

Κατασταλτικά του ΚΝΣ

- Γενικά αναισθητικά
- Υπνωτικά φάρμακα
- Ηρεμιστικά/Αγχολυτικά
 - Αντιεπιληπτικά

Το πιο γνωστό αγχολυτικό στη χώρα μας είναι το Xanax, ενώ συνολικά η χρήση αγχολυτικών φαρμάκων υπερβαίνει αυτή των αντικαταθλιπτικών, ίσως γιατί πολλοί καταφεύγουν στη λύση των αγχολυτικών έναντι προβλημάτων αϋπνίας, αγνοώντας ότι **οι διαταραχές ύπνου μπορεί να υποδηλώνουν** κάποιο άλλο πρόβλημα υγείας.

Σε σχέση με τη θεραπεία της κατάθλιψης, φαρμακευτική αγωγή υπολογίζεται ότι λαμβάνει μόλις το 40%-50% των ασθενών. Ένα μεγάλο ποσοστό πασχόντων παραμένει ακάλυπτο, επειδή είναι αδιάγνωστοι ή επειδή αρνούνται να πάρουν φάρμακα. Αποτέλεσμα αυτού είναι το ενδεχόμενο υποκατάστασης της θεραπείας με αλκοόλ ή ναρκωτικές ουσίες.

Ο ύπνος είναι **ενεργητική διαδικασία**, ρυθμίζεται από τον **δικτυωτό σχηματισμό**. Χαρακτηρίζεται από σταδιακή μείωση της **ανταπόκρισης στα εξωτερικά ερεθίσματα** και **στερεότυπη στάση**, ενώ **εύκολα διακόπτεται** από εξωτερικό ερέθισμα (διαφορά από το κώμα).

Μεταβολές φυσιολογικής λειτουργίας:

- **θερμοκρασίας**
- **ορμονικής δραστηριότητας**
- **καρδιακού και αναπνευστικού ρυθμού**

Η έλλειψη ύπνου χαρακτηρίζεται ως αυπνία (50% του πληθυσμού – μικρή υπεροχή των γυναικών). Αν είναι χρόνια (5-10% του πληθυσμού) έχει αρνητική επίπτωση στην υγεία (υπέρταση, διαβήτης, κατάθλιψη).

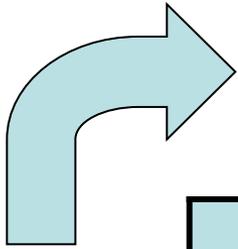
Το **ιδανικό υπνωτικό** δεν πρέπει να προκαλεί ισχυρή καταστολή του ΚΝΣ, ζάλη, αλλαγή συμπεριφοράς.

Η ήπια καταστολή του ΚΝΣ ελαττώνει και το άγχος.

ΟΛΑ τα κατασταλτικά του ΚΝΣ μπορεί να προκαλέσουν ήπια έως και ισχυρότατη καταστολή, ανάλογα με την οδό χορήγησης και τη χορηγούμενη δόση.



Η παρατεταμένη χρήση των υπνωτικών δεν πρέπει να ενθαρρύνεται: δεν επάγουν τον φυσιολογικό ύπνο, συχνά προκαλούν **ανοχή**, ενώ υπάρχει και **κίνδυνος εθισμού!**



Τα χρησιμοποιούμενα υπνωτικά φάρμακα δεν κατηγοριοποιούνται εύκολα βάσει φαρμακολογικής ή χημικής κατάταξης

Ενδεικτική κατάταξη υπνωτικών φαρμάκων

Αγωνιστές στον υποδοχέα GABA_A

Βενζοδιαζεπίνες

Βαρβιτουρικά

Ιμιδαζοπυριδίνες, πυραζολοπυριμιδίνες, κυκλοπυρρόνες

Ένυδρη χλωράλη

Αγωνιστές του υποδοχέα της μελατονίνης

Ανταγωνιστές νευροπεπτιδίων

Αντικαταθλιπτικά και αντιϊσταμινικά φάρμακα

Φυσικά προϊόντα

ΑΓΧΟΣ ΦΟΒΟΣ

Φόβος: από τις πλέον αναγνωρίσιμες συμπεριφορές. Φυσιολογική αντίδραση σε απειλητικό ερέθισμα – προετοιμασία για άμυνα/πάλη

