zolpidem** καθυστερεί αν ληφθεί μετά από λιπαρό γεύμα.

Μεταβολίζεται γρήγορα προς αδρανή καρβοξυλικά οξέα.

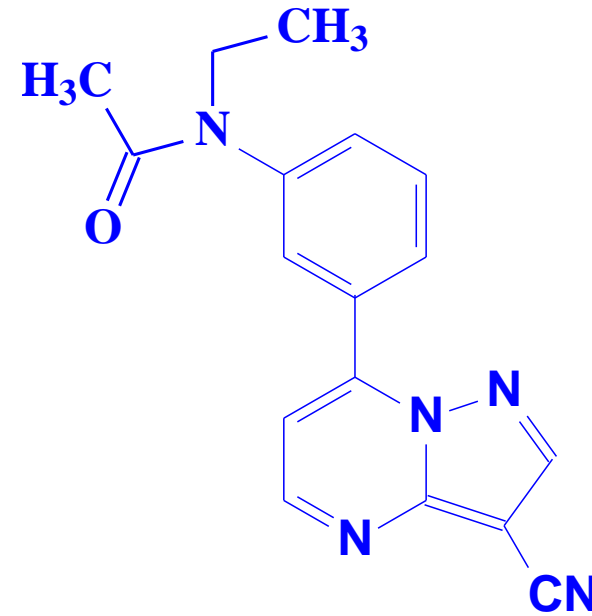
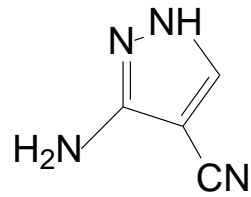
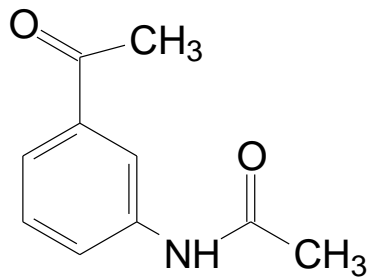
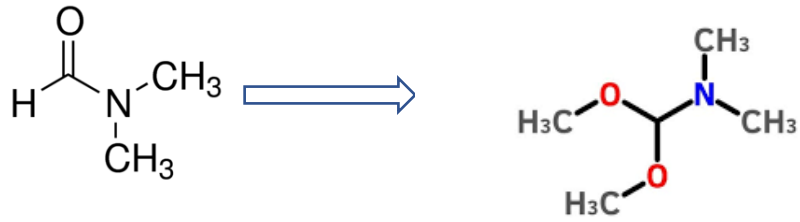
Μισή δοσολογία σε ηλικιωμένους - προσοχή σε ηπατική δυσλειτουργία.

Ποικιλία φαρμακοτεχνικών μορφών:

- δισκία βραδείας αποδέσμευσης
- υπογλώσσια δισκία
- oral spray

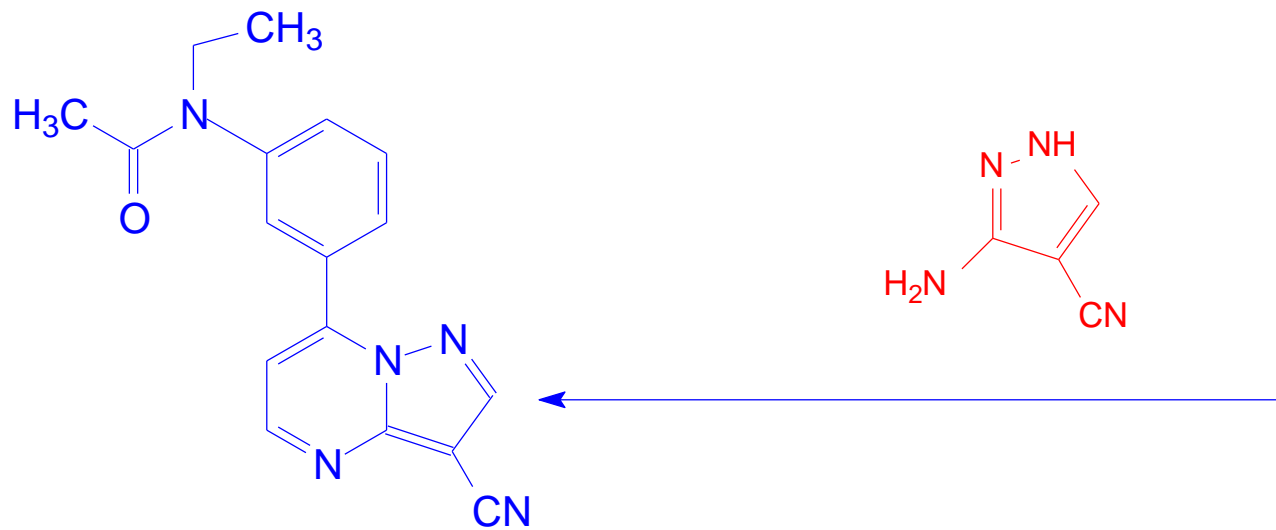
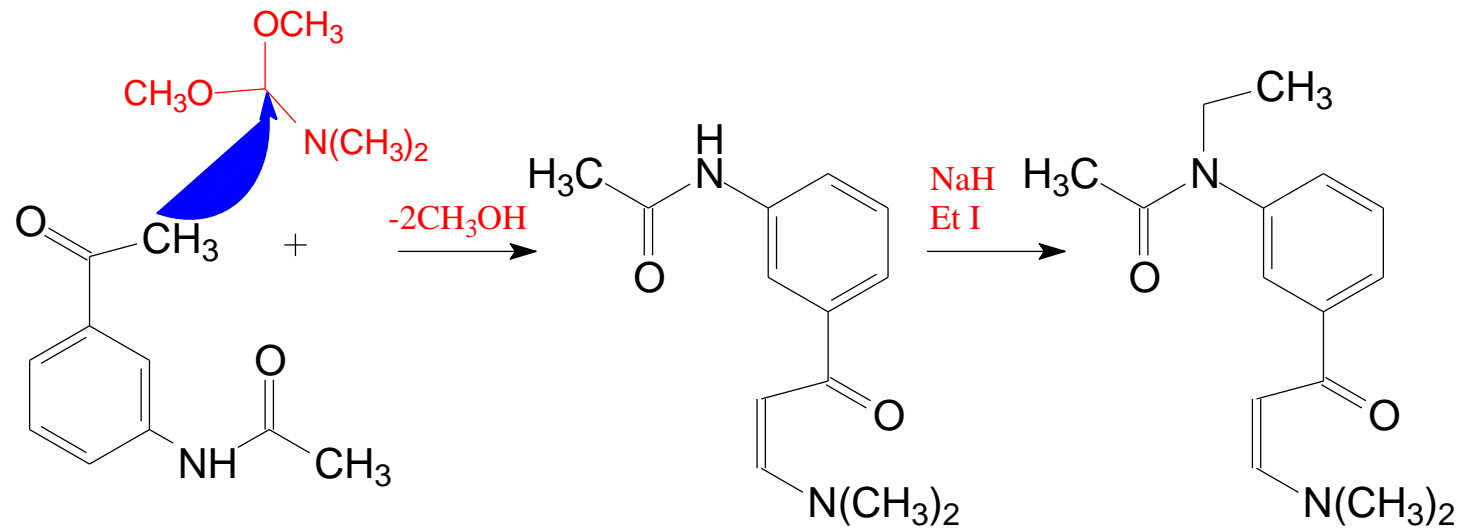
Η οδήγηση επιτρέπεται 8 ώρες μετά τη λήψη μιας δόσης





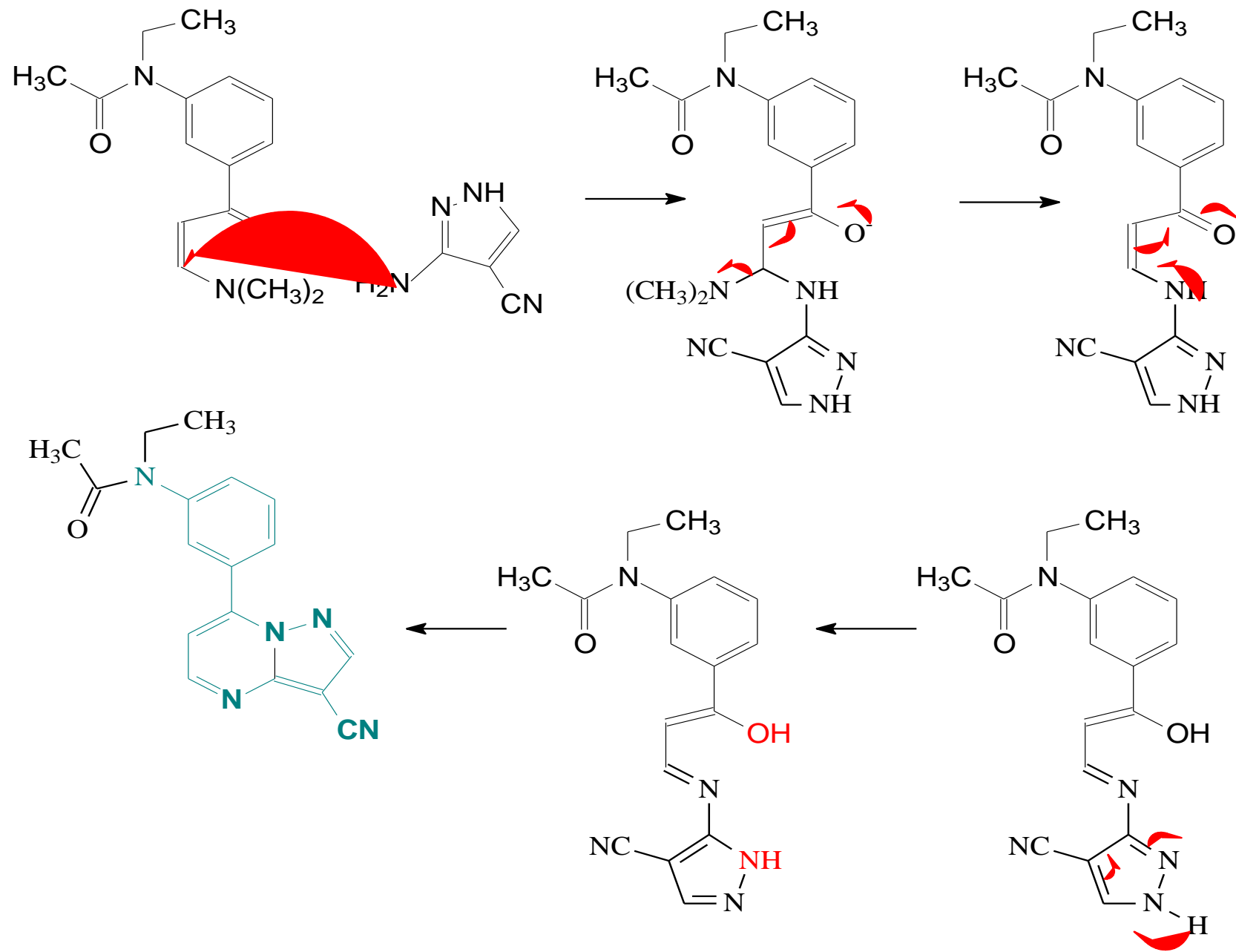
Zaleplon (Sonata)

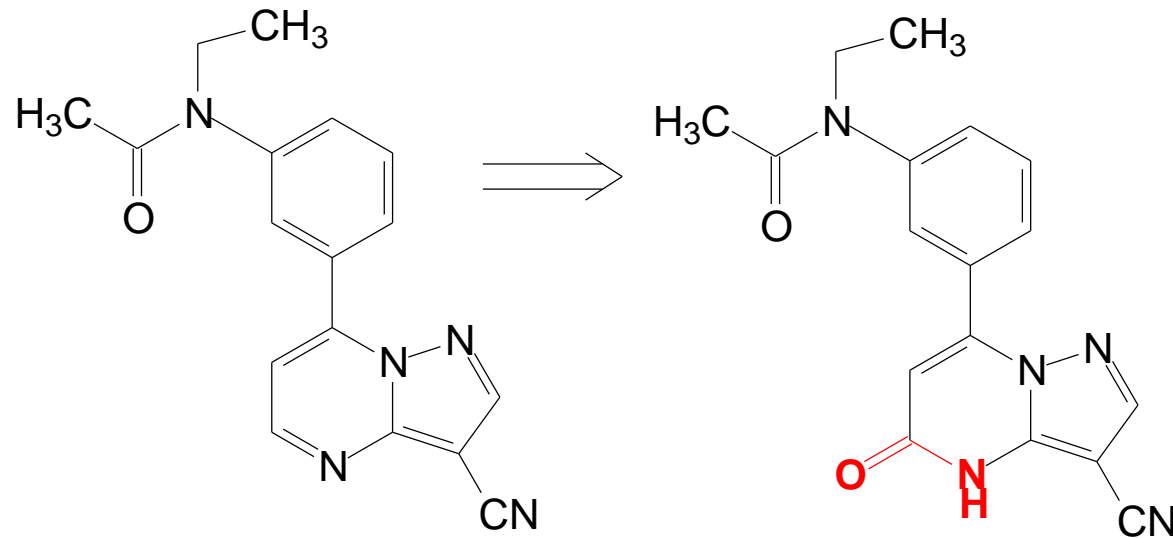
***N*-[3-(3-κυανοπυραζολο[1,5-α]πυριμιδιν-7-υλ)φαινυλο]-*N*-αιθυλακεταμίδιο**



Zaleplon (Sonata)

