

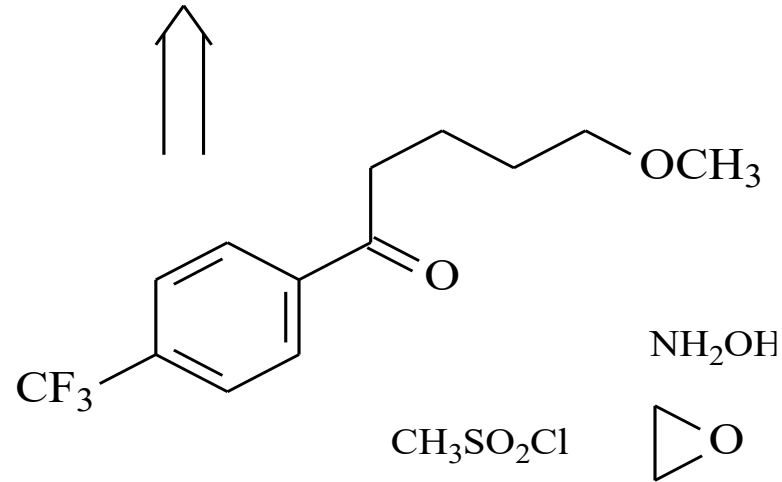
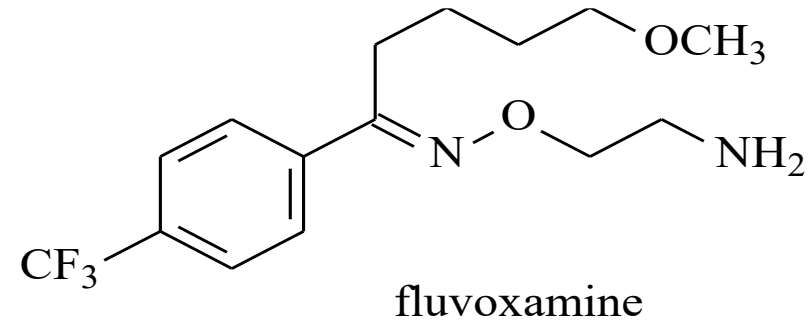
Obsessive compulsive disorder



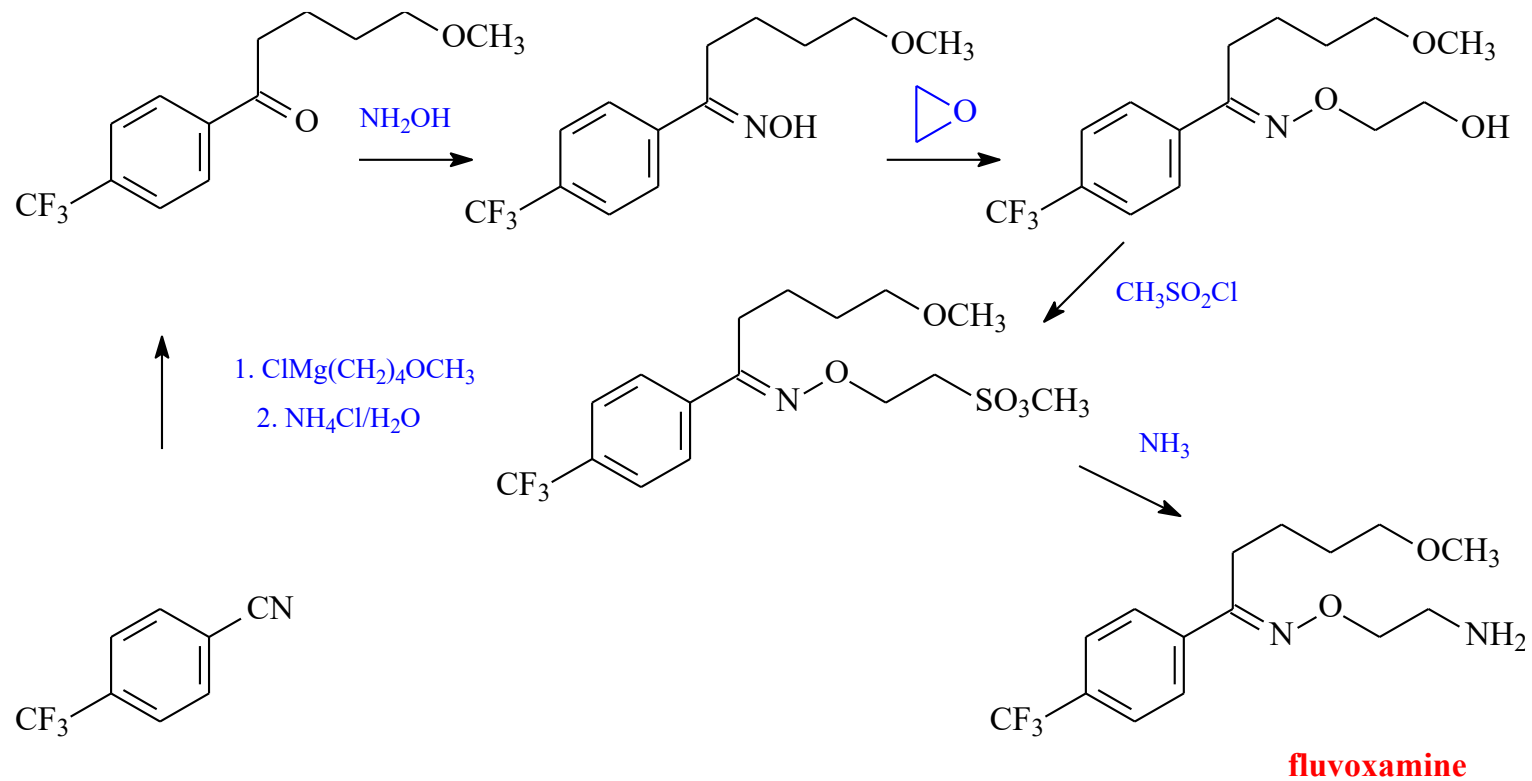
SSRI Fluvoxamine (trifluoroxime): O-2-αμνοαιθυλο-(E)-οξίμη της 5-μεθοξυ-1-[4-(τριφθορομεθυλο) φαινυλο] πενταν-1-όνης

Δομικό ανάλογο του τρικυκλικού **noxiptilin**, με στοιχεία που παραπέμπουν και στο **fluoxetine**. Η αντικαταθλιπτική δράση διατηρείται παρά την αφαίρεση του δεύτερου αρωματικού δακτυλίου. Η 4-CF₃ είναι καθοριστική για εκλεκτική δράση επί του SERT.

Στην Ευρώπη πήρε έγκριση ως αντικαταθλιπτικό φάρμακο, στις ΗΠΑ (FDA) χορηγείται ΜΟΝΟ σε **ψυχαναγκαστική συμπεριφορά** (συχνά, αλλά όχι πάντοτε, ανταποκρίνεται σε θεραπεία με SSRIs).



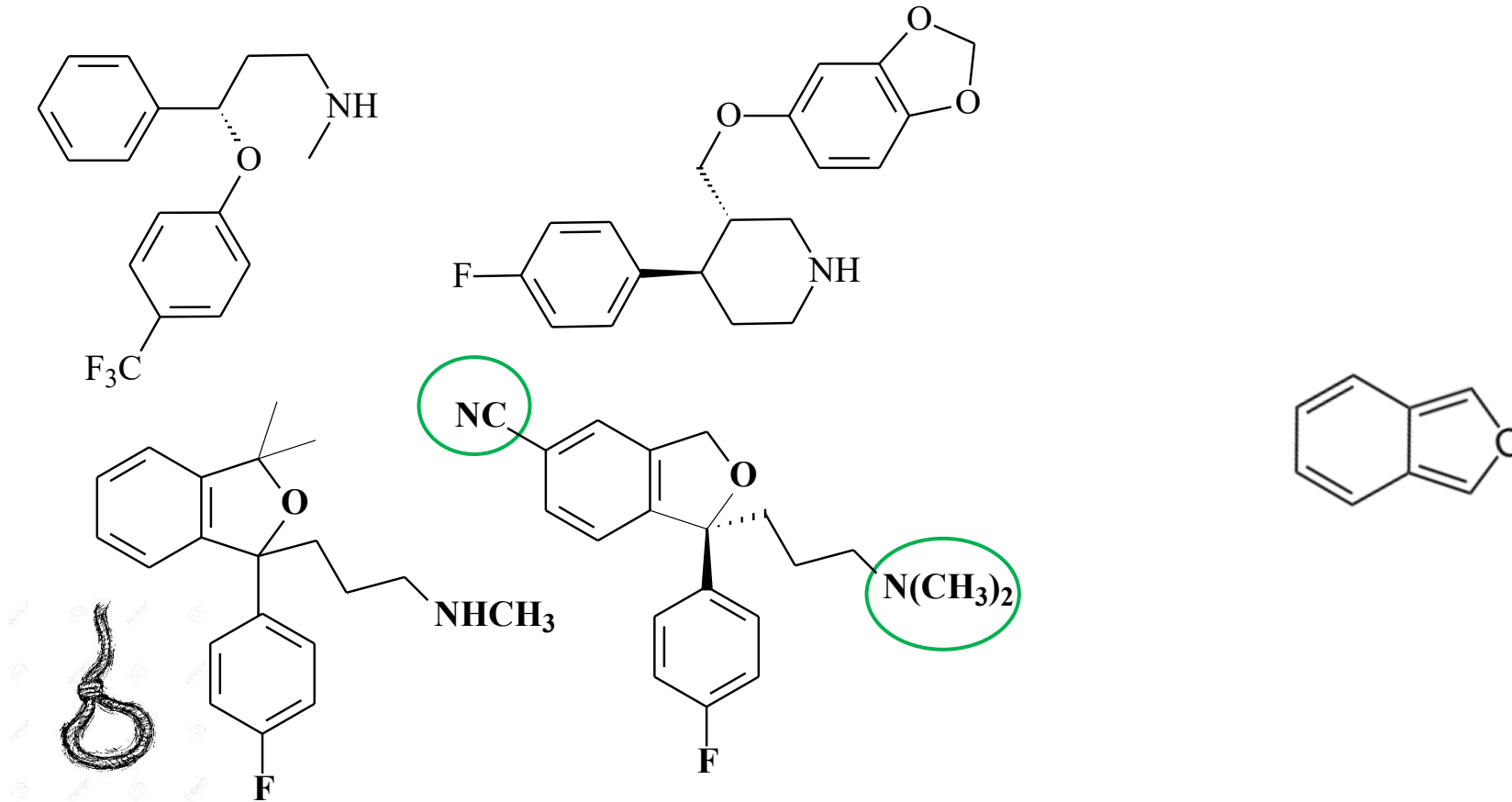
**O-2-αμνοαιθυλο-(E)-οξίμη της
5-μεθοξυ-1-[4-(τριφθορομεθυλο) φαινυλο] πενταν-1-όνης**