Φοβική διαταραχή:

Υπερβολική αντίδραση σε αμελητέο ερέθισμα (πχ κρίση πανικού), ή αντίδραση απουσία απειλητικού ερεθίσματος

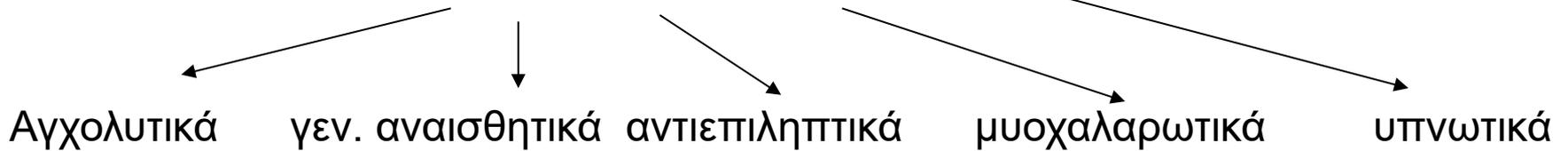
Διάφορα είδη: κρίση πανικού, μετατραυματικό stress, φοβίες, εμμονές, σύνδρομο γενικευμένου άγχους (GAD)

Οι φοβικές διαταραχές αντιμετωπίζονται με:

- κατασταλτικά του ΚΝΣ (βενζοδιαζεπίνες)
- αρυλοπιπεραζίνες (buspiron)
- β-αναστολείς (πχ σε αγοραφοβία)
- αντικαταθλιπτικά φάρμακα: είναι αποτελεσματικά όταν συνυπάρχουν κ.α. διαταραχές (κατάθλιψη)

BENZODIAZEPINES

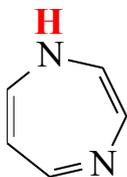
κατασταλτικά του ΚΝΣ



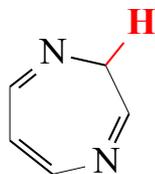
Η **φαρμακοκινητική τους συμπεριφορά** είναι σημαντική για τη διαφοροποίηση της δράσης τους

Βενζοδιαζεπίνες: Οι βενζοδιαζεπίνες προσδένονται επί του $GABA_A$ και δρουν στη πλειονότητα τους ως αλλοστερικοί θετικοί τροποποιητές => **αύξηση της συχνότητας διάνοιξης του διαύλου χλωρίου**. Ενίσχυση της δράσης του GABA κυρίως σε αμυγδαλές, διάφραγμα, υποθάλαμο και επίφυση.

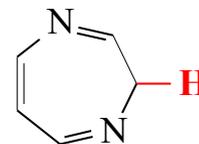
Η ενεργοποίηση του υποδοχέα $GABA_A$ αποτελεί τον σημαντικότερο κατασταλτικό μηχανισμό του ΚΝΣ – σημαντική η φαρμακευτική παρέμβαση.



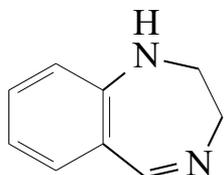
1H-1,4-diazepin



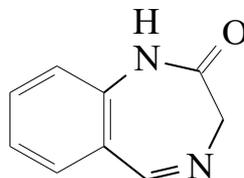
2H-1,4-diazepin



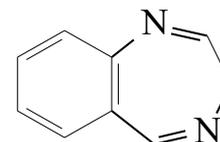
3H-1,4-diazepin



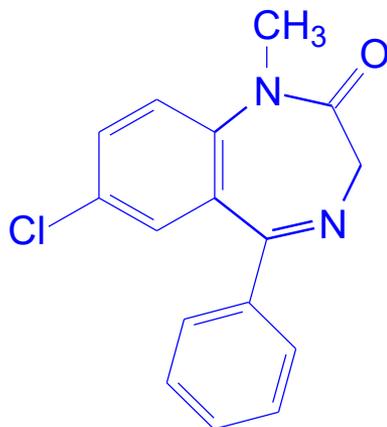
2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin



1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one



3H-1,4-benzodiazepin



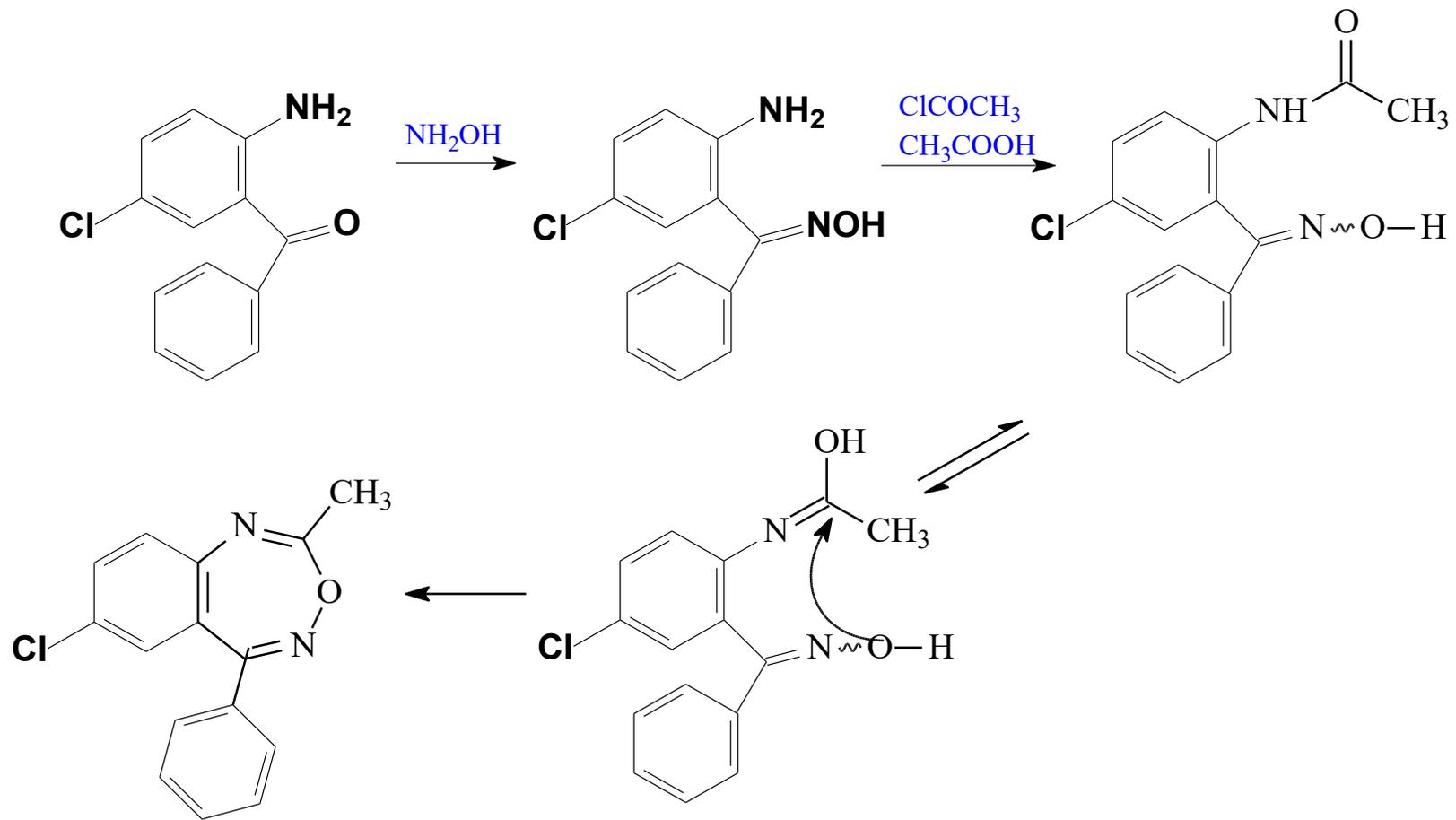
Diazepam