N-[3-(3-κυανοπυραζολο[1,5-α]πυριμιδιν-7-υλ)φαινυλο]-*N*-αιθυλακεταμίδιο





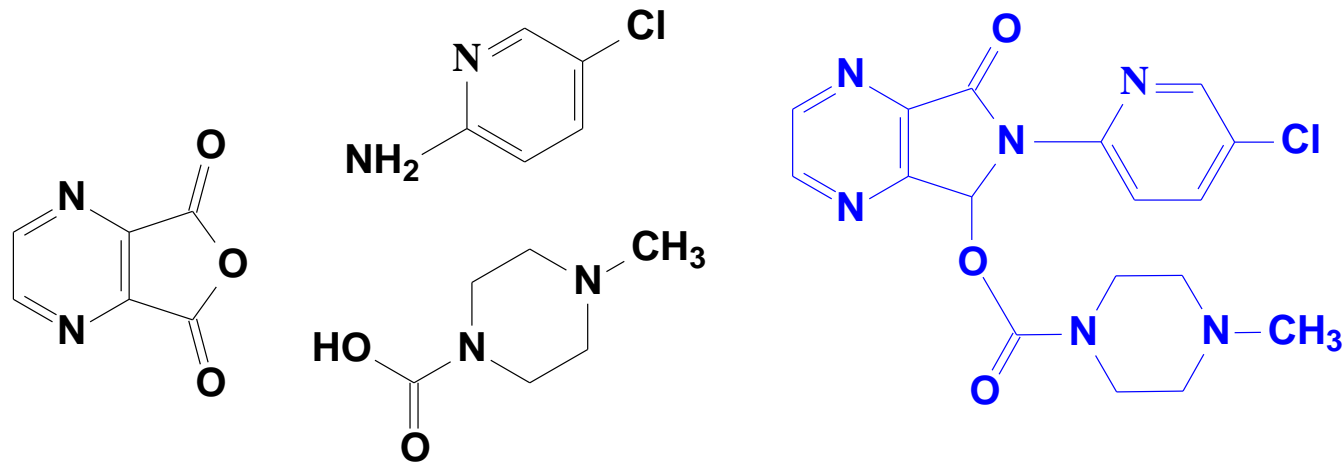
Μεταβολίζεται γρήγορα => μικρή διάρκεια δράσης

Οι μεταβολίτες του αποβάλλονται ως γλυκουρονίδια. Αν και συνδέεται ισχυρότερα από το Zolpidem στην $\alpha 1$ υπομονάδα του $GABA_A$ χορηγείται σε συγκρίσιμη δόση, λόγω **χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας (~30%)**

Εξετάζεται η χορήγηση του με ρινικό ψεκάσμο νανογαλακτώματος.

Υπναγωγό, δεν διατηρεί τον ύπνο: το πλέον ασφαλές υπνωτικό

Μηδενικός κίνδυνος ατυχημάτων την επόμενη ημέρα, ακόμη και αν ληφθεί στη μέση της νύχτας – δεν έχει αναφερθεί σοβαρό σύνδρομο στέρησης

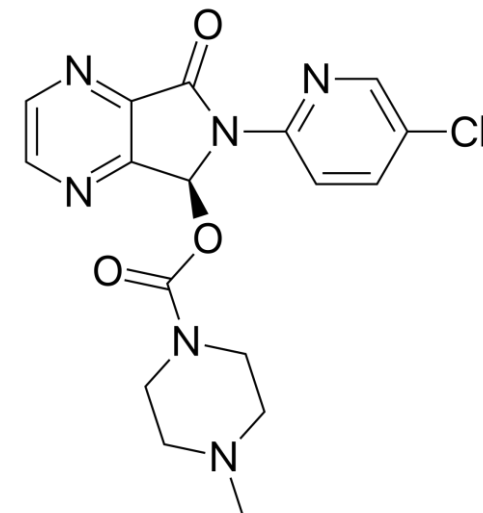


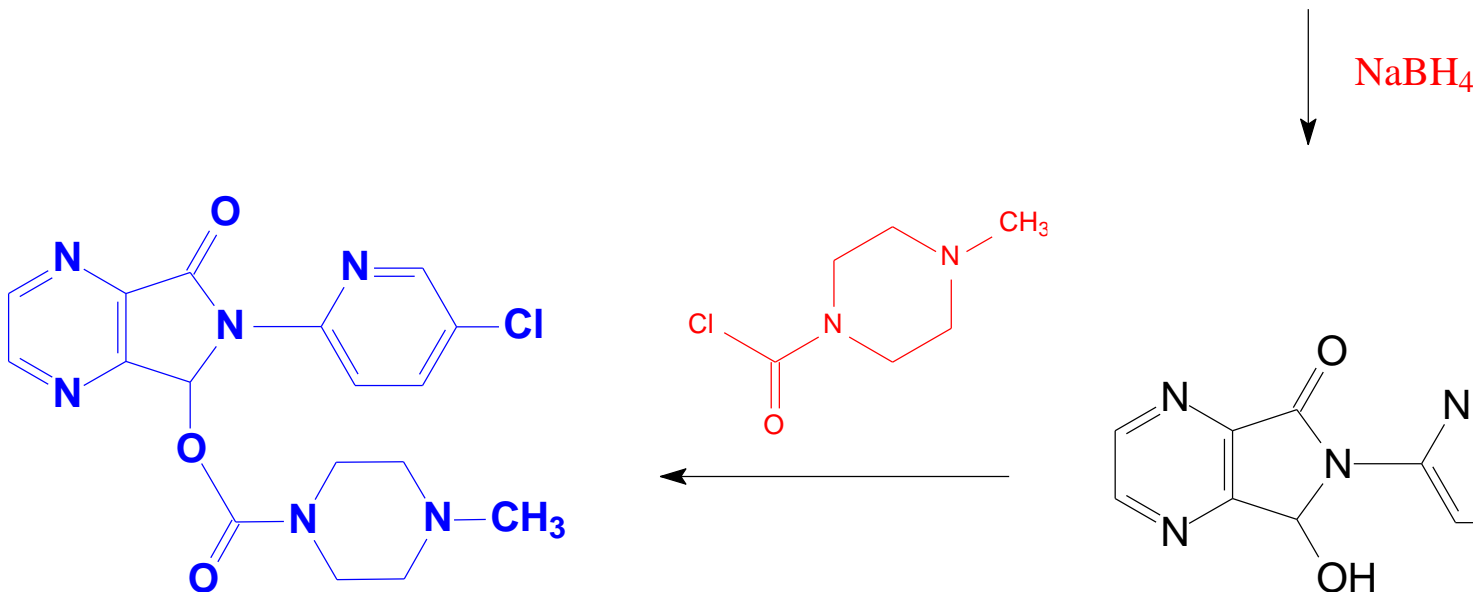
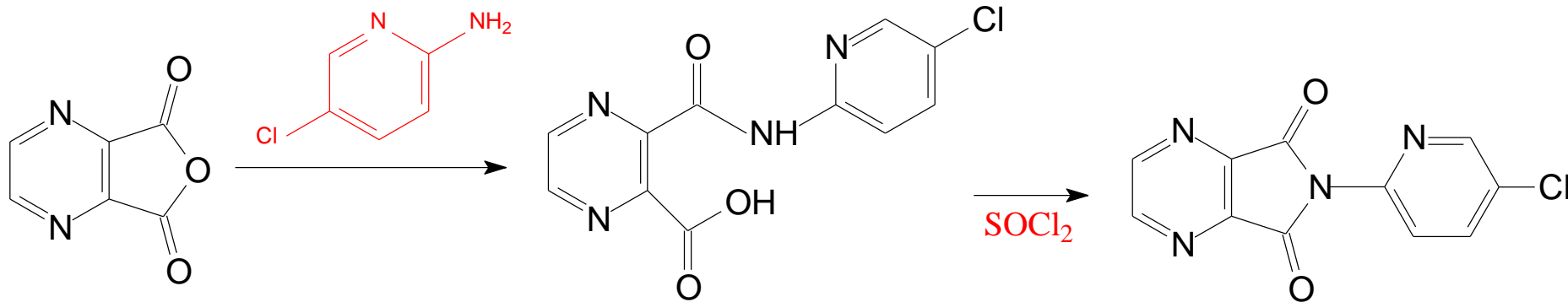
Zopiclone (Imovane)

(R,S)-6-(5-χλωροπυριδιν-2-υλο)-6,7-διϋδρο-7-οξο-5H-πυρρολο[3,4-b]πυραζιν-5-υλο εστέρας του 4-μεθυλο-1-πιπεραζινοκαρβοξυλικού οξέος

Παρόλο που δεσμεύεται σε υποδοχείς GABA_A με **α1, α2, α3** και **α5 υπομονάδες**, η φαρμακολογική εικόνα του συνάδει με τα εκλεκτικά Z-υπνωτικά. Η εκλεκτικότητα σύνδεσης οφείλεται στην επιλογή GABA_A υποδοχέων με συγκεκριμένες άλλες υπομονάδες.

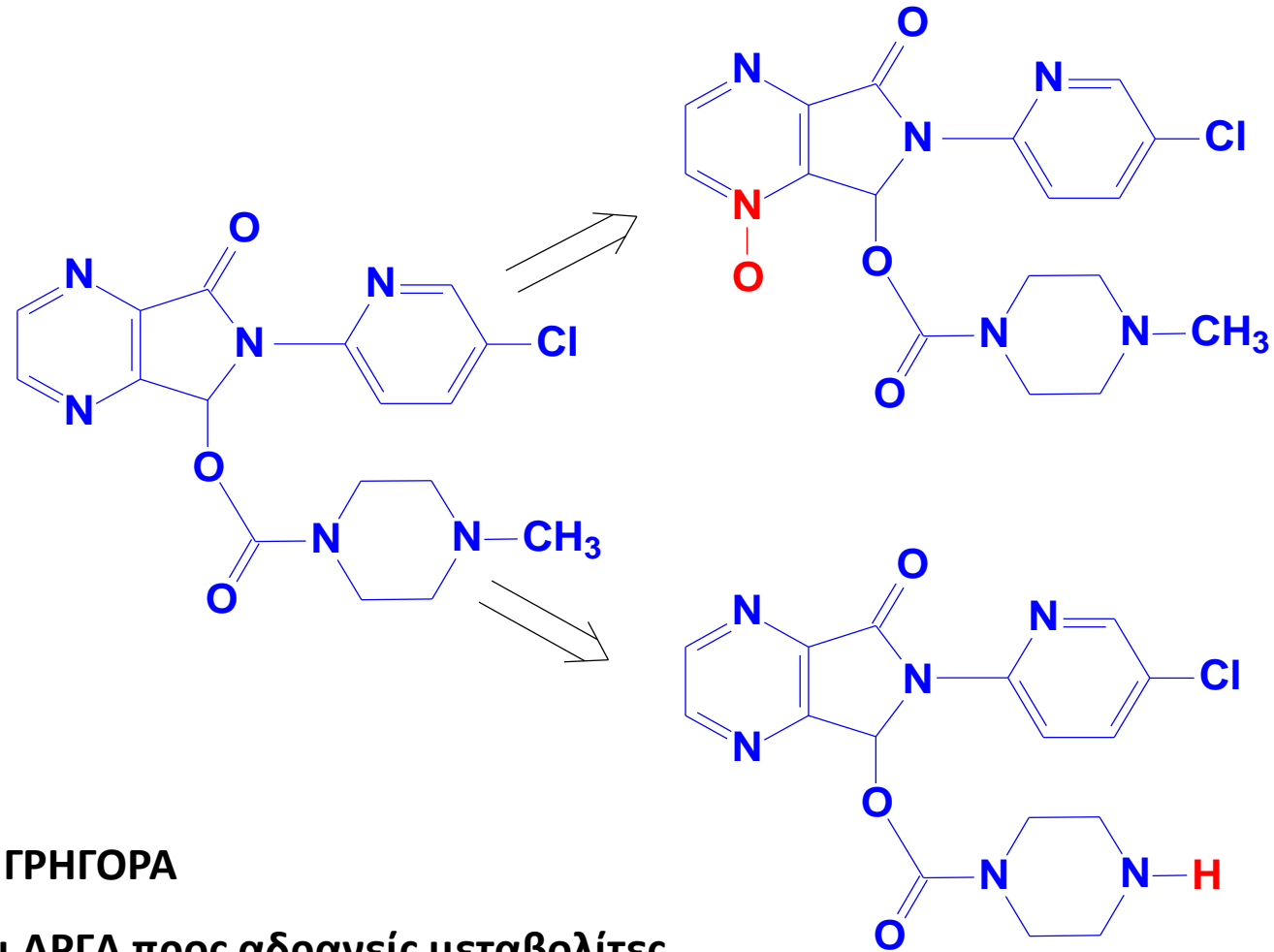
Στις **ΗΠΑ** κυκλοφορεί και ως **eszopiclone (S-ισομερές)** Εμφανίζει χαμηλότερη συγγένεια από το R-ισομερές για τους υποδοχείς με α5 υπομονάδα => μικρότερη πιθανότητα για μειωμένα αντανακλαστικά την επόμενη ημέρα





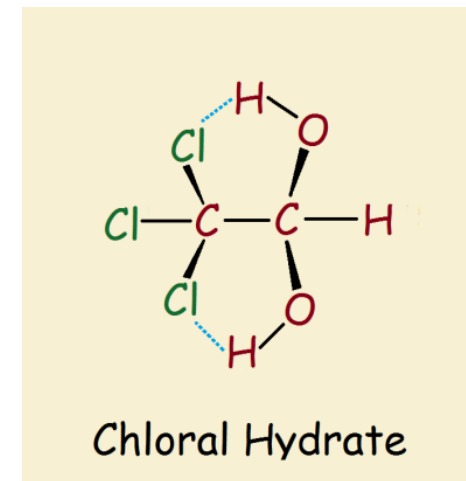
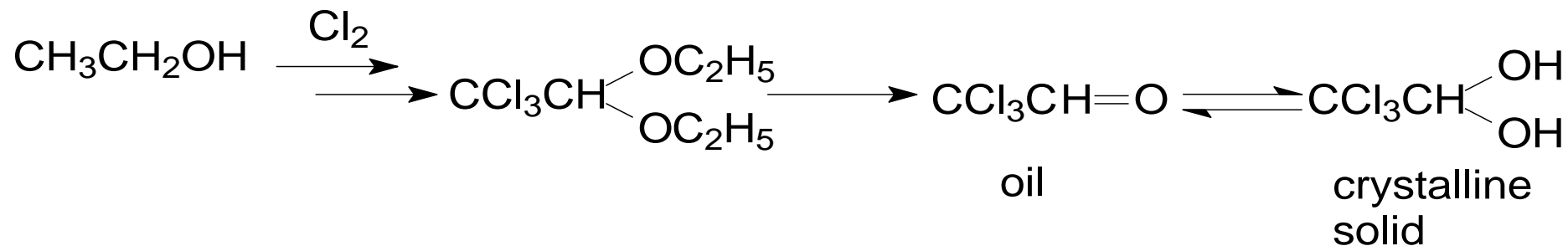
Zopiclone





- Απορροφάται ΓΡΗΓΟΡΑ
- Μεταβολίζεται ΑΡΓΑ προς αδρανείς μεταβολίτες
- Δεν συσσωρεύεται
- Δραστικό στη χρόνια αϋπνία – αποτελεσματικό στη διατήρηση του ύπνου
- Δεν είναι εθιστικό. Δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την διάρκεια του ύπνου REM.