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

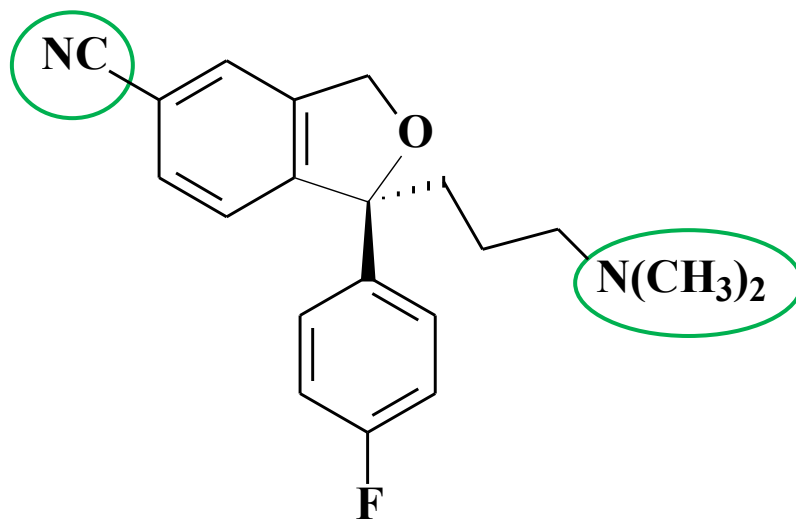


Citalopram: (*R,S*)-1-(3-διμεθυλαμινοπροπυλο)-1-(4-φθοροφαινυλο)-1,3-διυδροϊσοβενζοφουραν-5-καρβονιτρίλιο → **escitalopram**



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

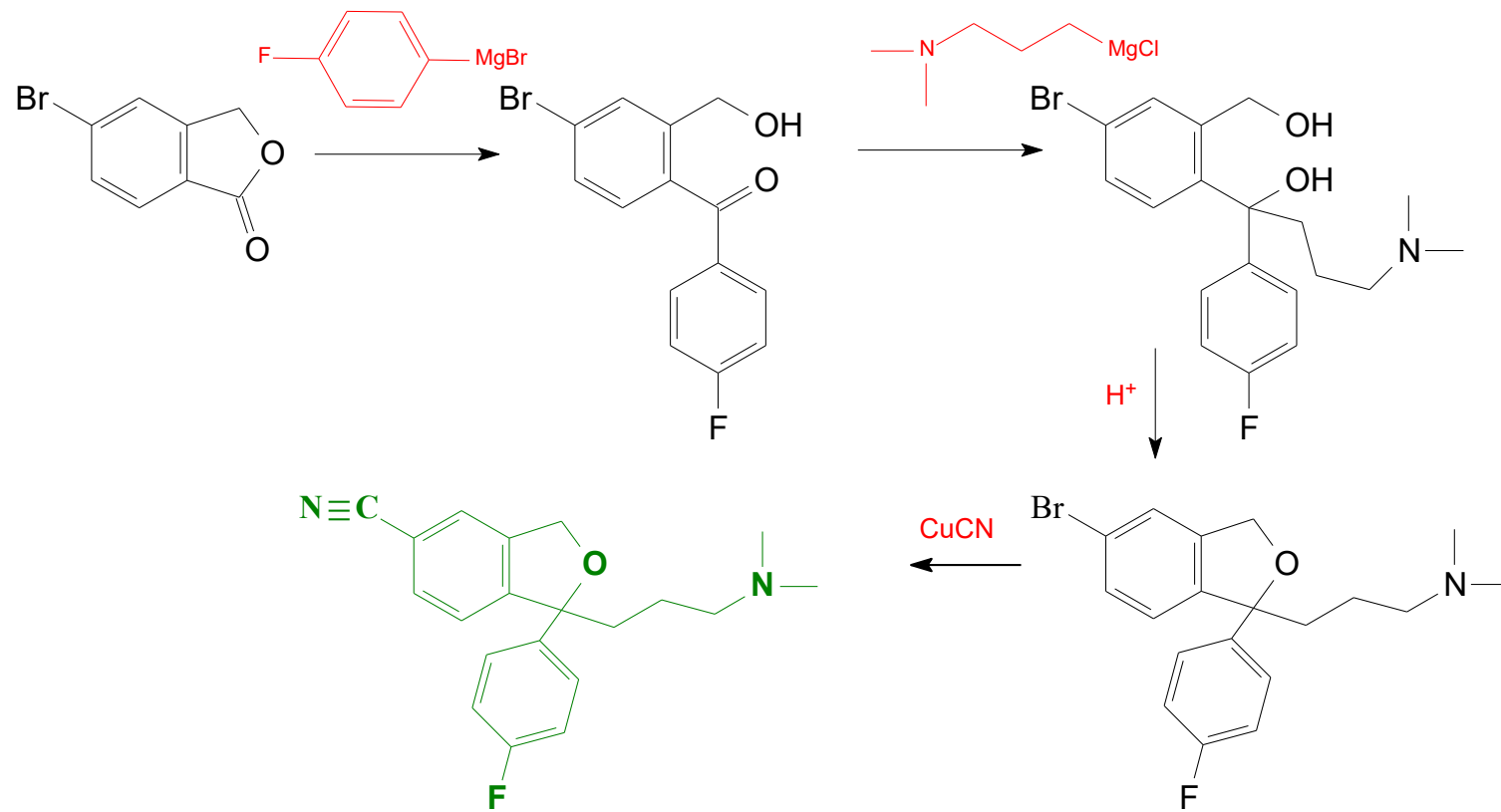
Το talopram αναπτύχθηκε ως **NSRI**. Επειδή **αυξάνει την αυτοκτονική διάθεση** μετατράπηκε, με κατάλληλη εισαγωγή υποκαταστατών, σε **ισχυρό SSRI**.



- Η 5-υποκατάσταση με ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες (-Cl, -CF₃, -CN) ενισχύει την εκλεκτικότητα για τον SERT.
- Η υποκατάσταση με νιτρίλιο αποδείχθηκε βέλτιστη.

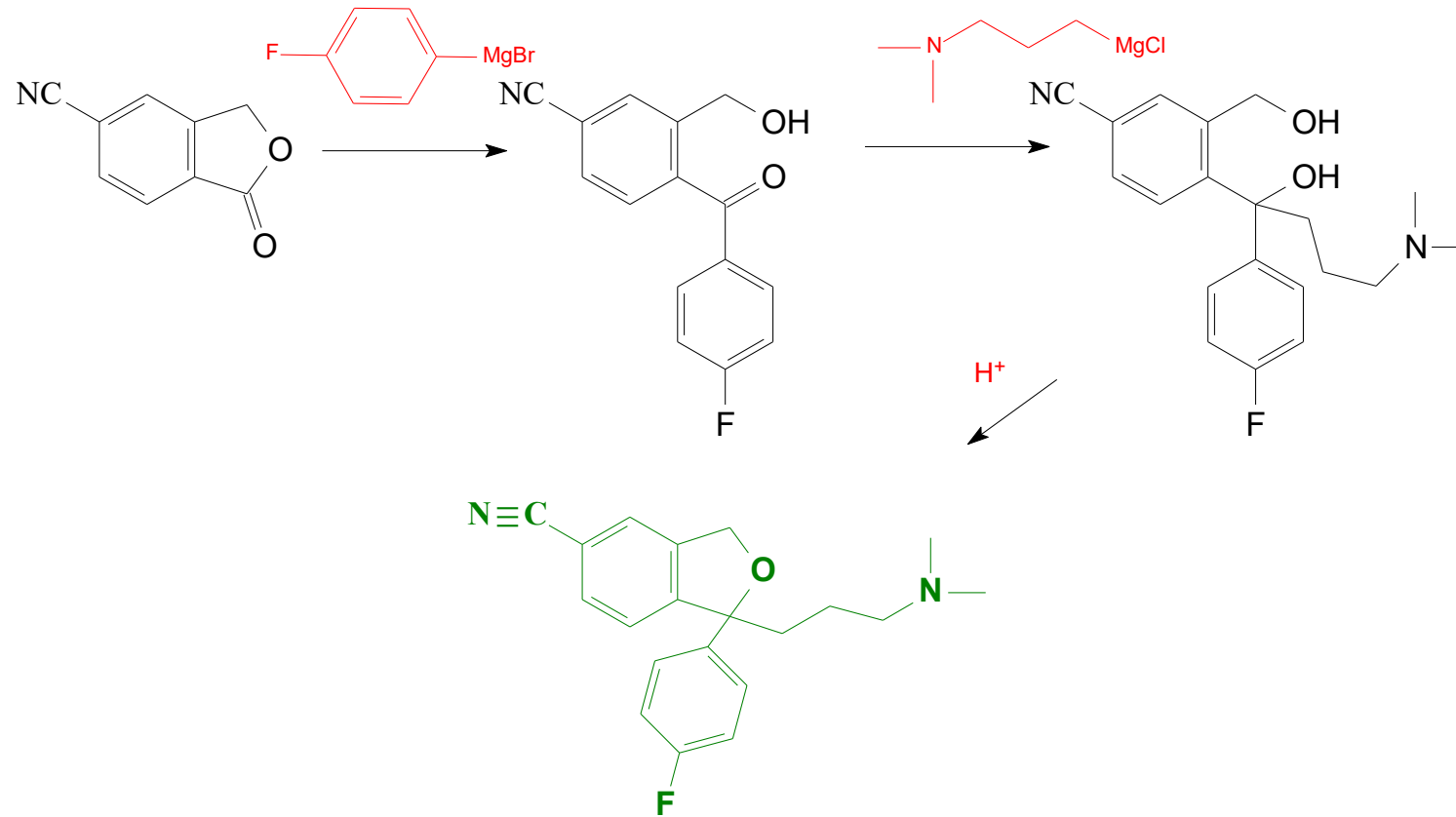
Είναι όμως μεταβολικά σταθερή αυτή η ομάδα?