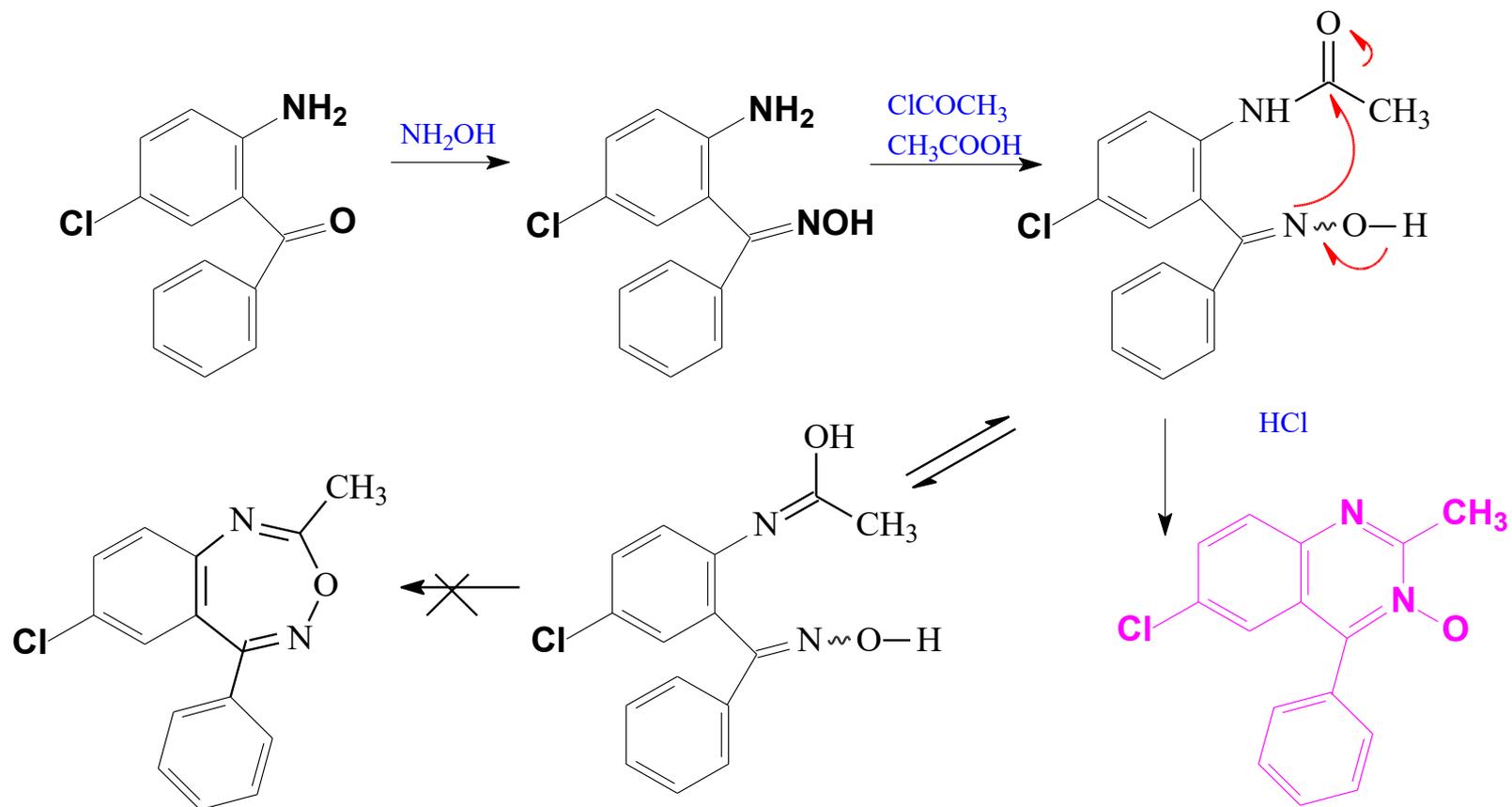
Valium^R

7-χλωρο-1,3-διϋδρο-1-μεθυλο-5-φαινυλο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη

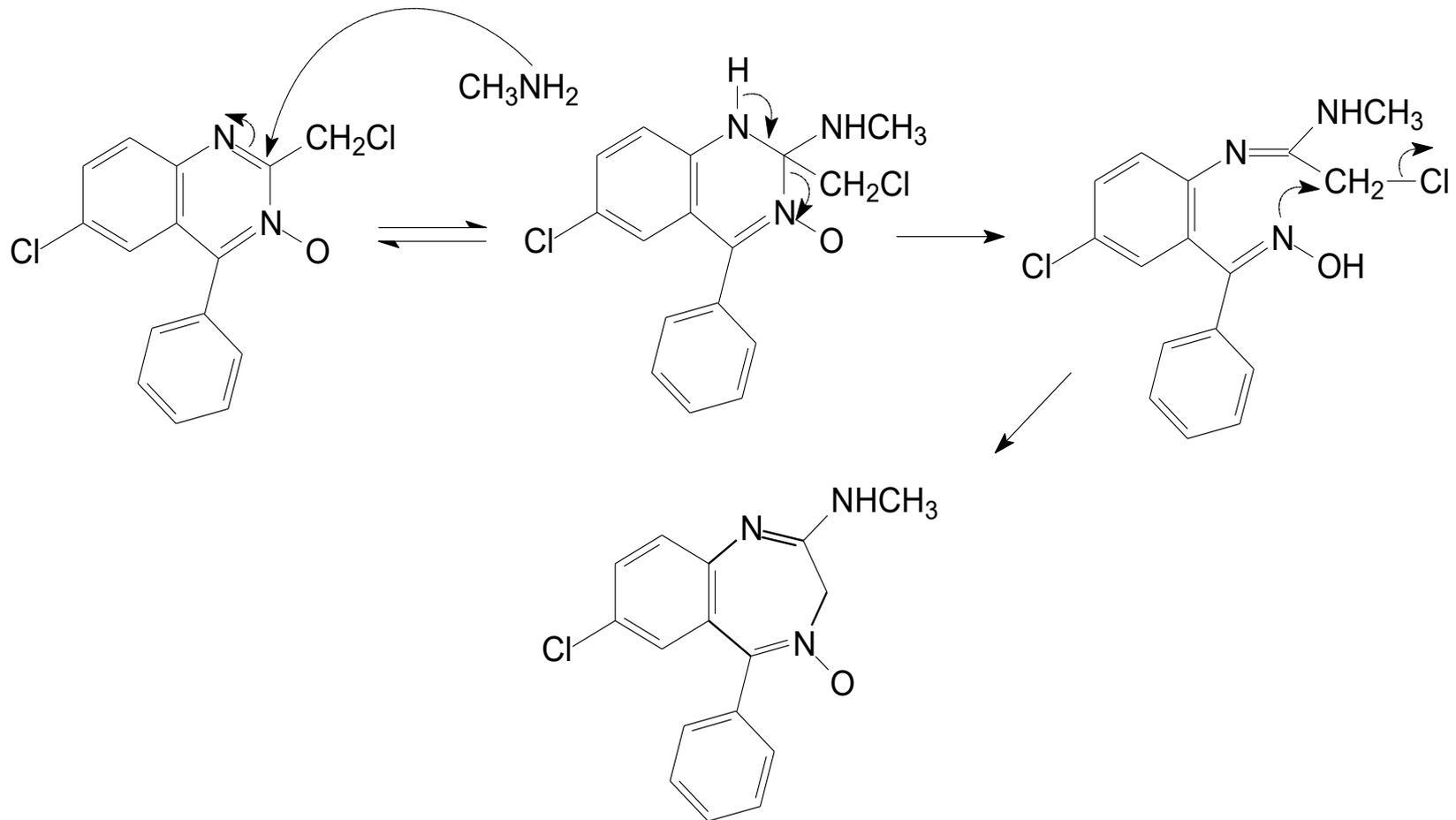
1954: Σύνθεση χλωροδιαζεποξειδίου στα εργαστήρια της **Hoffman La Roche**, όμως «ανακαλύπτεται» δύο χρόνια αργότερα.