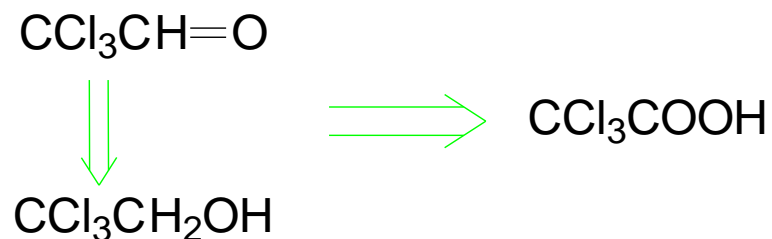
ΕΝΥΔΡΗ ΧΛΩΡΑΛΗ



Σε υδατικό διάλυμα η ισορροπία μετατοπίζεται προς τον υδρίτη.

Έχει όξινες ιδιότητες, **pka: 10.04** (δλμ 10% έχει pH~4) => ερεθισμός βλεννογόνων

Μεταβολίζεται με αναγωγή και με οξείδωση





ΕΝΥΔΡΗ ΧΛΩΡΑΛΗ

Παιδιατρική χρήση: ως ένυδρη χλωράλη, ή ως τριχλωροαιθανόλη

συνδέεται ισχυρά στον $GABA_A$ και λειτουργεί ως PAM – ως υπνωτικό, ως κατασταλτικό σε διαγνωστικές ή θεραπευτικές επεμβάσεις.

- **Δεν διαταράσσει τον ύπνο REM**

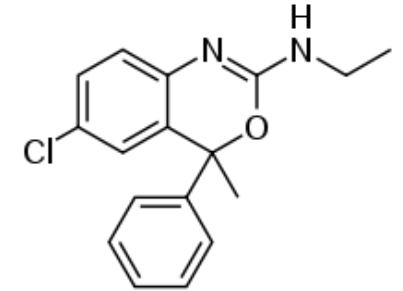
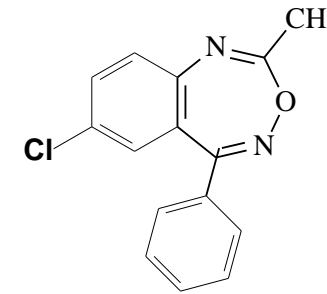
Συνεχής χορήγηση για ~2 εβδομάδες επάγει την ανάπτυξη ανοχής, με σημαντική μείωση αποτελεσματικότητας.



- **Δεν προκαλεί εθισμό**
- **Μεταβολίζεται ταχύτατα**

Etilfoxine Αν και δρά ως PAM στον $GABA_A$ συνδέεται σε διαφορετική θέση από τις BENZ, στην α/β μεσεπιφάνεια και εκλεκτικά σε υποδοχείς τύπου II. Παράλληλα επάγει τη σύνθεση νευροστεροειδών.

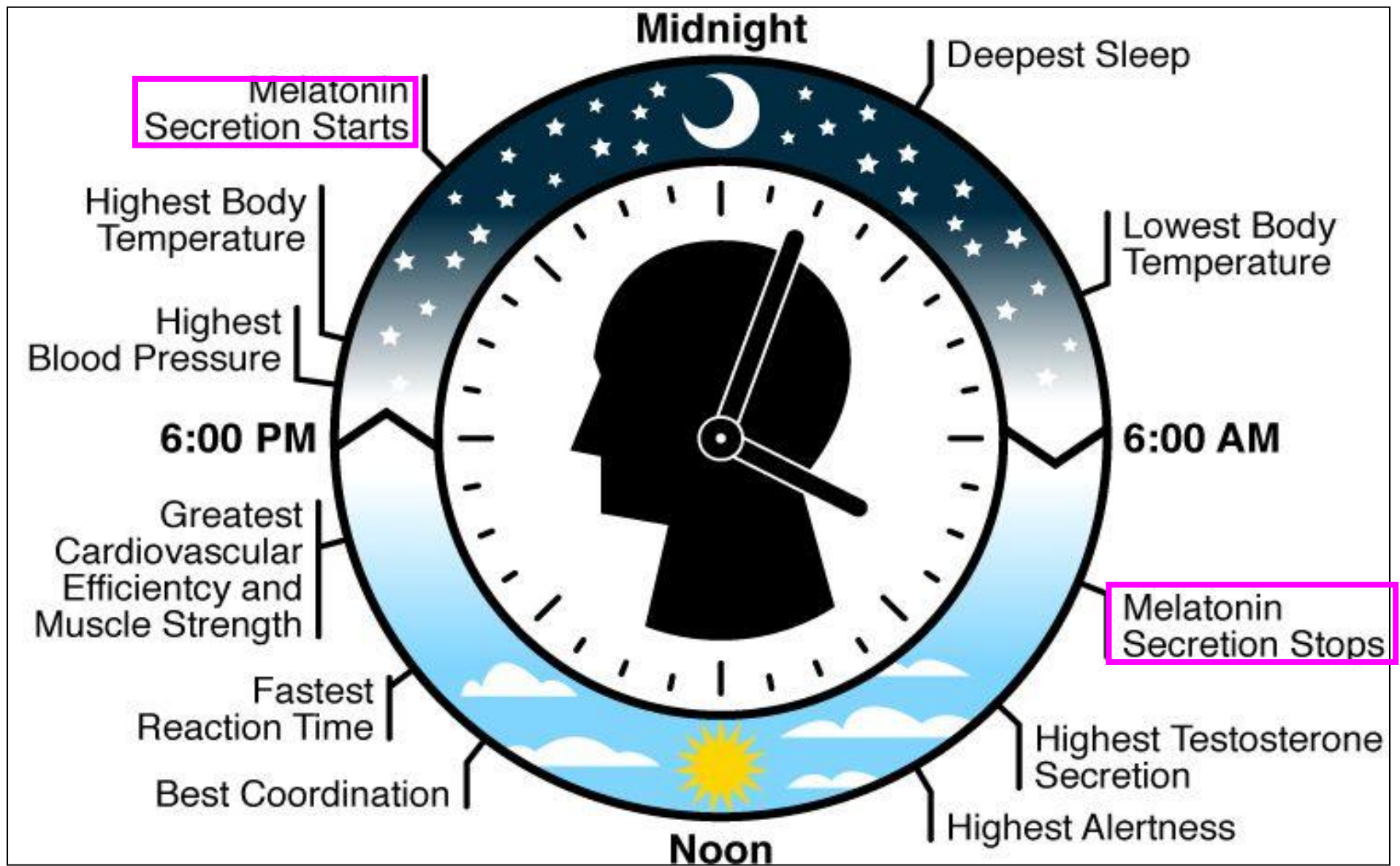
Ενισχύει την αγχολυτική και αντισπασμωδική δράση των BENZ, χωρίς να προκαλεί καταστολή του ΚΝΣ.



Η ερευνητική προσπάθεια για την εύρεση νέων υπνωτικών φαρμάκων προσανατολίζεται στην υποβάθμιση της ενίσχυσης GABAεργικού και ισταμινικού συστήματος.

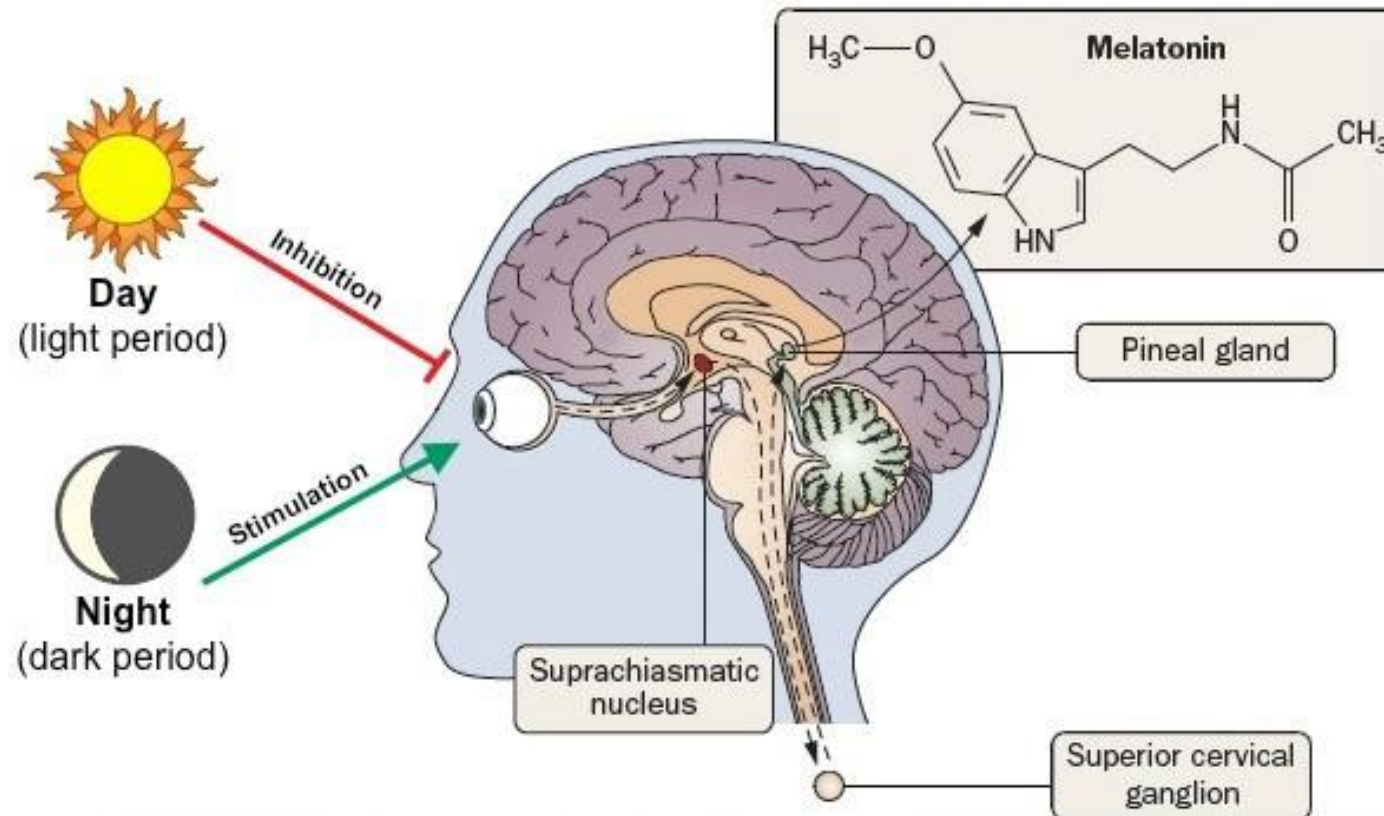
- ✓ Ενίσχυση δευτερευόντων, υποκείμενων νευρολογικών οδών, με τη προσδοκία της επαγωγής φυσιολογικού ύπνου.
- ✓ Στόχευση υποδοχέων Μελατονίνης, Σεροτονίνης, Ορεξίνης.