Παραδόξως, το νιτρίλιο αποδείχθηκε μεταβολικά και χημικά σταθερό.



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

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



Είναι προτιμότερη η αποφυγή του τοξικού και επιβαρυντικού για το περιβάλλον κυανιούχου άλατος.

Ο διαχωρισμός του ρακεμικού μίγματος επιχειρείται στην ενδιάμεση διόλη.

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.

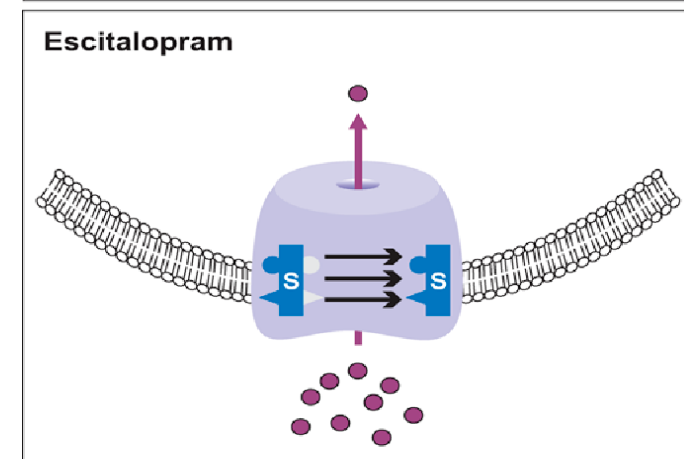
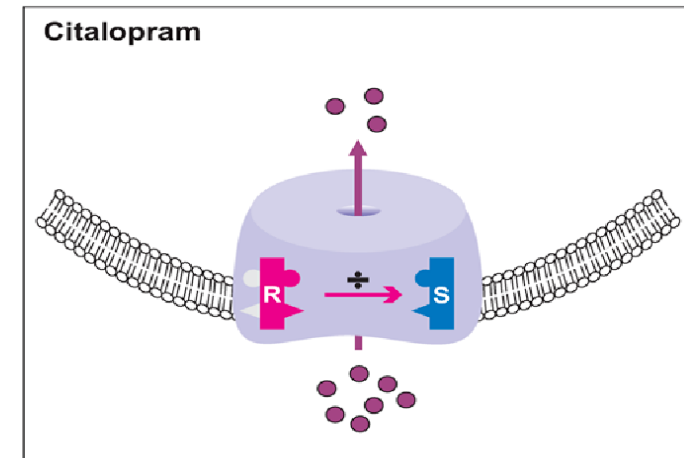
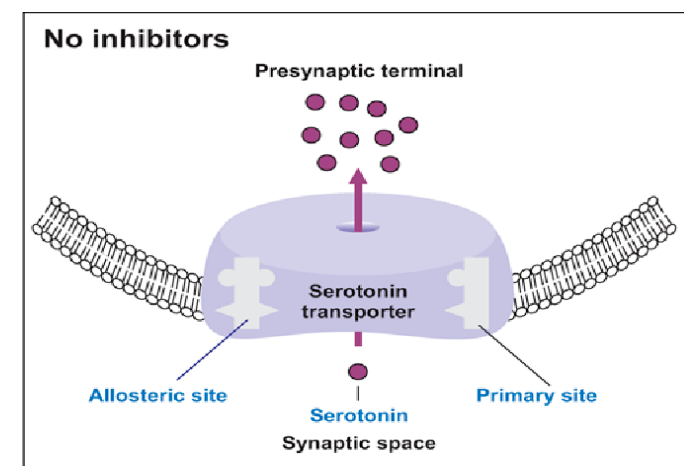
Η φαρμακολογική δράση αποδίδεται κυρίως στο **S-ισομερές: escitalopram**.

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.

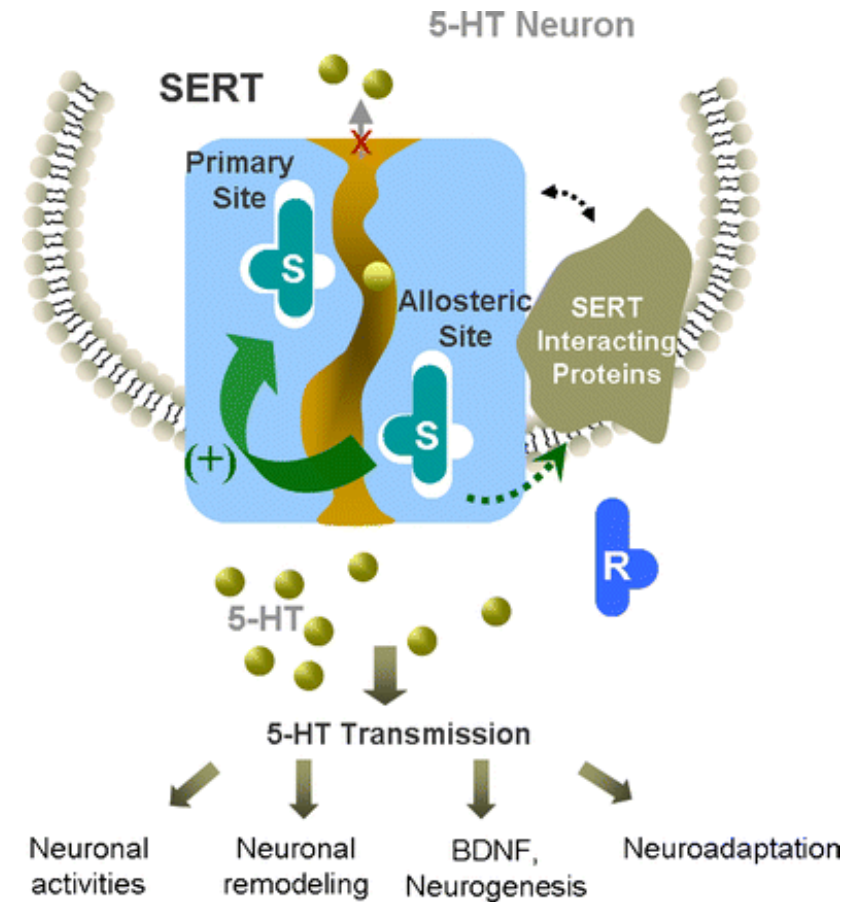
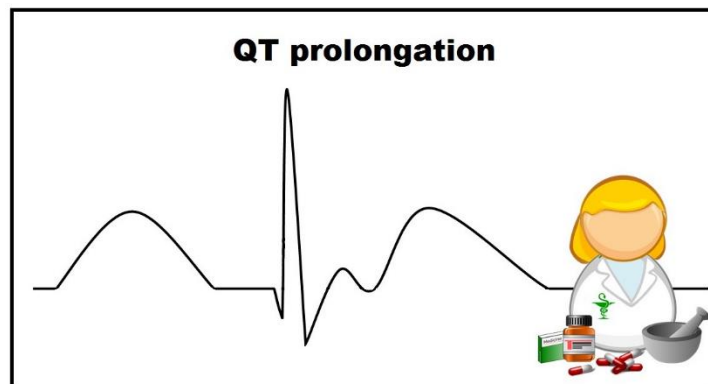


Η ενίσχυση της σεροτονινεργικής διαβίβασης, έχει ωφέλιμες επιπτώσεις στην επαγωγή της σύνθεσης του νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) και την ενίσχυση της λειτουργίας των συνάψεων: θεραπευτικό αποτέλεσμα με ενίσχυση της νευροπλαστικότητας.

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).

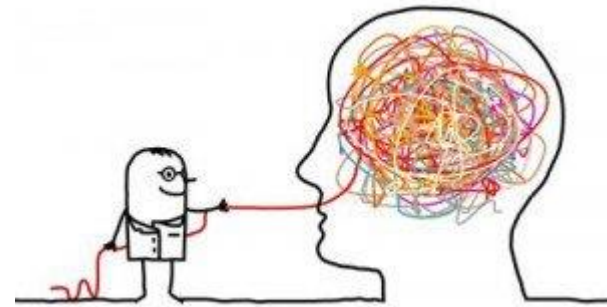
Γιατί δεν είναι πάντοτε αποτελεσματικά τα SSRI's?

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.

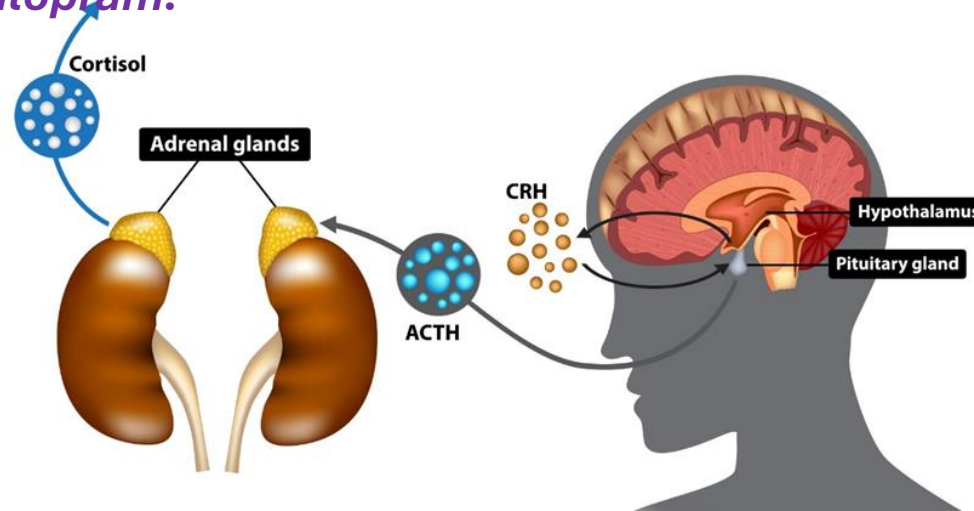
Υπάρχουν 14 είδη 5-HT υποδοχέων – Η διερεύνηση της λειτουργίας τους και της συσχέτισης τους με την παθοφυσιολογία ασθενειών είναι ανεπαρκής. Η φαρμακευτική παρέμβαση σε επίπεδο υποδοχέων είναι περιορισμένη.