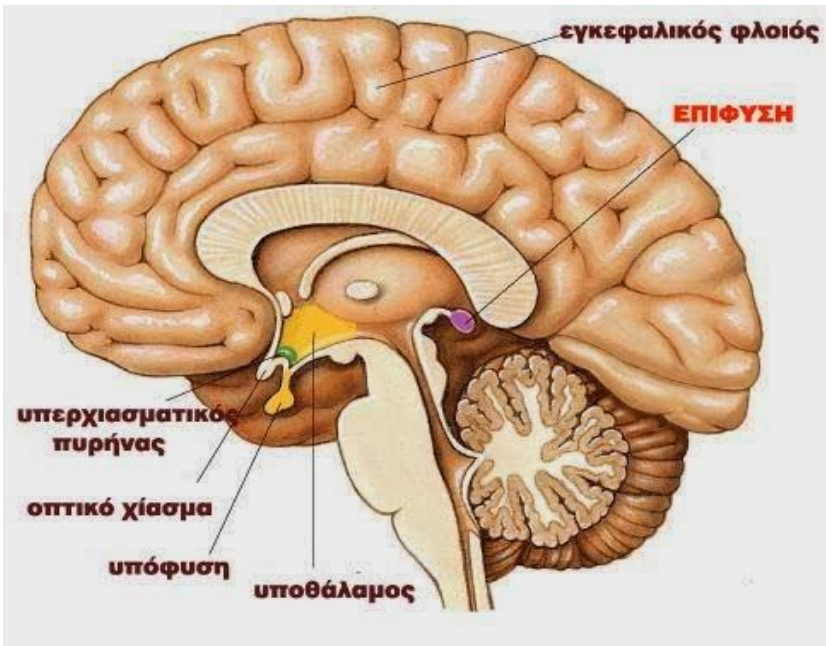
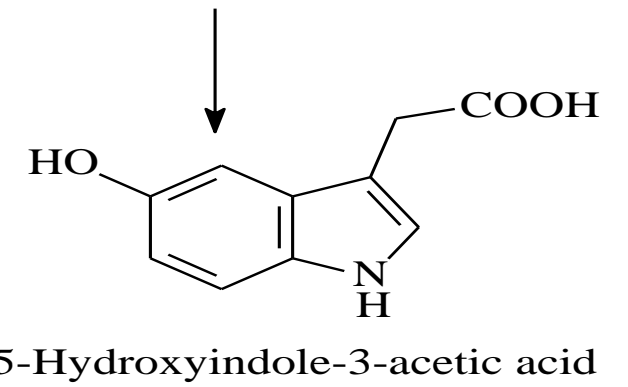
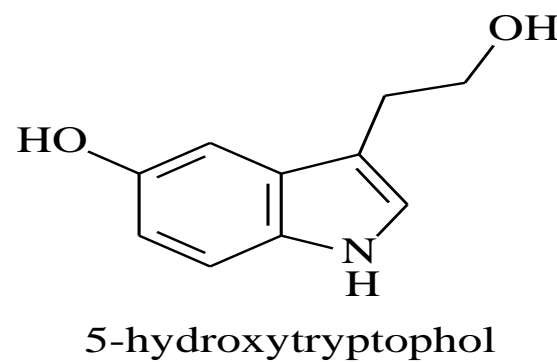
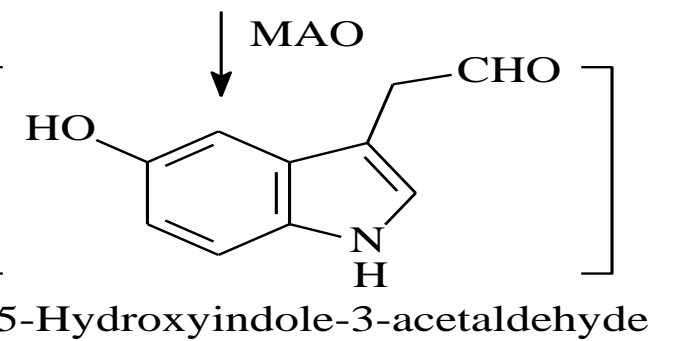
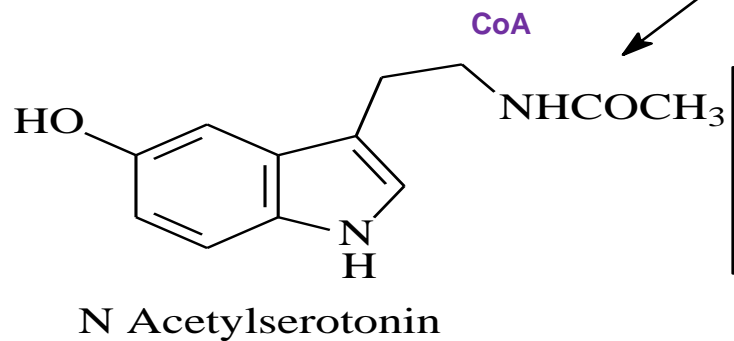
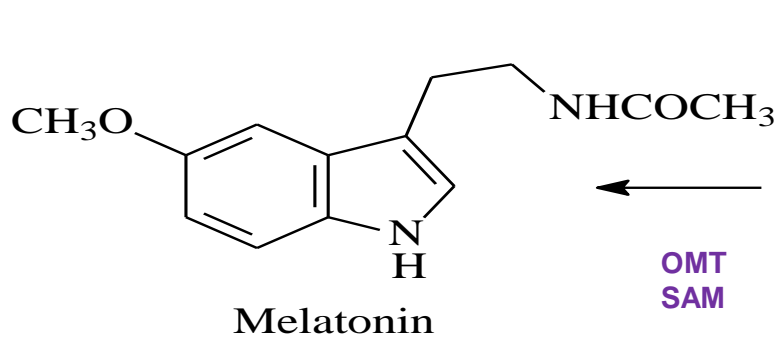
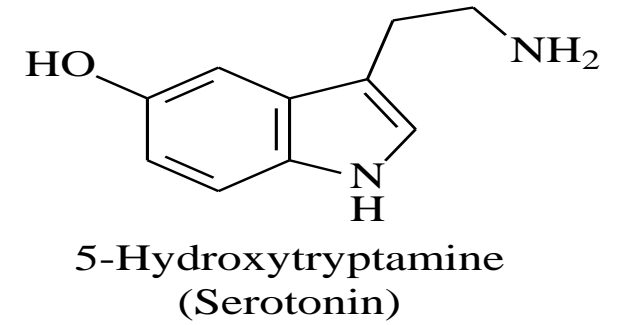
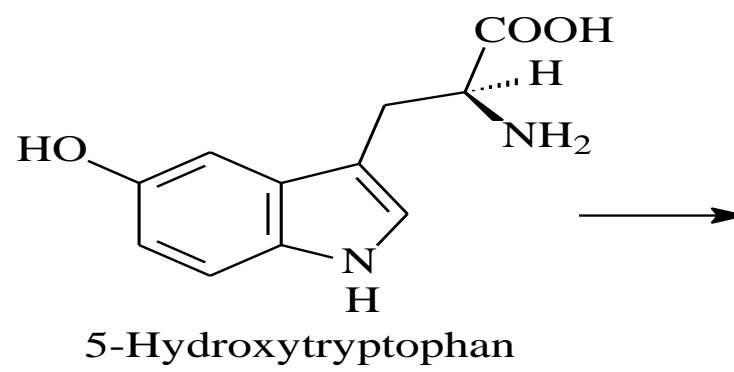
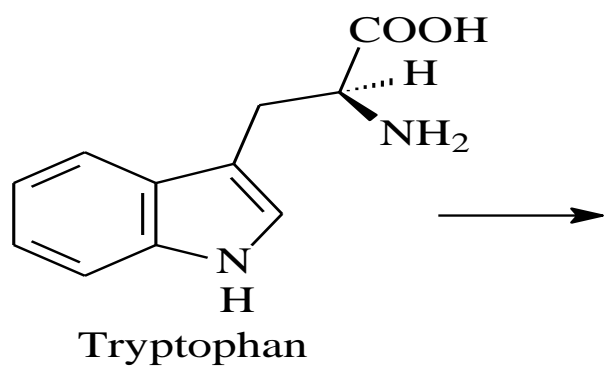
Μελατονίνη: η ορμόνη του σκότους που συγχρονίζει τις λειτουργίες του σώματος. Ανωμαλίες στον κερκάδιο ρυθμό αυξάνουν τη πιθανότητα για ανάπτυξη διαβήτη τύπου II, καρδιαγγειακών, ψυχιατρικών και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ – Η ΟΡΜΟΝΗ “ΔΡΑΚΟΥΛΑΣ”

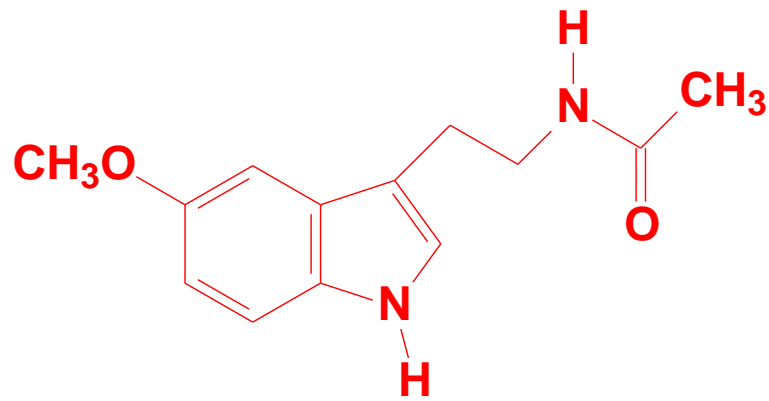


ΦΩΤΟΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Η επίδραση του φωτός στον αμφιβληστροειδή δίνει σήμα στον υπερχιασματικό πυρήνα του υποθαλάμου, που δρα ως μετρονόμος του κιρκάδιου ρυθμού και συνδέεται με την επίφυση: **κατά την διάρκεια της ημέρας η έκκριση μελατονίνης αναστέλλεται, ενώ διεγείρεται στο σκοτάδι.**

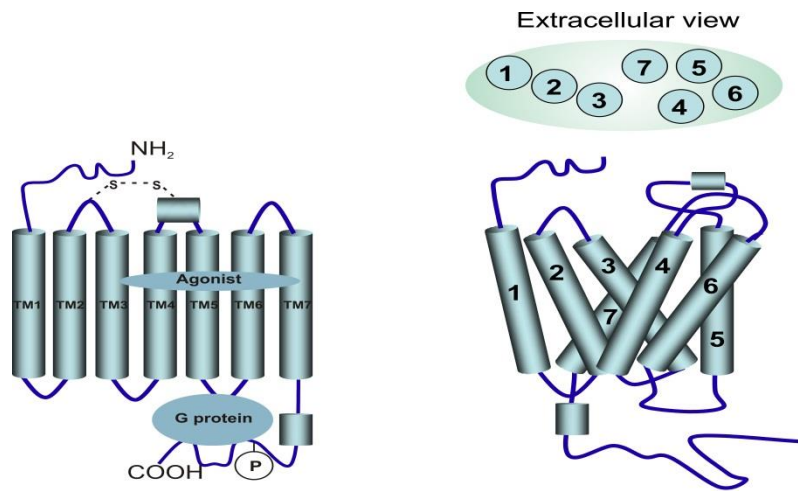


Η βιοσύνθεση της μελατονίνης πραγματοποιείται στην επίφυση (κωνάριο) και ακολουθεί η απελευθέρωση της στη κυκλοφορία.



ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ

- **MT1** GPCR: σε υποθάλαμο, υπόφυση, νεφρούς. **Σχετίζεται με την έλευση του ύπνου**
- **MT2** GPCR: στον εγκέφαλο και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. **Σχετίζεται με τον κιρκάδιο ρυθμό**
- **MT3** «αναγωγία κινονών»: χαμηλής συγγένειας υποδοχέας, στον εγκέφαλο και όργανα (ήπαρ, σπλήνας κ.α.). Αντιμετώπιση οξειδωτικού stress (αντιοξειδωτική δράση)



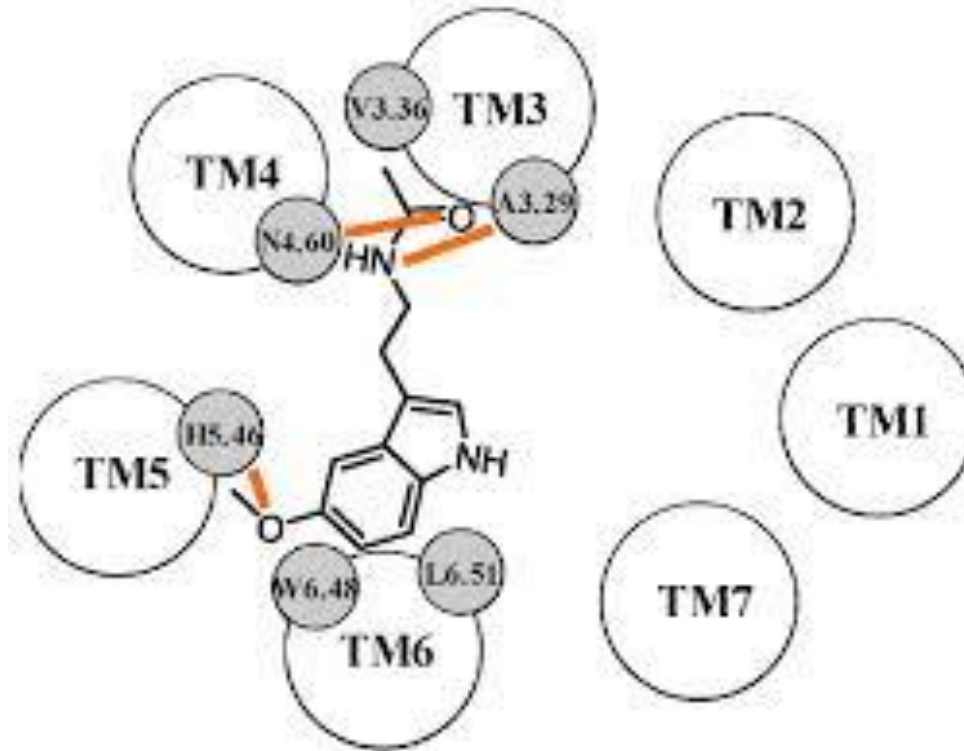
(Δέσμευση σε MT1/2 = αναστολή αδενυλικής κυκλάσης/φωσφολιπάσης = αναστολή PKA+λειτουργίας ιοντικών διαύλων)

Ως συμπλήρωμα διατροφής είναι δημοφιλές για την έναρξη, τη διατήρηση και την βελτίωση της ποιότητας του ύπνου.

Και σε σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης (**διαπερνά τον bbb, OB: 10%**)

Λιγότερο δραστική στους ηλικιωμένους.

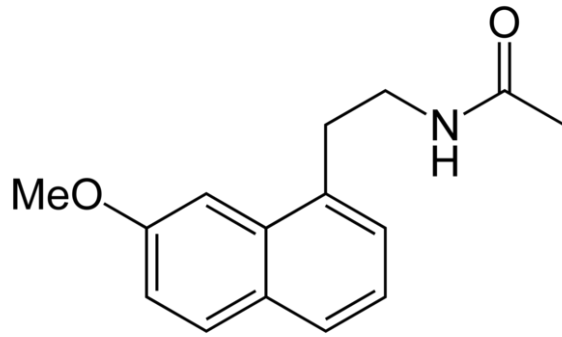
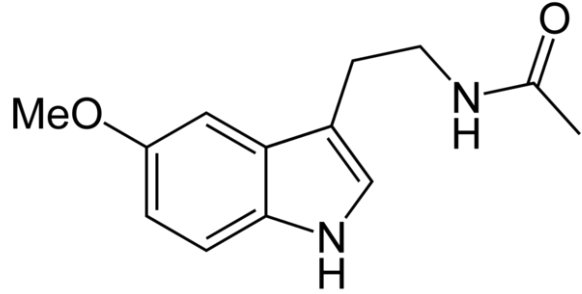




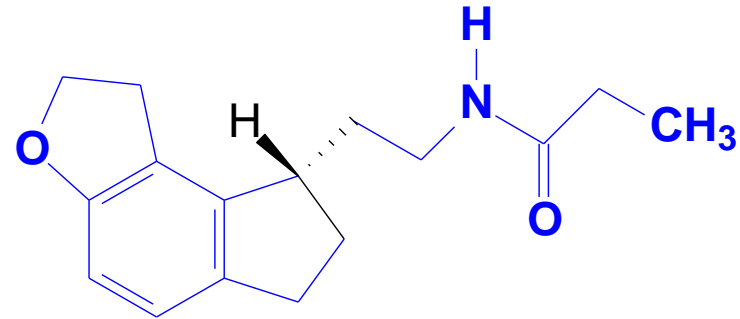
Τα προτεινόμενα μοντέλα για τη περιγραφή της δέσμευσης στον MT1 συμφωνούν ότι είναι σημαντική η παρουσία:

- Του αρωματικού συστήματος, όχι όμως του ινδολικού NH.
- Του 5-MeO- που συμμετέχει σε σημαντική αλληλεπίδραση
- Της ευκίνητης αλυσίδας της 3-θέσης που φέρει τον **N-ακετυλο-** υποκαταστάτη

ΔΟΜΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ



agomelatine



ramelteon

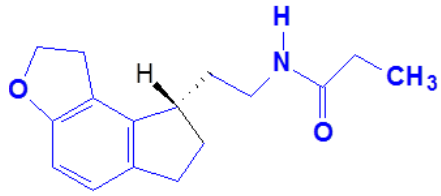
Το **agomelatine** συνδέεται σε MT1+MT2 και σε υποδοχείς σεροτονίνης (5-HT_{2C}) Χορηγείται (**Valdoxan^R**) για τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης.

Το **ramelteon** χορηγείται ως υπνωτικό στις ΗΠΑ (**Rozerem^R**) χωρίς νομοθετικούς περιορισμούς.

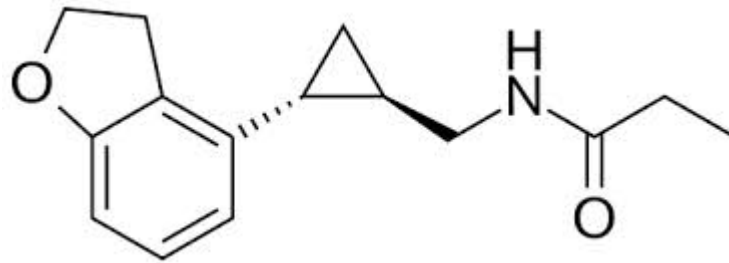
Συνδέεται σε MT1+MT2, ισχυρότερα στους MT1.

- Είναι χρήσιμο κυρίως ως υπναγωγό -δεν επηρεάζει αρνητικά νοητική λειτουργία / μνήμη
- δεν προκαλεί εθισμό / σύνδρομο στέρησης – ασφαλές για παρατεταμένη χορήγηση
- πρόσφατα ευρήματα το συνδέουν με επιβράδυνση της βλάβης που έπεται ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου.

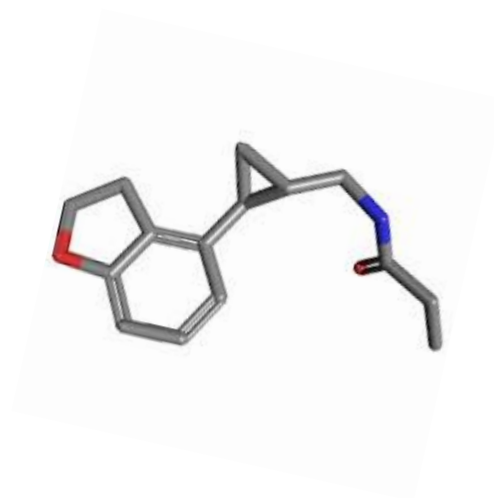




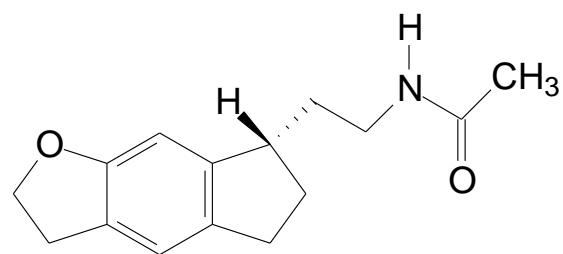
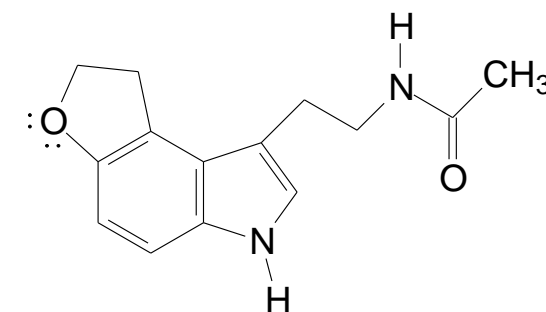
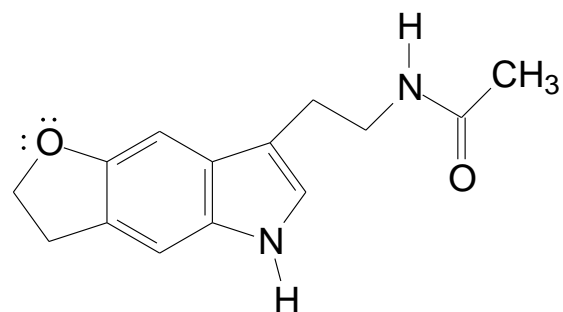
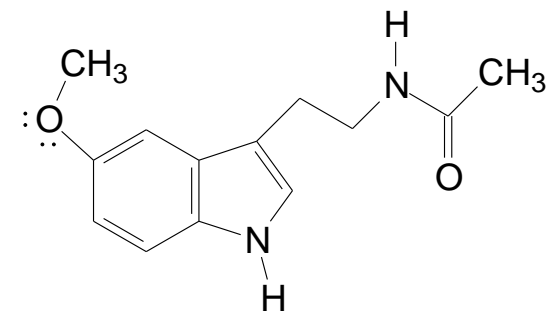
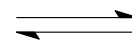
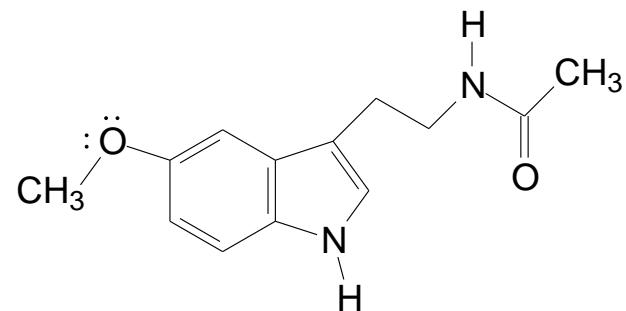
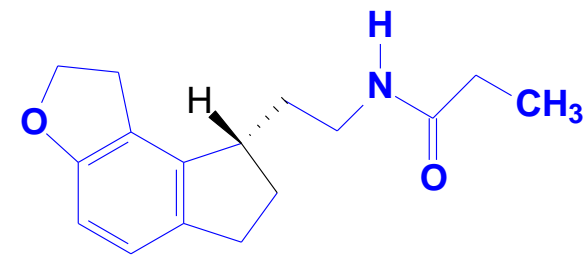
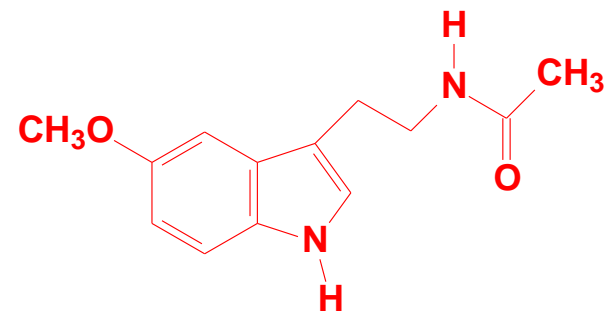
ΔΟΜΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ



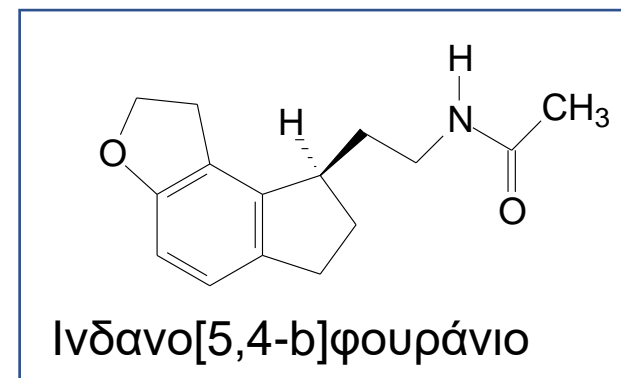
Το **Tasimelteon (Herlioz^R)**, έλαβε έγκριση για την θεραπεία διαταραχών του ύπνου σε ενήλικες, **τυφλούς** ασθενείς. Συνδέεται σε MT1+MT2, ισχυρότερα στους MT2, που συσχετίζονται με τη ρύθμιση του κικκάδιου ρυθμού.