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



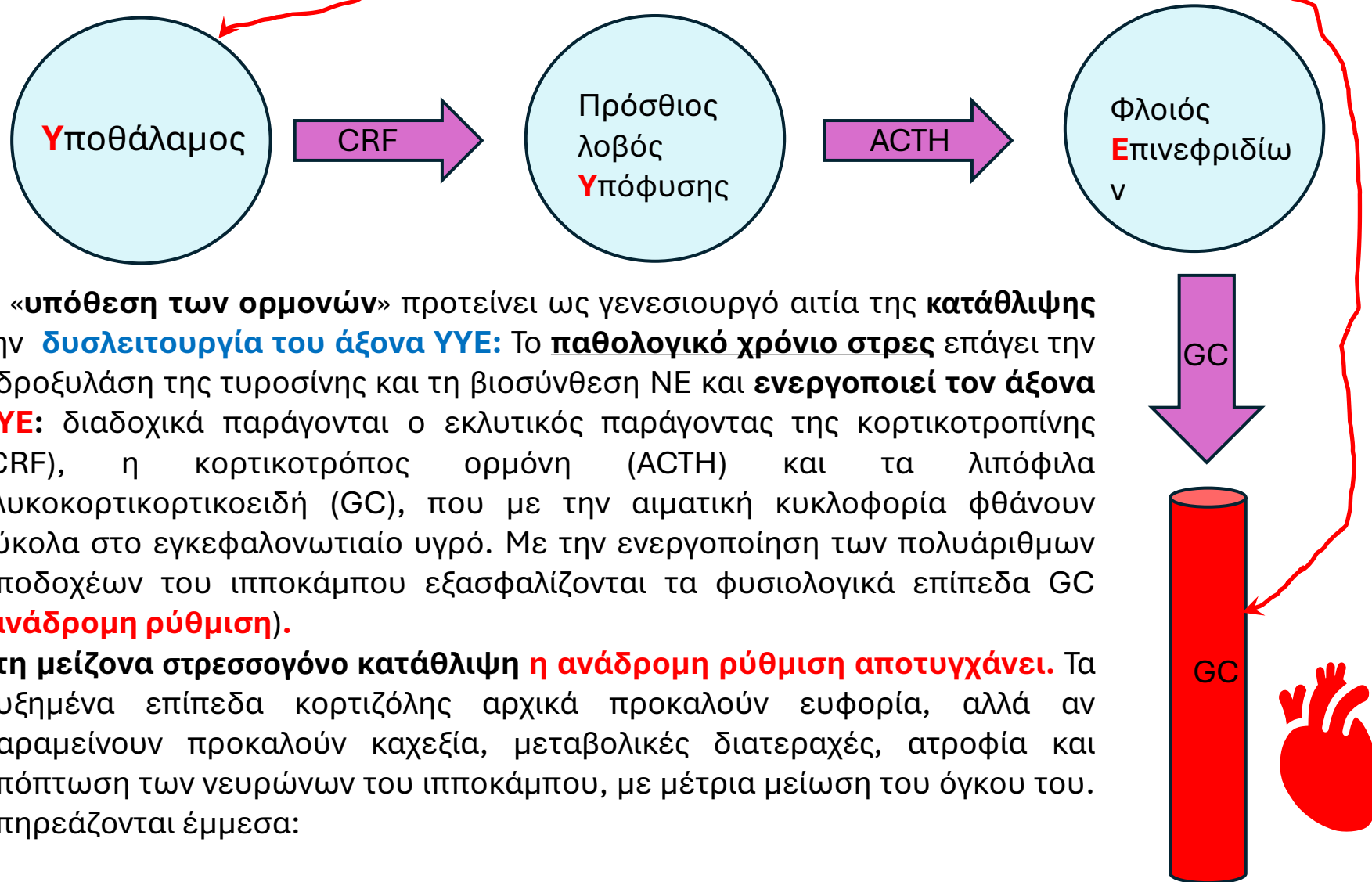
Απαιτείται περαιτέρω διεκκρίνηση της παθογένεσης της κατάθλιψης, στο επίπεδο όλων των εμφανιζόμενων διαταραχών του ΚΝΣ. Συχνά, η ασθένεια σχετίζεται με διαταραχή του νευροενδοκρινικού συστήματος και **αύξηση της έκλυσης κορτιζόλης, με δυσλειτουργία της ανάδρομης ρύθμισης του άξονα ΥΥΕ**. Η χρόνια έκθεση ευαίσθητων εγκεφαλικών δομών (πχ ο πλούσιος σε υποδοχείς στεροειδών ιππόκαμπος) σε αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης προκαλεί **νευροεκφύλιση**, που σχετίζεται με την εγκαθίδρυση σχιζοφρένειας, διπολικής διαταραχής ή άλλης μορφής κατάθλιψης και συνδέεται με την **αποτυχία της θεραπείας με SSRIs**.

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



Σε ορισμένους καταθλιπτικούς ασθενείς παρατηρείται **υπερενεργοποίηση της χολινεργικής νευροδιαβίβασης**: ανταποκρίνονται σε SSRIs ή NSRIs που ασκούν παράλληλα ανταγωνιστική δράση σε κεντρικούς nACh υποδοχείς.

Αρνητική ανάδρομη ρύθμιση

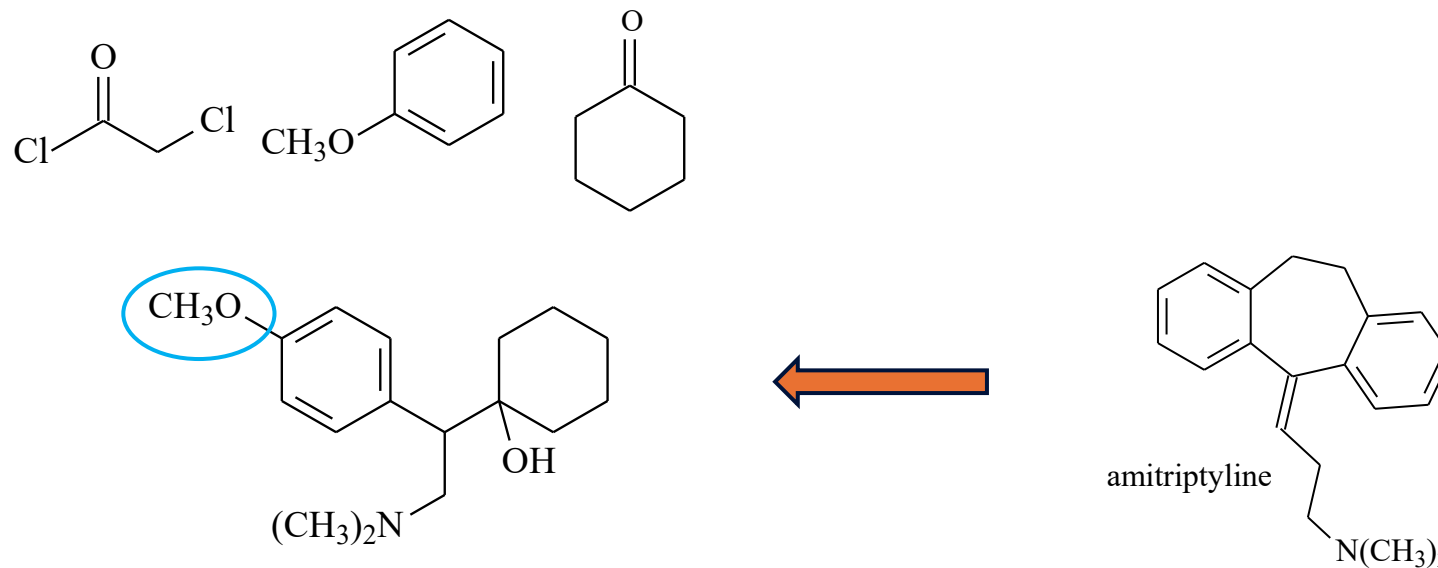


Η «**υπόθεση των ορμονών**» προτείνει ως γενεσιουργό αιτία της **κατάθλιψης** την **δυσλειτουργία του άξονα ΥΥΕ**: Το **παθολογικό χρόνιο στρες** επάγει την υδροξυλάση της τυροσίνης και τη βιοσύνθεση NE και **ενεργοποιεί τον άξονα ΥΥΕ**: διαδοχικά παράγονται ο εκλυτικός παράγοντας της κορτικοτροπίνης (CRF), η κορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH) και τα λιπόφιλα γλυκοκορτικοκοειδή (GC), που με την αιματική κυκλοφορία φθάνουν εύκολα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Με την ενεργοποίηση των πολυάριθμων υποδοχέων του ιπποκάμπου εξασφαλίζονται τα φυσιολογικά επίπεδα GC (**ανάδρομη ρύθμιση**).

Στη μείζονα στρεσογόνο κατάθλιψη η ανάδρομη ρύθμιση αποτυγχάνει. Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης αρχικά προκαλούν ευφορία, αλλά αν παραμείνουν προκαλούν καχεξία, μεταβολικές διαταραχές, ατροφία και απόπτωση των νευρώνων του ιπποκάμπου, με μέτρια μείωση του όγκου του. Επηρεάζονται έμμεσα:

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

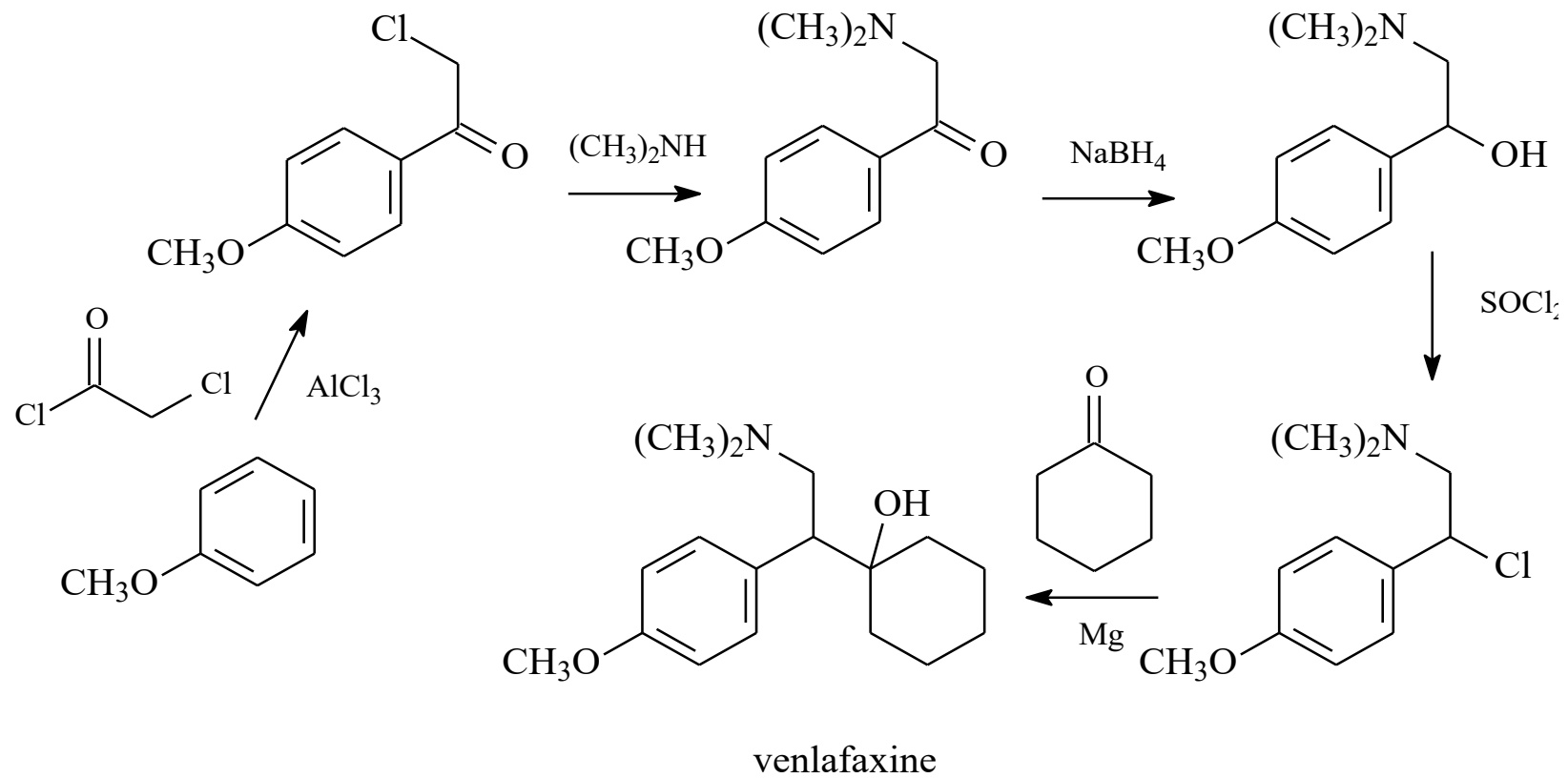
NSRIs

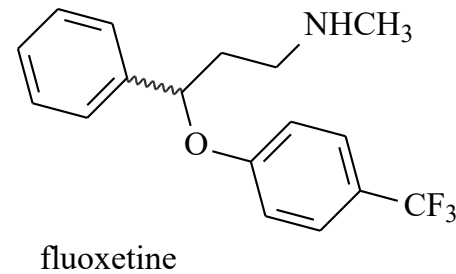
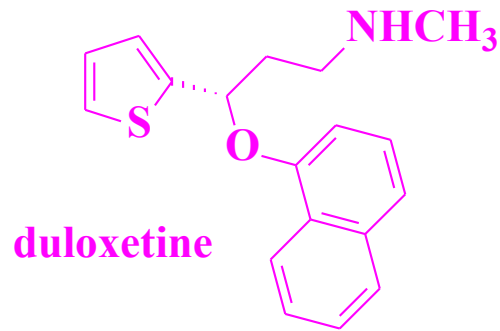
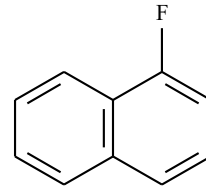
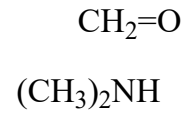
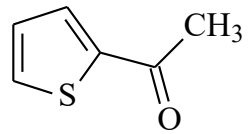


Venlafaxine (NSRI/SERT selective) και ως **O-desmethylvenlafaxine** για τη βαριά κατάθλιψη

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

Τα **NSRIs** είναι γενικά καλώς ανεκτά, με λιγότερες παρενέργειες από τα SSRIs (δεν προκαλούν καταστολή του ΚΝΣ, ή υπόταση). Χορηγούνται επίσης, σε μικρή δοσολογία **σε σύνδρομο μυοσκελετικού ή περιφερικού νευροπαθή πόνου, πχ έναντι μυαλγίας διαβητικών** (αποτελεσματικότερα από τα **SSRIs** – μηχανισμός: αναστολή των διαύλων νατρίου, ενισχυτική της κατιούσας ανασταλτικής οδού).



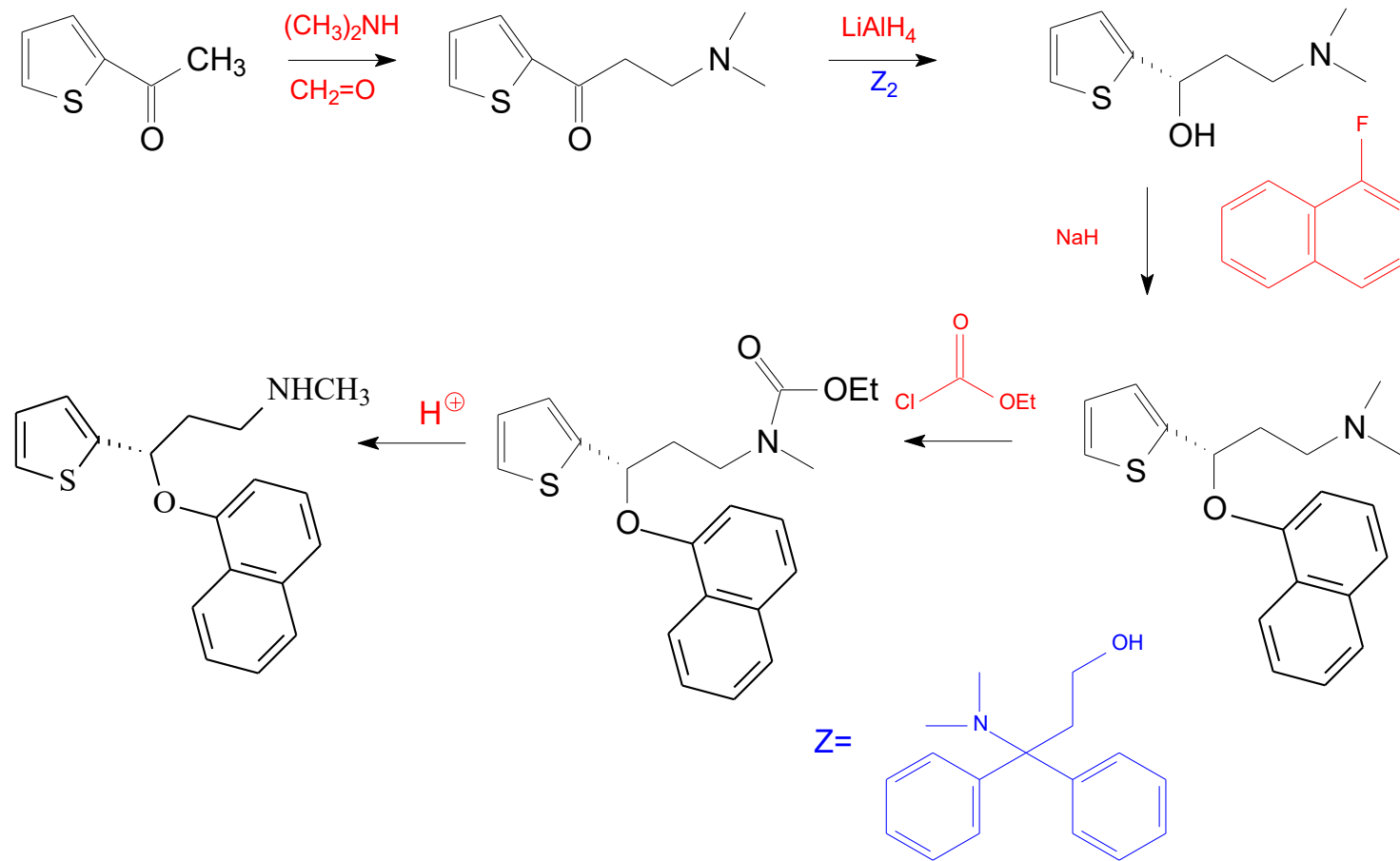


NSRI: Duloxetine (NSRI/ SERT selective)