Σχεδιασμός του Ramelteon



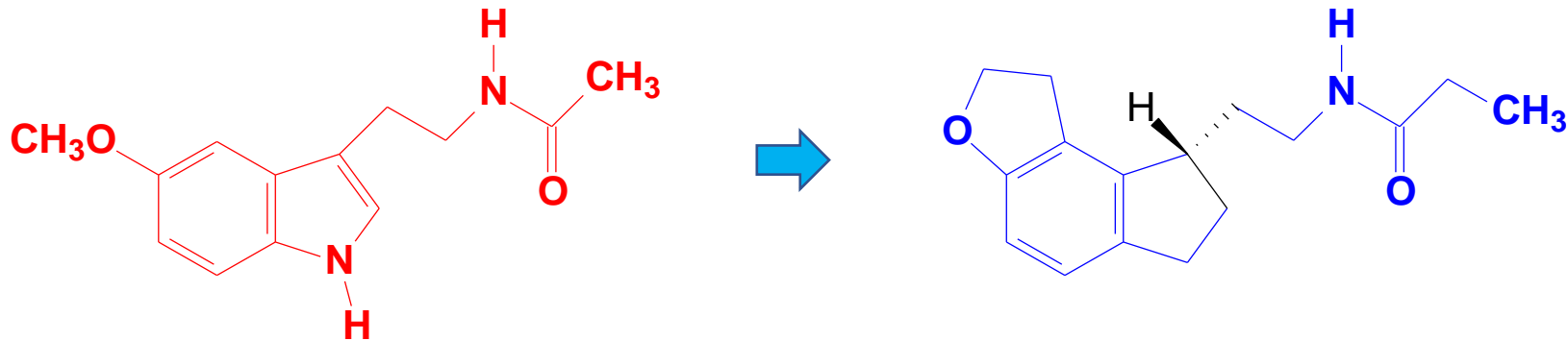
Ινδανο[5,6-b]φουράνιο

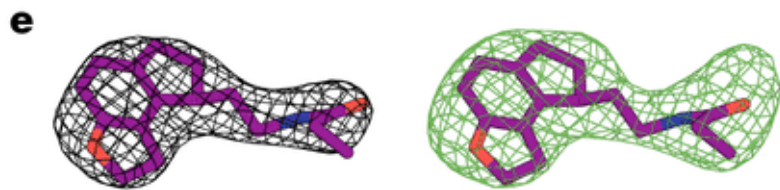
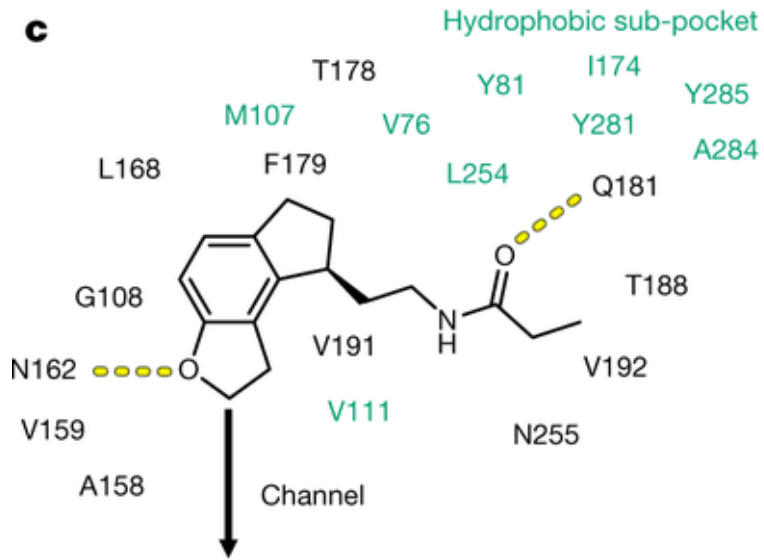
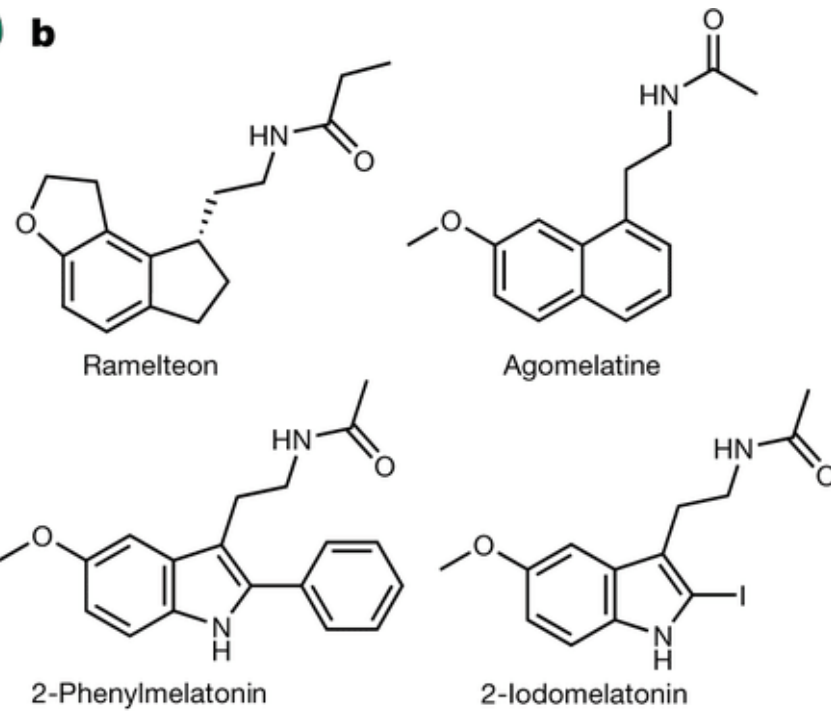
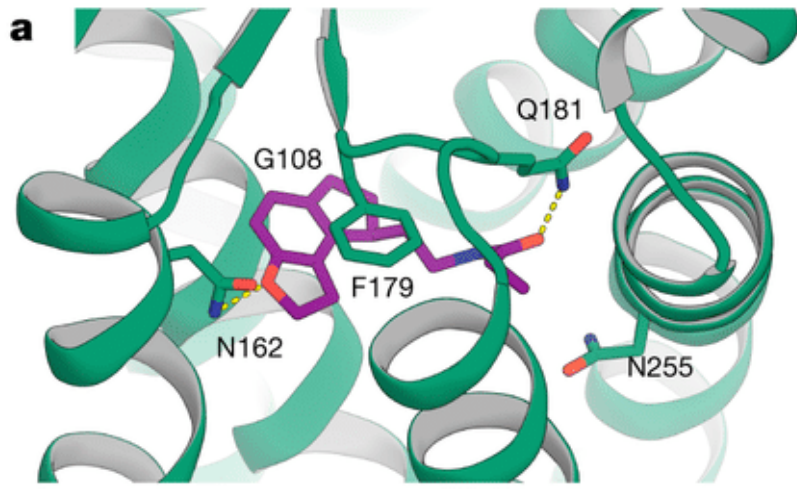


Ινδανο[5,4-b]φουράνιο

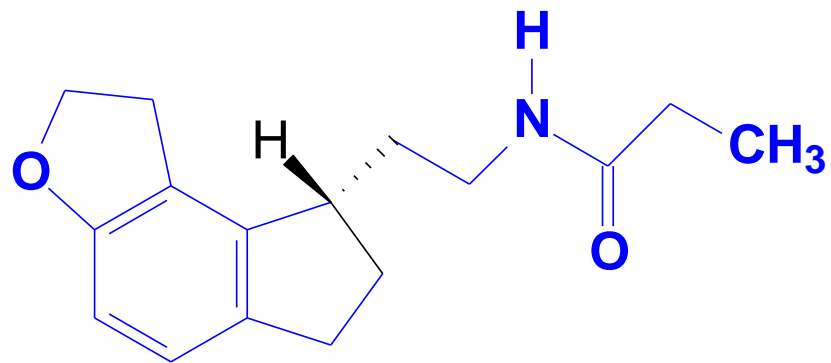
Σχεδιασμός του Ramelteon

- ✓ **Κατάργηση του ινδολικού αζώτου** (απουσία βασικού αζώτου - το πλευρικό αμίδιο είναι σταθερό in vivo => **εκλεκτική σύνδεση**)
- ✓ **Σταθεροποίηση ευκίνητου MeO** (μείωση εντροπίας, άκαμπτο παράγωγο) ισχυρότερη αλληλεπίδραση του ασύζευκτου ζεύγους με τον υποδοχέα (15000 φορές ισχυρότερη σύνδεση το άλλο ισομερές θέσης στον MT1)
- ✓ **Αναγωγή ινδολίου** και επιλογή του δραστικότερου (500 φορές) S-εναντιομερούς
- ✓ **Επιμήκυνση πλευρικής αλυσίδας** η αντικατάσταση του ακετυλίου με προπανοϋλομάδα αυξάνει σημαντικά τη δραστικότητα



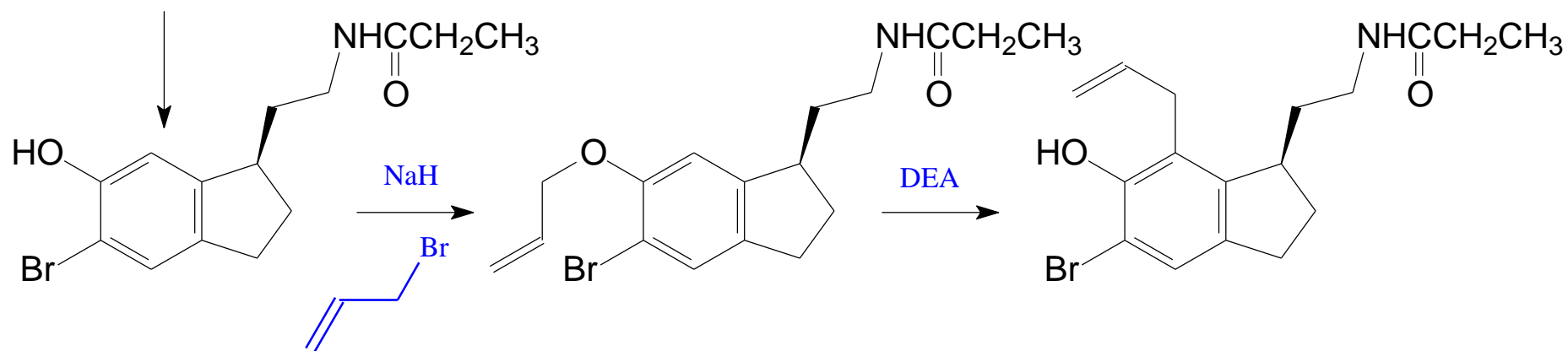
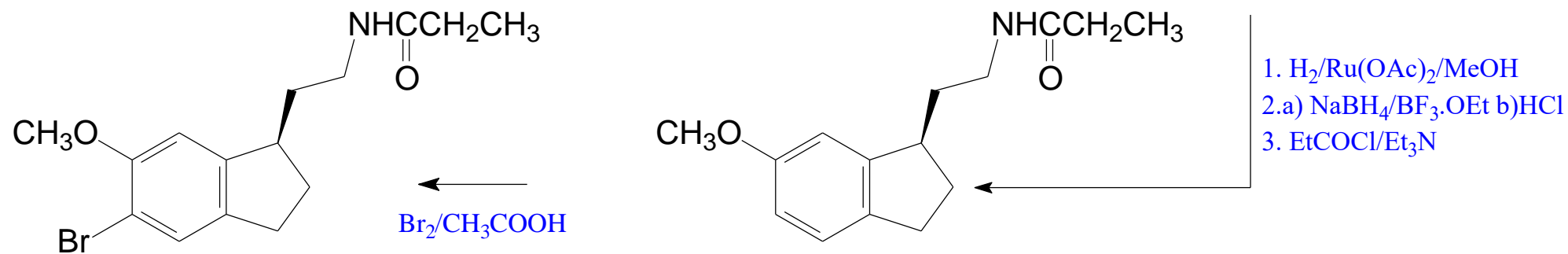
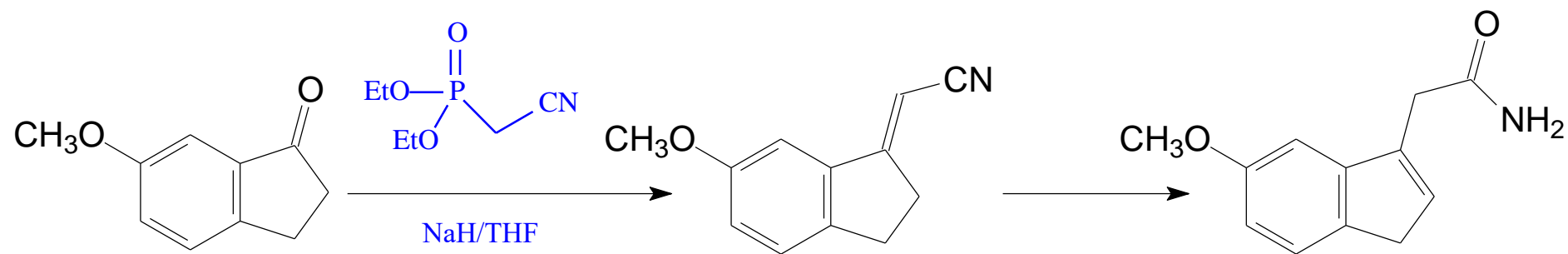


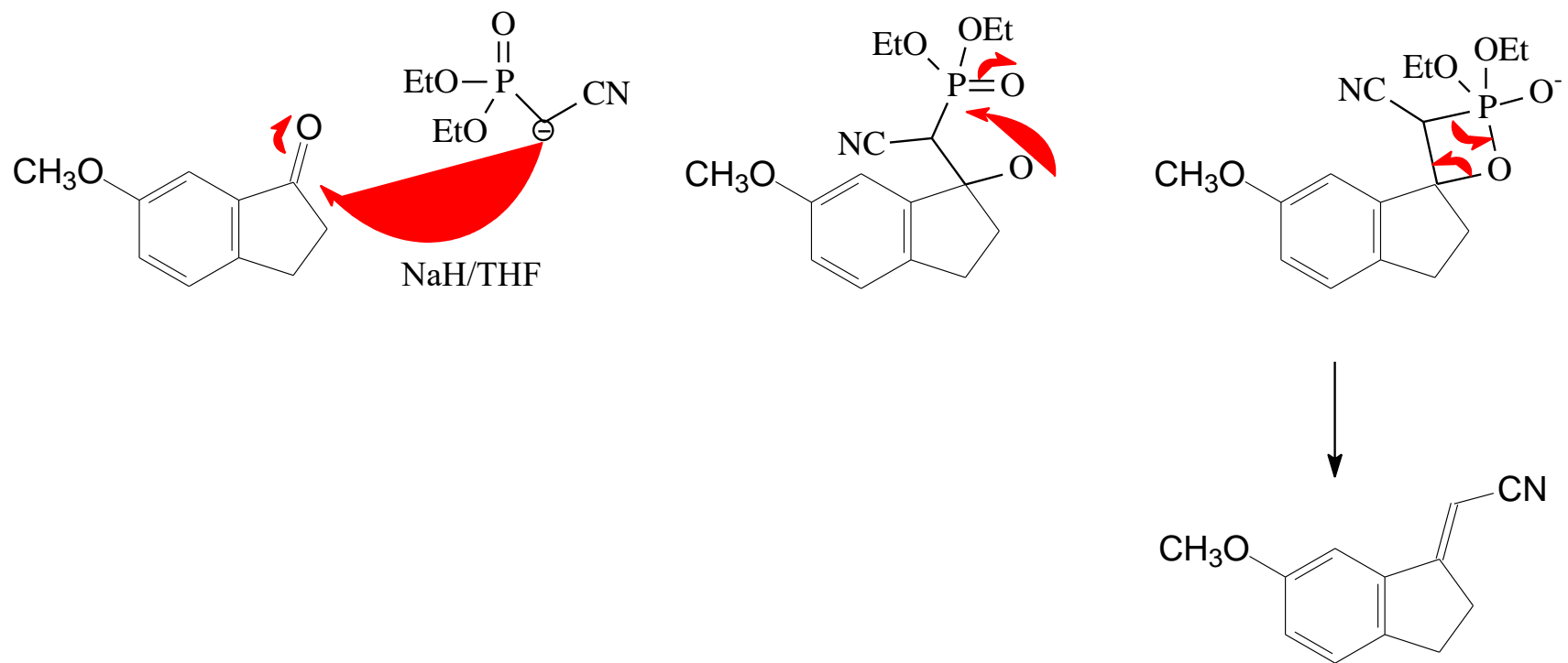
- Η δέσμευση του ramelteon στους MT1 είναι ισχυρότερη (X8 φορές) από την melatonin).
- Δρα ως αγωνιστής, κατασταλτικά για τις λειτουργίες του ΚΝΣ, προάγοντας τον ύπνο.
- Συνδέεται ασθενώς στον MT2 και καθόλου στον MT3.



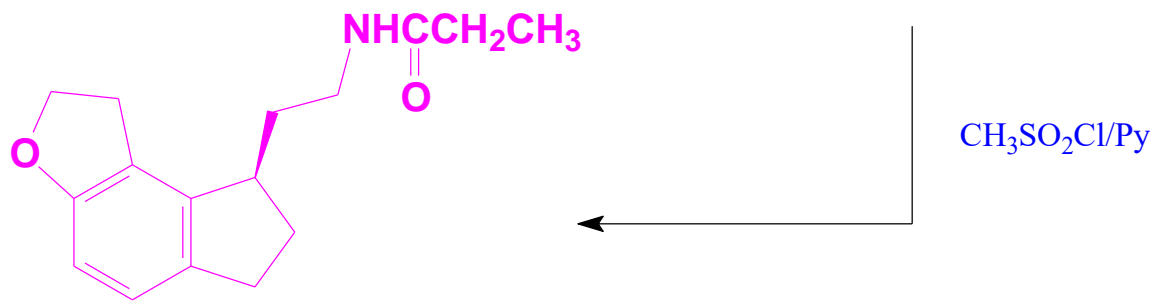
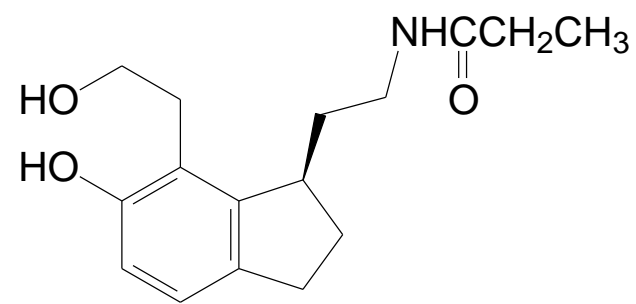
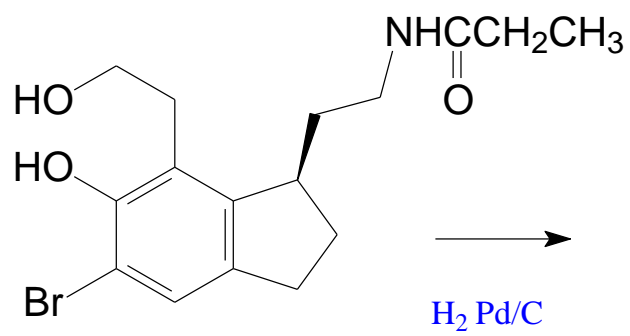
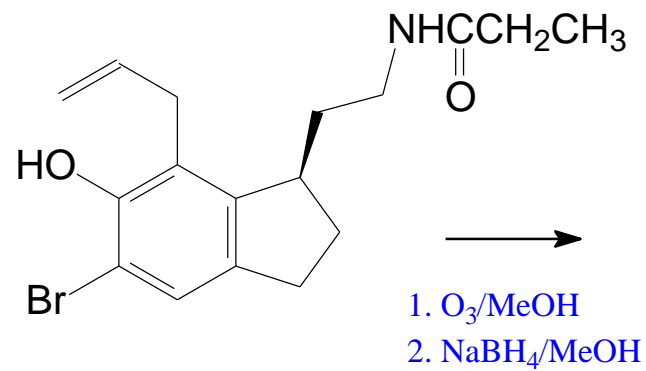
Ramelteon

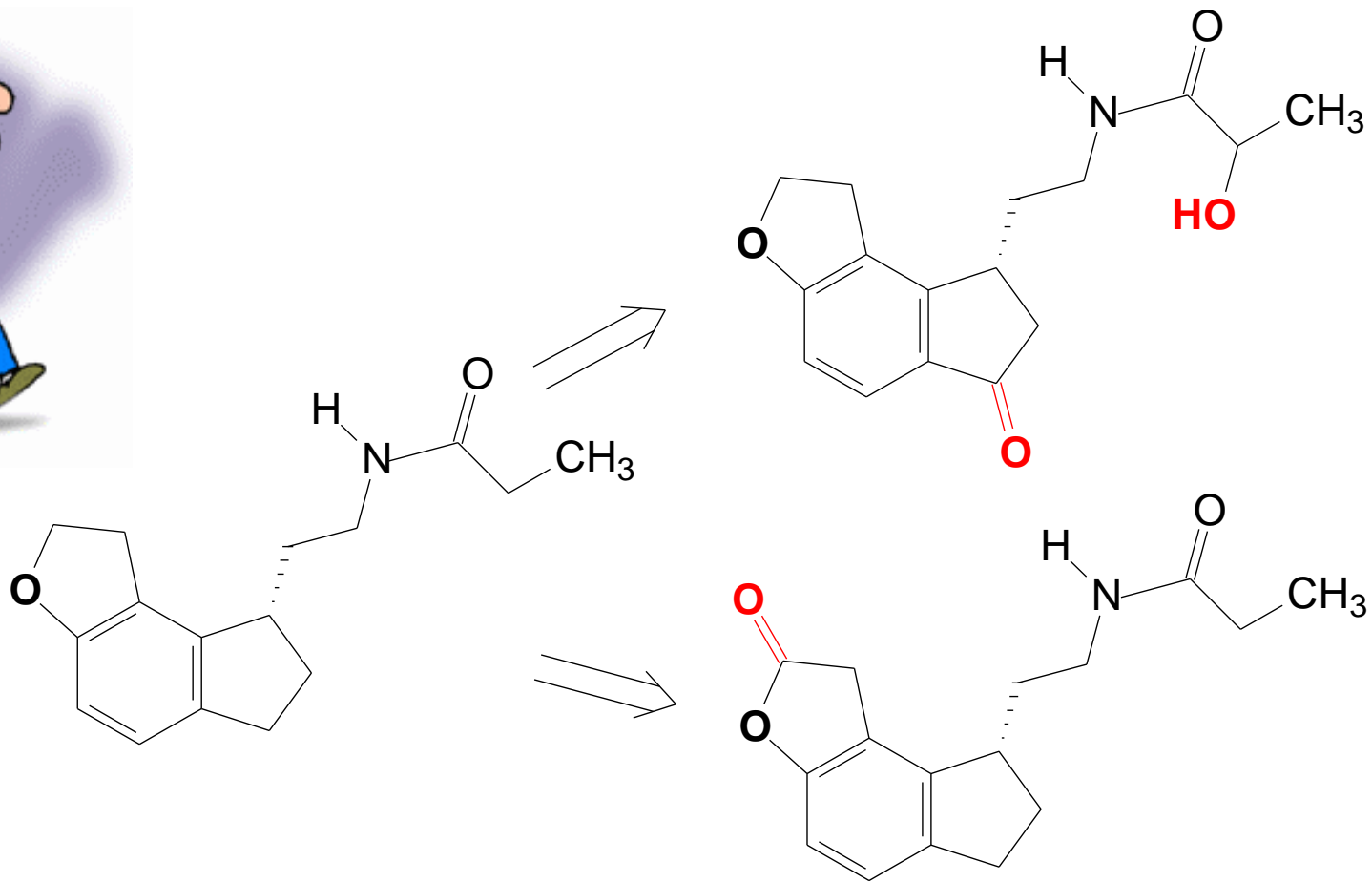
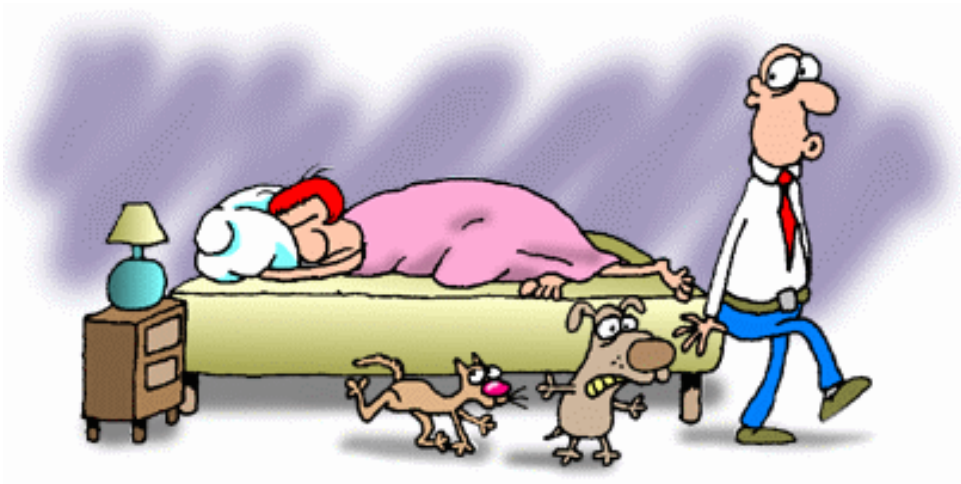
N-[2-[(8S)-1,6,7,8-τετραϋδρο-2H-ινδανο[5,4-b]φουραν-8-υλ]αιθυλο] προπιοναμίδιο





Μηχανισμός της αντίδρασης Horner Emmons



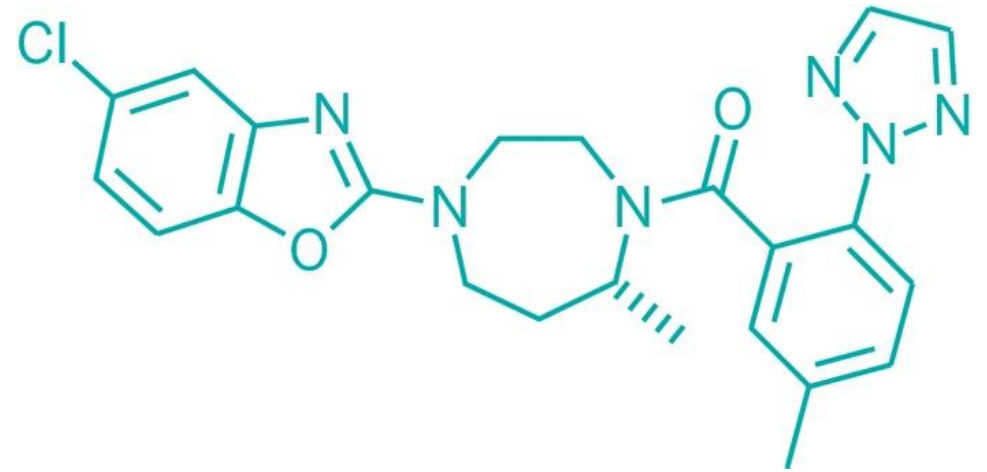


Oral bioavailability 2% !!!!!

Γρήγορη απορρόφηση, εκτεταμένος και γρήγορος μεταβολισμός, αποτελεσματικό **υπναγωγό**, **προάγει τον φυσιολογικό ύπνο**.

Δεν επαναρυθμίζει τον κερκάδιο ρυθμό (jet-lag κλπ)

Suvorexant: ανταγωνιστής στους υποδοχείς ορεξίνης OX1 και OX2 (dual orexin receptor antagonist, DORA)



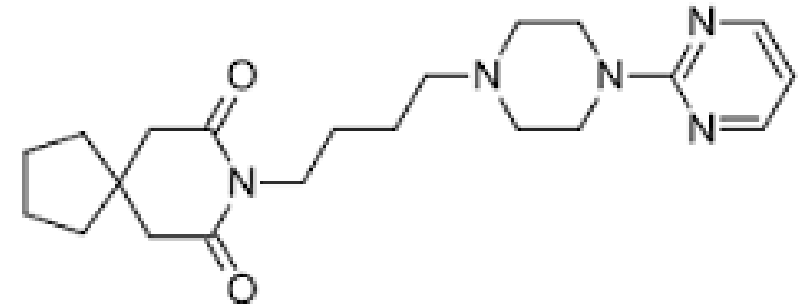
ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΡΥΛΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΕΣ

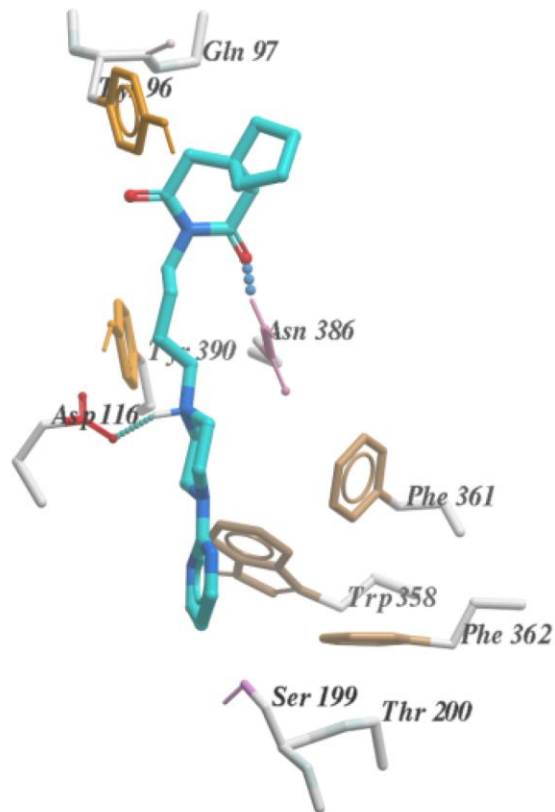
Buspirone



αγχολυτικό φάρμακο που δεν προκαλεί εξάρτηση + ανοχή

- Οι αγχώδεις διαταραχές είναι συχνές και παρουσιάζουν αυξητική τάση. Είναι ετερογενείς και επηρεάζονται από γενετικούς, επιγενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.
- Η ερευνητική δραστηριότητα στο πεδίο δεν είναι έντονη. Ελάχιστα φάρμακα αναπτύχθηκαν de novo ως αγχολυτικά. Τα φάρμακα πρώτης γραμμής, SSRIs και SNRIs, αναπτύχθηκαν αρχικά ως αντικαταθλιπτικά και αργότερα χρησιμοποιήθηκαν και έναντι του άγχους.
- Η ανταπόκριση των ασθενών στις υπάρχουσες θεραπείες προσεγγίζει το 85%. Υπάρχουν φαρμακοάντοχες μορφές και (συχνά) επανακάμπτουσες.