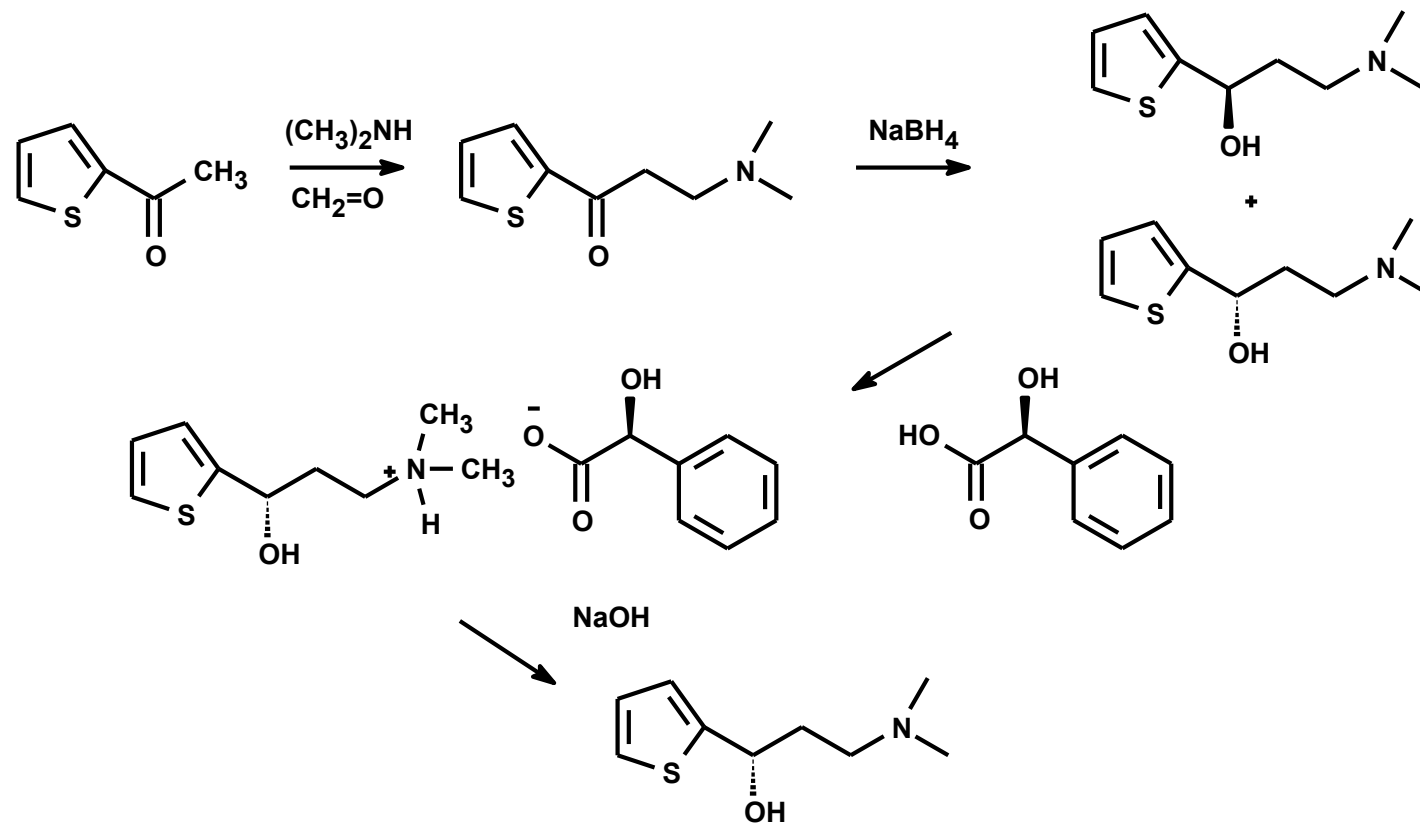
(S)-N-μεθυλο-3-(ναφθαλεν-1-υλοξυ)-3-(θειοφαιν-2-υλο)προπαν-1-αμίνη

Το duloxetine δεν παρουσιάζει συνάφεια για υποδοχείς – μικρή πιθανότητα παρενεργειών. Συνταγογραφείται και ως αναλγητικό, έναντι του χρόνιου νευροπαθούς πόνου.

Κυκλοφορεί ως καθαρό εναντιομερές .



Η αναγωγή μπορεί να γίνει στερεοεκλεκτικά με σύμπλοκο του LiAlH_4 .



Εναλλακτικά, η β-αμινοκετόνη ανάγεται με NaBH₄ και το ρακεμικό μίγμα της αμιναλκοόλης κατεργάζεται σε κατάλληλο διαλύτη με διάλυμα (S)-(+)-mandelic acid.

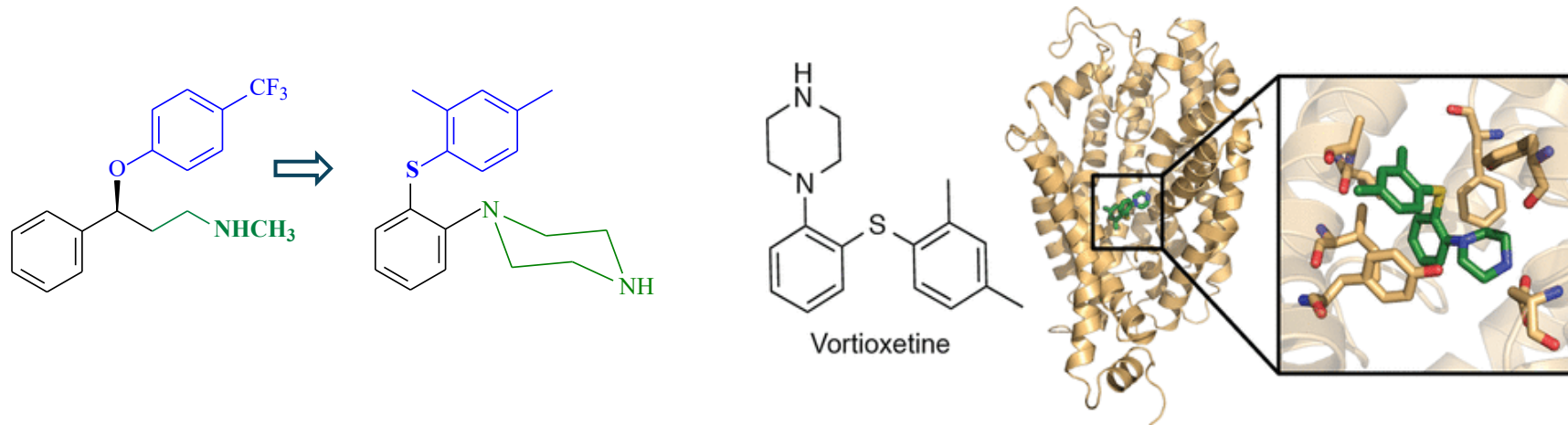
Το (S)-εναντιομερές σχηματίζει δυσδιάλυτο διαστερεοϊσομερές άλας και παραλαμβάνεται με διήθηση. Με την επίδραση υδατικού διαλύματος καυστικού νατρίου λαμβάνεται καθαρή η S-αλκοόλη.

Νεώτερα, πολυλειτουργικά φάρμακα αναπτύχθηκαν με σκοπό:

- την αύξηση της αποτελεσματικότητας
- τη μείωση των παρενεργειών.

Αποτελέσματα κατά περίπτωση, όχι θεαματικά

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



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

Σχεδιάστηκε ως δομικό ανάλογο του fluoxetine, με τη προσδοκία **ΑΜΕΣΗΣ** τροποποιητικής δράσης και επί 5HT υποδοχέων.

Ο όρος **πολυλειτουργικό φάρμακο** αναφέρεται σε παράγωγα που συνδυάζουν τουλάχιστον δύο διαφορετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι συγκλίνουν στο ίδιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα (στόχος η αύξηση αποτελεσματικότητας, με μείωση δοσολογίας/παρενεργειών).

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΕΝΑΝΤΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ

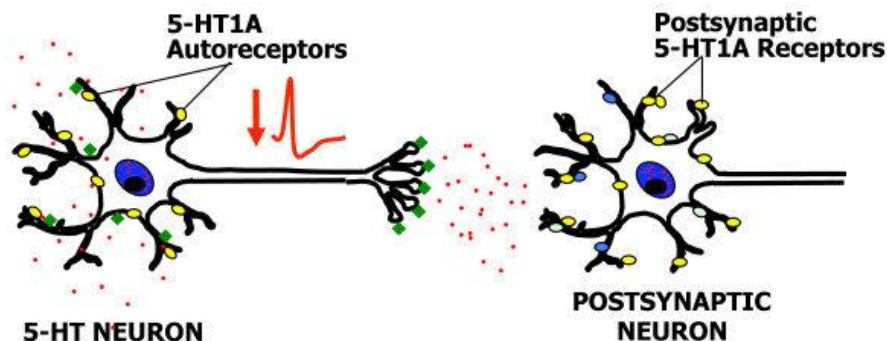
- Αποτελεσματικό σε κατάθλιψη που χαρακτηρίζεται από ανηδονία.
- Βελτίωση ταχύτητας ανταπόκρισης + νοητικής λειτουργίας σε ενήλικες και ηλικιωμένους
- Βελτίωση διάρκειας και ποιότητας ύπνου
- Αποτελεσματικό στη θεραπεία του νευροπαθούς πόνου
- Εμφανίζει λιγότερες/ηπιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες – ναυτία, σεξουαλική δυσλειτουργία, αύξηση σωματικού βάρους (ηπιότερη αναστολή του SERT)