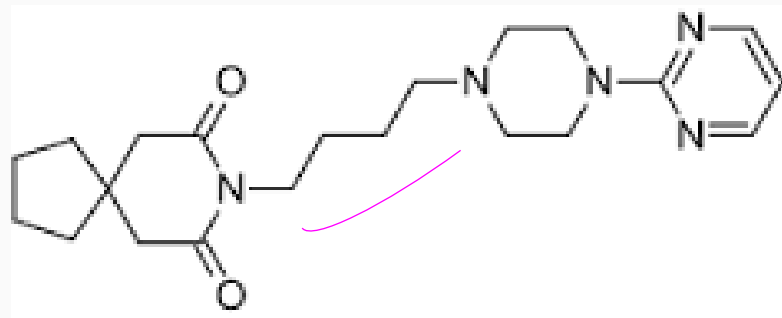




Buspirone

Buspirone

8-[4-[4-(2-πυριμιδινυλο)πιπεραζινο]βουτυλο]-8-αζασπειρο[4.5]δεκανο-7,9-διόνη



→ αρχικά σχεδιάστηκε ως αντιψυχωσικό φάρμακο (δεν έχει αντιψυχωσική δράση αν και είναι ήπιος D2 ανταγωνιστής)

→ εμφάνισε αγχολυτικές ιδιότητες και αγωνιστική δράση επί των προσυναπτικών 5HT_{1A} υποδοχέων

ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΡΥΛΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΕΣ

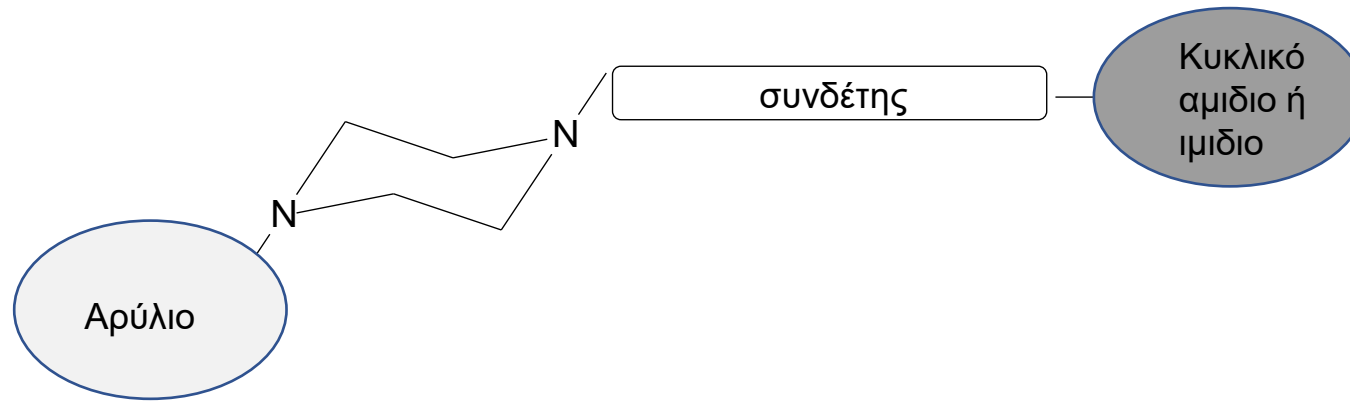
Buspirone



Η αγχολυτική δράση εκδηλώνεται μετά από θεραπεία τουλάχιστον 2 εβδομάδων + **συνδυάζεται με ήπια αντικαταθλιπτική δράση: το buspirone ενδείκνυται για τη θεραπεία αγχώδους διαταραχής που συνδυάζεται με κατάθλιψη.**

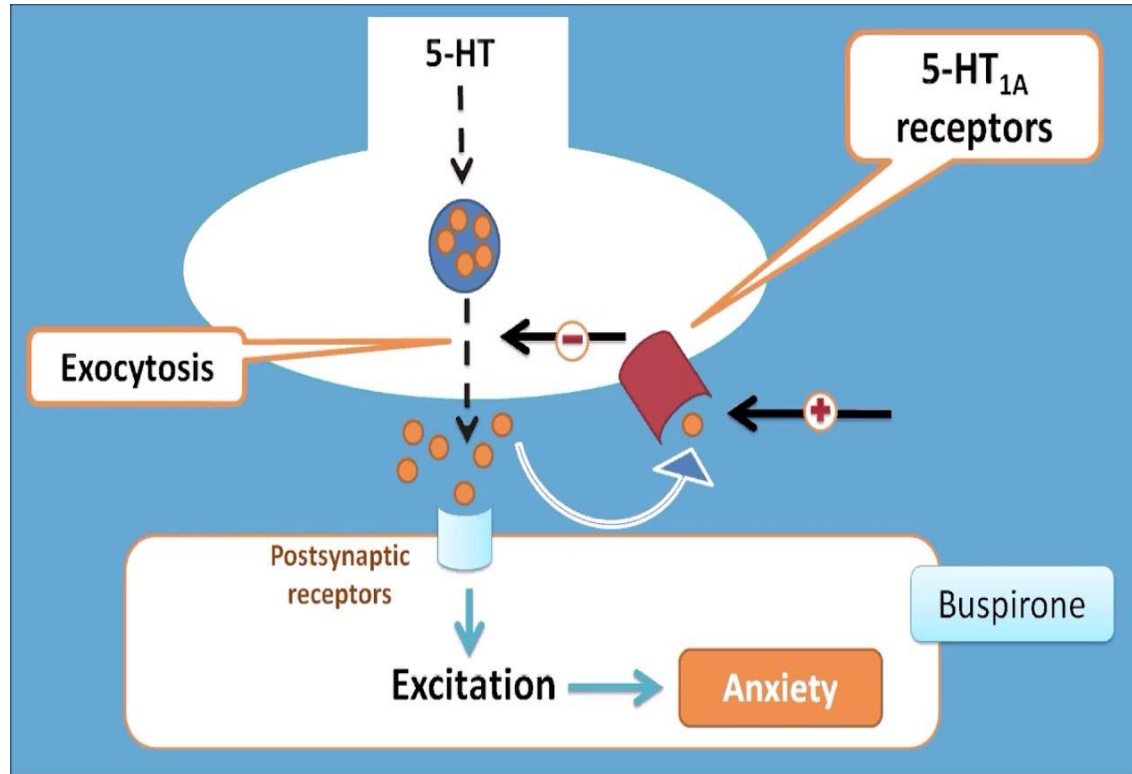
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ	ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ	ΦΑΡΜΑΚΑ
Αρτηριακή πίεση	Υπέρτασης	Αντιυπερτασικά
Θερμοκρασία		
Ευαισθησία υποδοχέων Πόνου		
Έκκριση ορμονών	Ορμονικών διαταραχών	
Τροφή / Όρεξη	Άγχους	Αγχολυτικά
Διάθεση / Συγκινησιακή συμπεριφορά	Κατάθλιψης	Αντικαταθλιπτικά

Ο μεταβολισμός της σεροτονίνης σχετίζεται με την ανάπτυξη άγχους, κατάθλιψης και βίαιης συμπεριφοράς. Η δυσλειτουργία των 5-HT_{1A} υποδοχέων δεν αποτελεί τη πρωτογενή αιτία όλων των περιστατικών άγχους



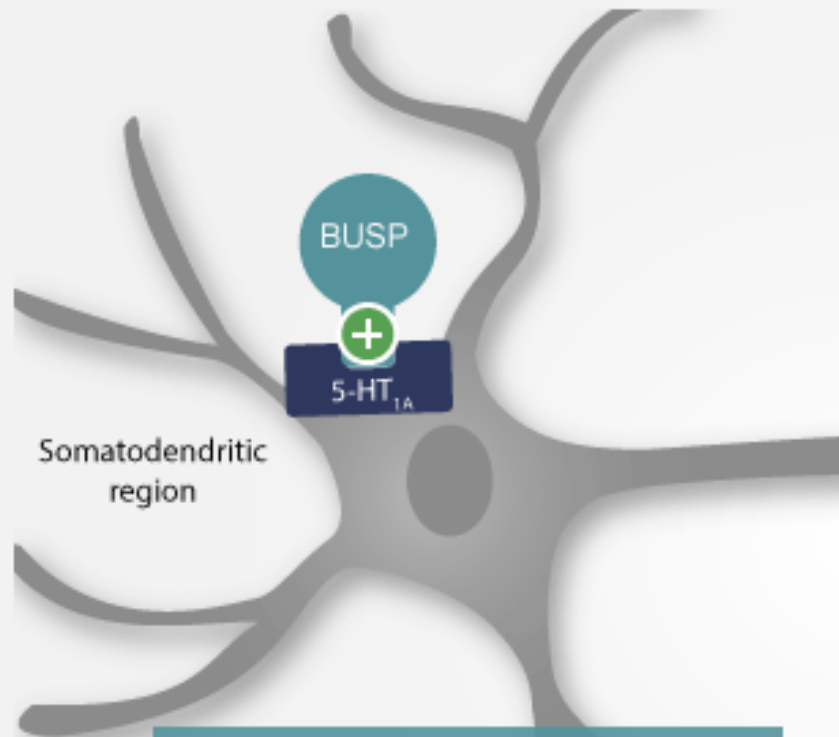
ΣΥΝΔΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ 5-HT_{1A}

- Ενώ απλές αρυλοπιπεραζίνες συνδέονται χωρίς εκλεκτικότητα σε υποδοχείς σεροτονίνης, όσες φέρουν στο N4 αλειφατική αλυσίδα (μήκους 2-5 C, ιδανικά 4 C = long chain piperazines) συνδέονται **εκλεκτικά** στους 5-HT_{1A} υποδοχείς.
- Το αρύλιο μπορεί να είναι φαινύλιο ή ετεροαρωματικό σύστημα (πυριδιν-2-υλο-)
- Η πιπεραζίνη (ακέραια) είναι απαραίτητη για τη σύνδεση
- Σε απόσταση (ρόλος του συνδέτη), στο άλλο άκρο του μορίου υπάρχει χώρος για ογκώδη υποκαταστάτη

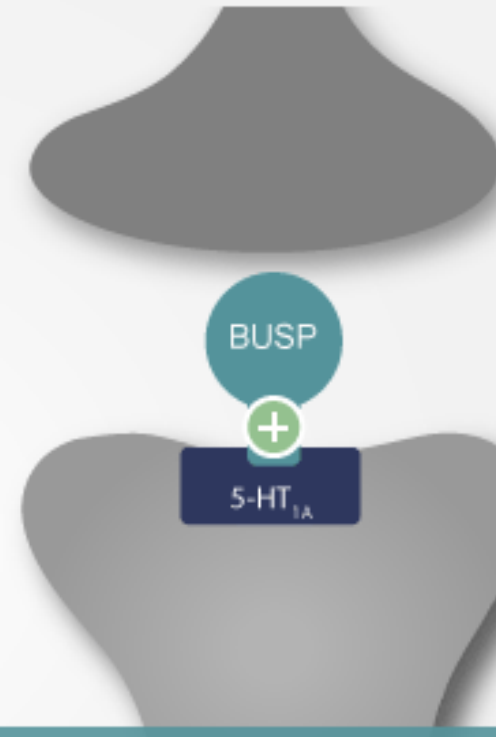


- **Προσυναπτικοί 5HT_{1A} αυτοϋποδοχείς σεροτονίνης:** εξασφαλίζουν φυσιολογικά επίπεδα άγχους – επηρεάζουν και επηρεάζονται από άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών
- **Μετασυναπτικοί αυτο- και ετερο- υποδοχείς σεροτονίνης** εντοπίζονται κυρίως σε εγκεφαλικές περιοχές που σχετίζονται με γνωσιακή λειτουργία / μνήμη και με την φοβική αντίδραση (αμυγδαλές).

Φυσιολογικά υπάρχει ισορροπία μεταξύ προσυναπτικής (ανταγωνιστικής) και μετασυναπτικής (αγωνιστικής) δράσης



Buspirone is a full agonist at presynaptic 5HT1A receptors



Buspirone is a partial agonist at postsynaptic 5HT1A receptors

- Ως αγωνιστής στους προσυναπτικούς 5HT1A υποδοχείς αναστέλλει αρχικά την απελευθέρωση σεροτονίνης. Όμως, σε παρατεταμένη χορήγηση την ενισχύει (απευαισθητοποίηση προσυναπτικών υποδοχέων).
- Η προσαρμογή της ευαισθησίας υποδοχέων σε εγκεφαλικές περιοχές με 5HT1A υποδοχείς ερμηνεύει τον λανθάνοντα χρόνο έναρξης της φαρμακολογικής δράσης.
- Ως μερικός αγωνιστής σε μετασυναπτικούς υποδοχείς σεροτονίνης, ασκεί **ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ** σε συγκεκριμένες περιοχές του **εγκεφάλου**. Ανταγωνιστής και σε D2, α1, α2

- **Ενδείξεις:** Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή (generalized anxiety disorder, GAD), αγοραφοβία, μετατραυματικό stress, που αποδίδονται σε *υπερενεργοποίηση υποδοχέων σεροτονίνης* – σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (**buspirone + SSRI, + SNRI, +benzodiazepine**)
- Σε συνύπαρξη κατάθλιψης: αποτελεσματική μετά από ~1 μήνα
- Στη θεραπεία απεξάρτησης ατόμων με ιστορικό εξάρτησης –(rebound effect)

Ζάλη + γαστρεντερικές διαταραχές οι συχνότερες παρενέργειες