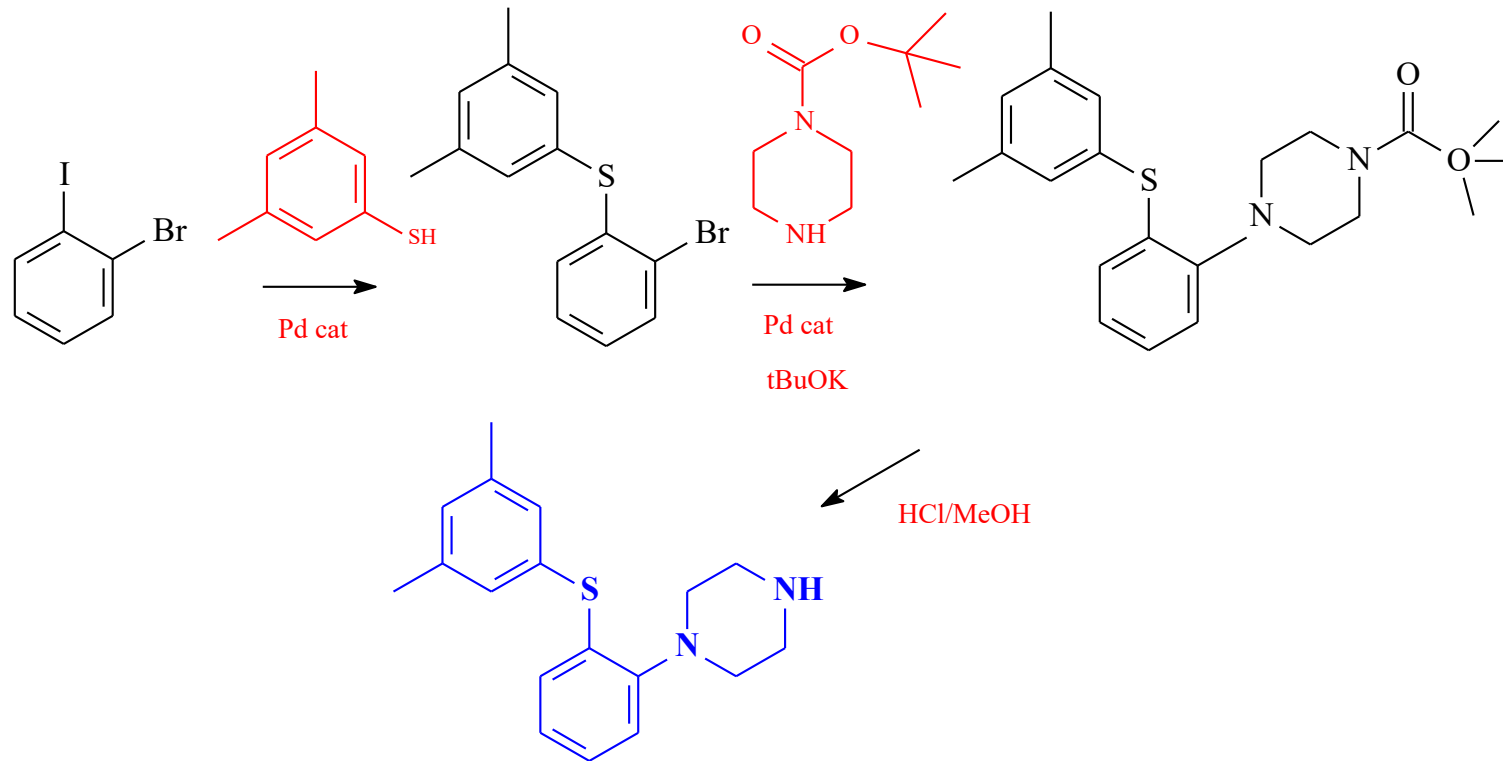
Vortioxetine

Η δέσμευση σε προσυναπτικούς αυτοϋποδοχείς 5HT1A αρχικά αναστέλλει την απελευθέρωση σεροτονίνης και καθυστερεί την εμφάνιση του θεραπευτικού αποτελέσματος των αναστολέων επαναπρόσληψης. Με σταδιακή απευαισθητοποίηση των αυτοϋποδοχέων η έκλυση σεροτονίνης επανέρχεται στο φυσιολογικό, αυξάνονται τα επίπεδα της στο συναπτικό χάσμα και ενισχύεται η λειτουργία της σύναψης. Η αγωνιστική δράση του vortioxetine επί των προσυναπτικών υποδοχέων επιταχύνει τη διαδικασία απευαισθητοποίησης και μειώνει τον λανθάνοντα χρόνο εμφάνισης του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Γιατί όμως βελτιώνει τη νοητική λειτουργία?

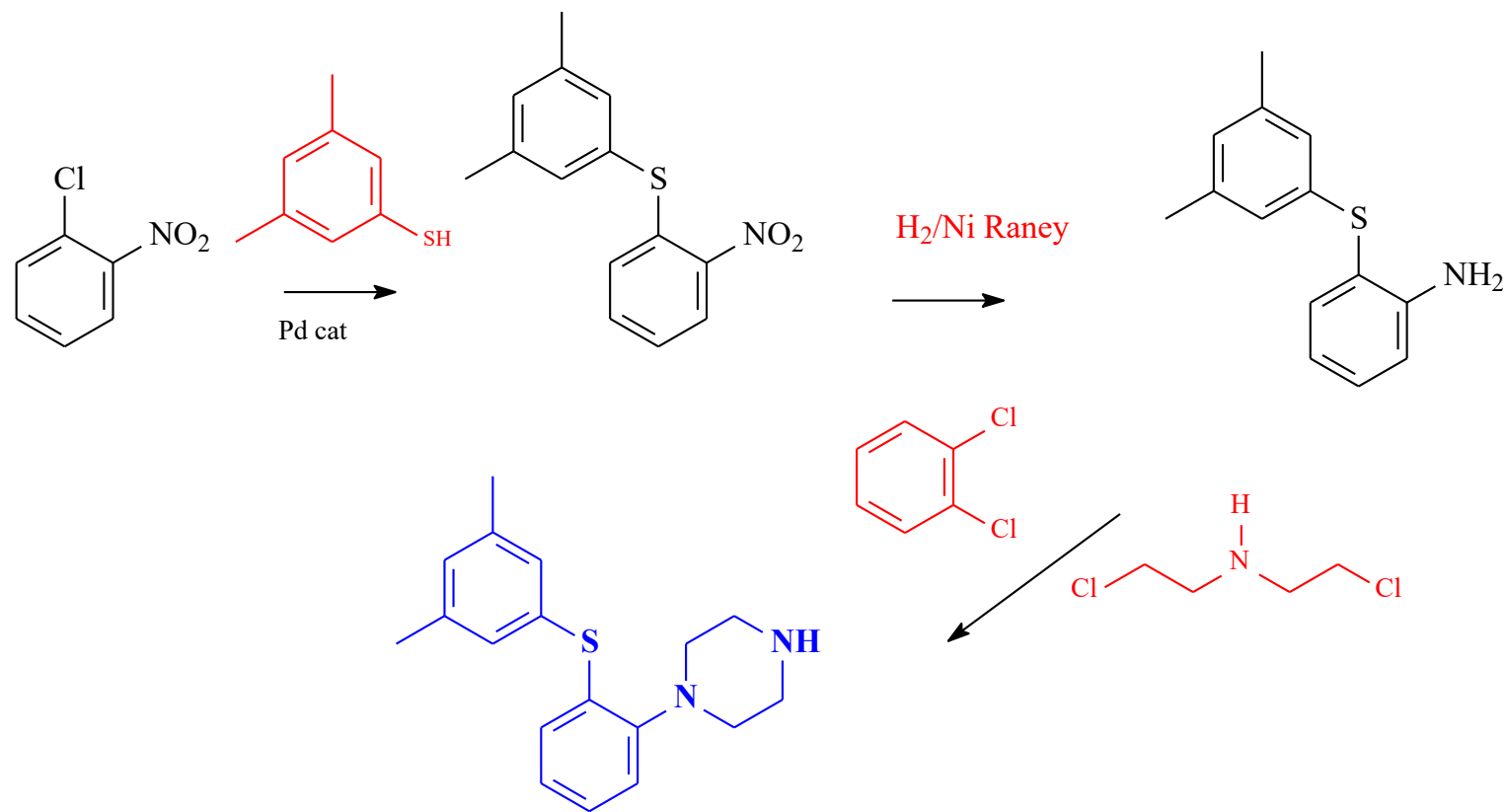
Δρα ως ισχυρός αναστολέας του SERT + τροποποιητής επί διαφόρων 5-HT υποδοχέων (5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}) με συνολικό αποτέλεσμα την **αύξηση της απελευθέρωσης διαφόρων νευροδιαβιβαστών** (σεροτονίνης, ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης, ακετυλοχολίνης, ισταμίνης) που συνεισφέρουν θετικά στο αποτέλεσμα. Επί πλέον, η αύξηση των 5-HT επιπέδων **στον προμετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο είναι σημαντική** και επάγει τη πλαστικότητα των συνάψεων και τη νευρογένεση, βελτιώνοντας τη διάθεση και ενισχύοντας τη νοητική και μνημονική λειτουργία.



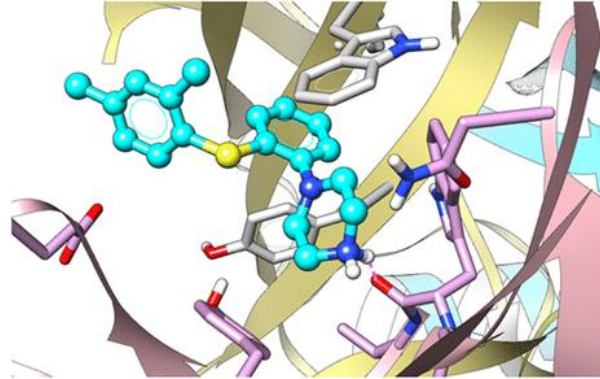


Vortioxetine 1-{2-[(2,4-Διμεθυλοφαινυλο)θειο]φαινυλο}πιπεραζίνη

χορηγείται στη βαριά κατάθλιψη (σε κλινικές δοκιμές και για γενικευμένη αγχώδη διαταραχή).



Μια νέα μέθοδος σύνθεσης της vortioxetine hydrobromide με μεγαλύτερη συνολική απόδοση.

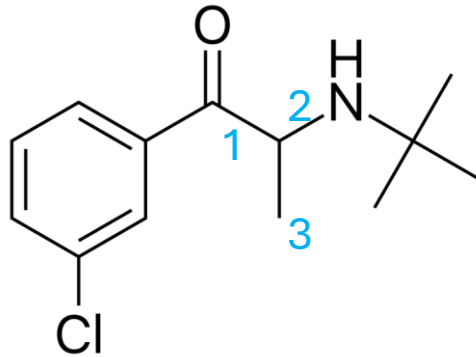


Η επιτυχία του **Vortioxetine** μετατόπισε τον θεραπευτικό στόχο της κατάθλιψης, που επί σειρά ετών βασίσθηκε αποκλειστικά στην υπόθεση των μονοαμινών.

Σε αρκετές περιπτώσεις χρειάζεται να δοθεί παράλληλα έμφαση στη **βελτίωση της νευροπλαστικότητας και την ενίσχυση της νοητικής λειτουργίας.**

Πολυλειτουργικά αντικαταθλιπτικά: Bupropion

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

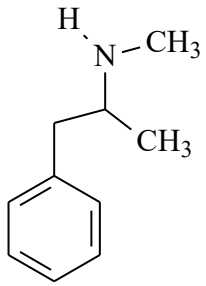


Αίσθημα ικανοποίησης από τη πρόσληψη τροφής
Ικανοποίηση από σεξουαλική/κοινωνική επαφή

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

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

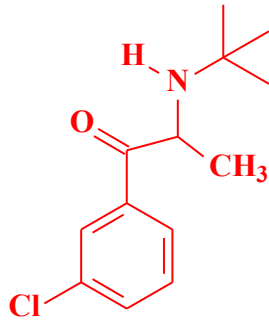
Αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης βελτιώνει την διάθεση, την εγρήγορση και τη libido, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε εξάρτηση.



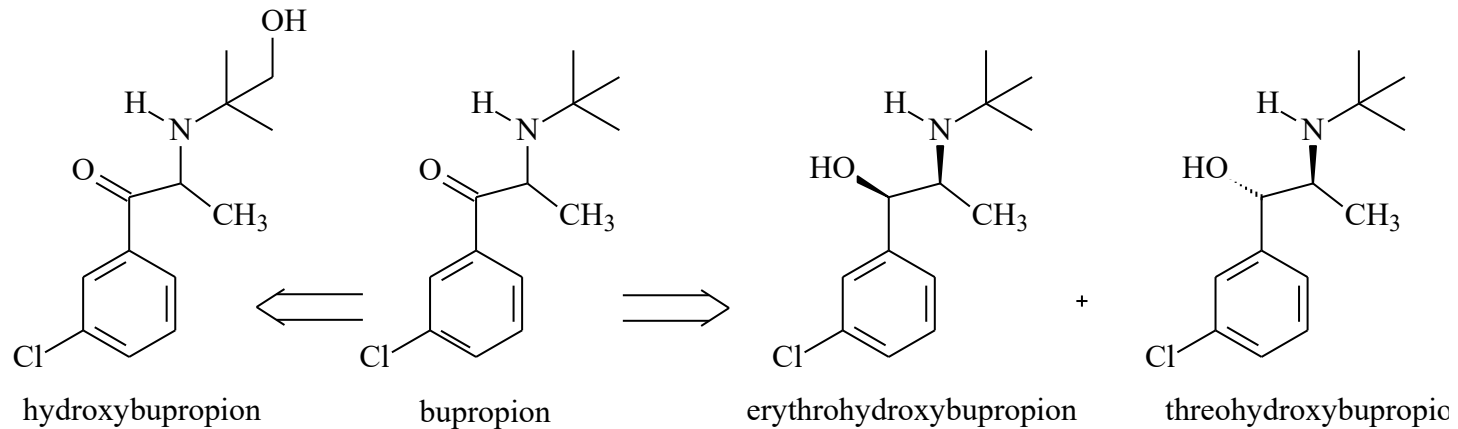
methamphetamine

Η στεreoχημική παρεμπόδιση που ασκεί το *tert*-βουτύλιο εμποδίζει την *N*-απαλκυλίωση και μειώνει τον κίνδυνο εθισμού

Παράγονται υδροξυλιωμένοι μεταβολίτες που συσσωρεύονται, είναι ενεργοί και **ΣΥΝΕΙΣΦΕΡΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ** στη δράση του φαρμάκου



bupropion

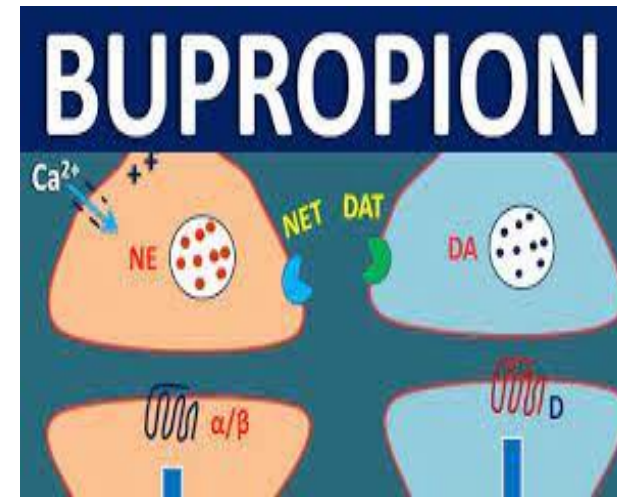


1970-1986: κυκλοφόρησε αρχικά ως αντικαταθλιπτικό, αποτελεσματικό σε ανηδονία και χρόνια κόπωση. Αποσύρθηκε λόγω εμφάνισης σπασμών επιληπτικού τύπου (σοβαρή παρενέργεια).

1989: επανακυκλοφόρησε με μειωμένη δοσολογία, σε σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης.

Μέτριας δραστηριότητας, αποτελεσματικό σε συγκεκριμένες μορφές κατάθλιψης.

- Δεν είναι εθιστικό
- Δεν προκαλεί καταστολή (ελαφρώς διεγερτικό)
- **Πιθανή πρόκληση αυπνίας**
- **Απίθανη η σεξουαλική δυσλειτουργία, ή η αύξηση του βάρους => καλή συμμόρφωση ασθενών.**



Εξαιρούνται:

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

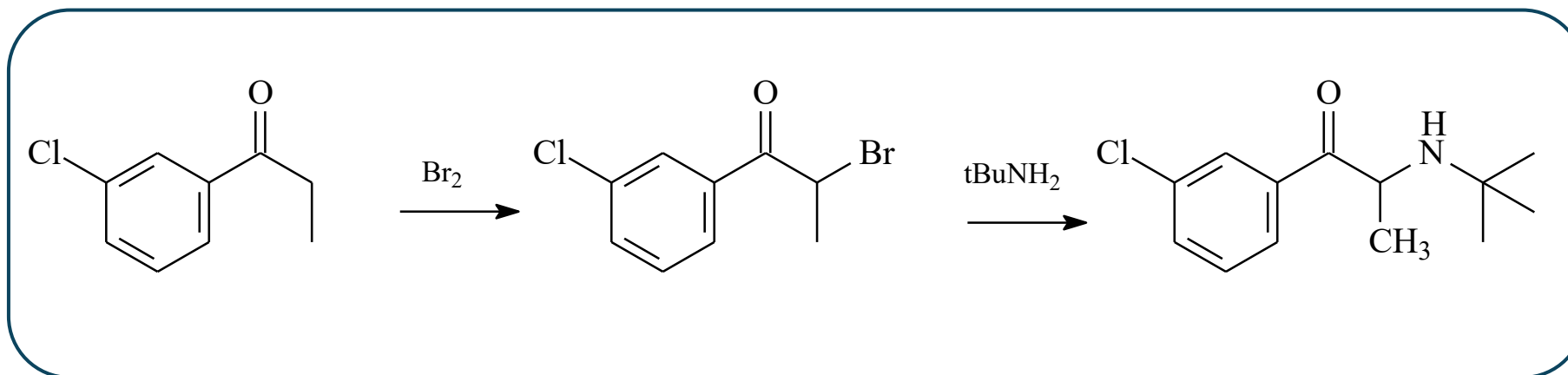


Θεραπεία υποστήριξης της απεξάρτησης από το κάπνισμα: μειώνει την έντονη επιθυμία και τη δυσφορία (σύνδρομο στέρησης κατά τη διακοπή του καπνίσματος) - **αποτελεσματικό σε βάθος χρόνου**



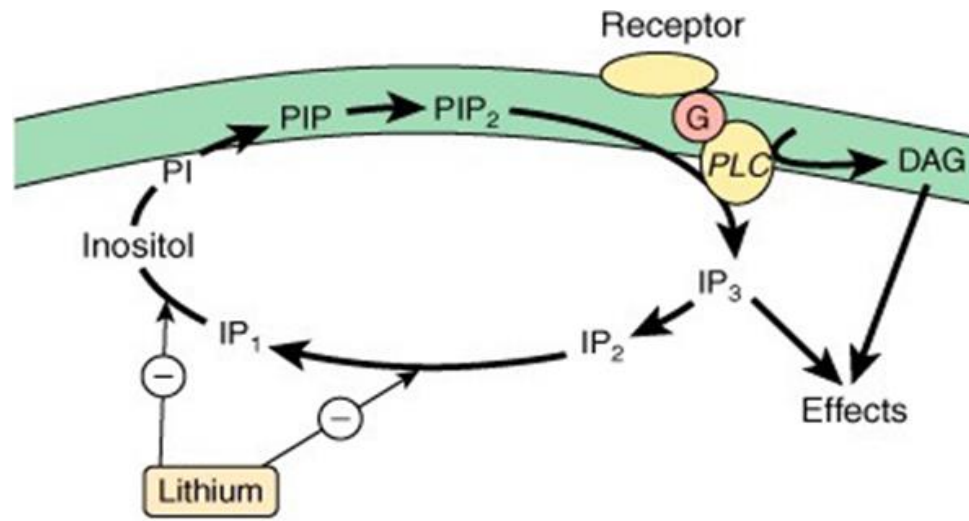
Η δράση αποδίδεται στην αναστολή DAT και NET. Κατά τη διακοπή του καπνίσματος παρατηρείται **μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης στο ΚΝΣ.** Παράλληλα, η πτώση των επιπέδων νικοτίνης αυξάνει την ευαισθησία των νοραδρενεργικών νευρώνων και αυτήν ανταγωνίζεται το bupropion και οι μεταβολίτες του.

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



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

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

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