1957-1959: στα δύο πρώτα έτη κυκλοφορίας του χορηγήθηκε σε 20.000 ασθενείς



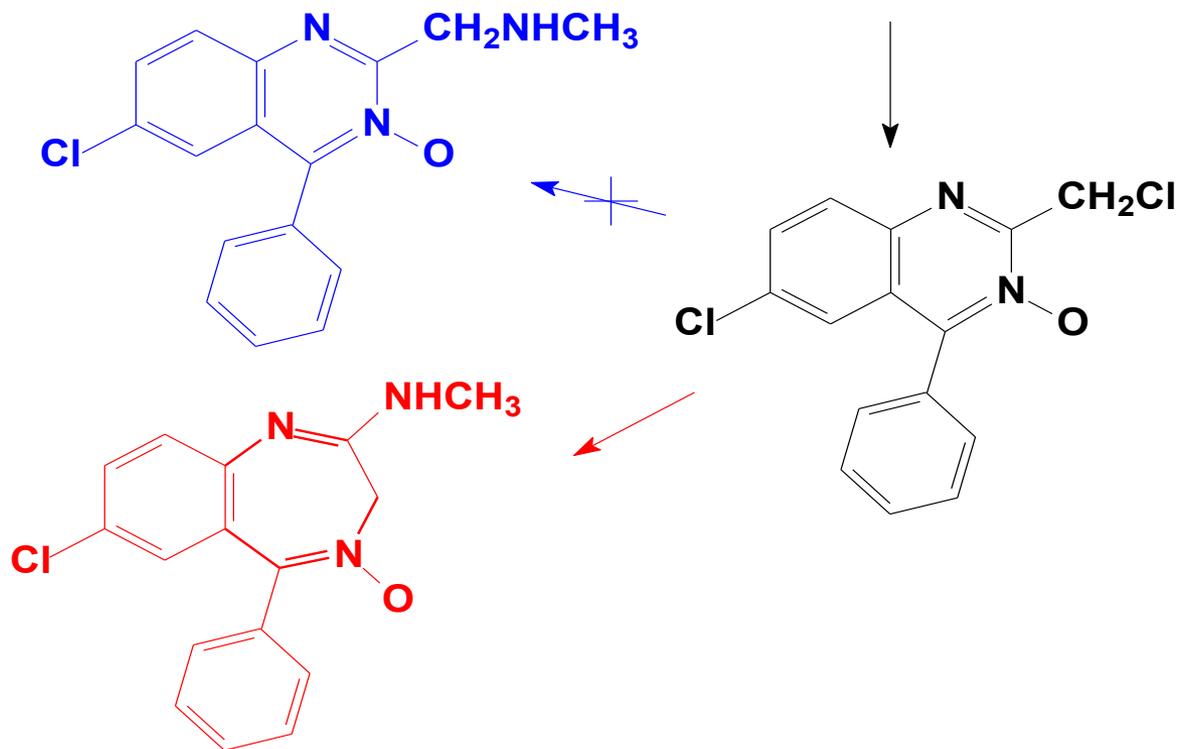
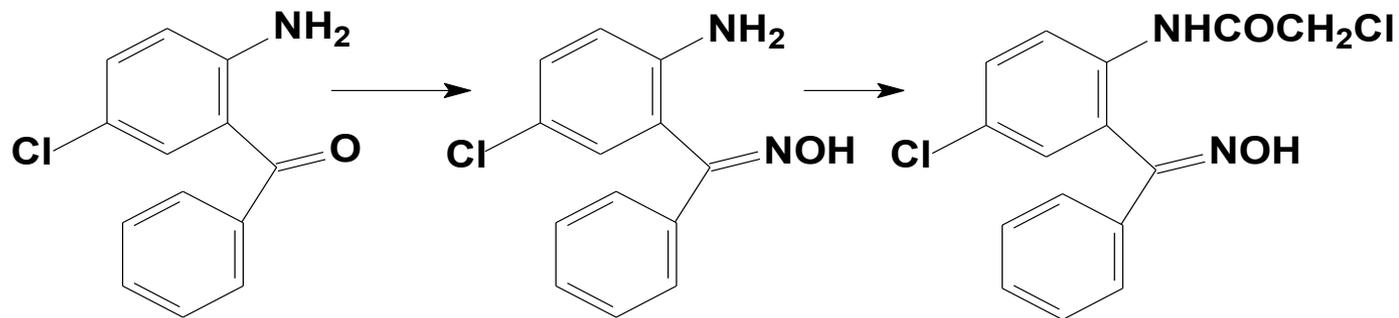


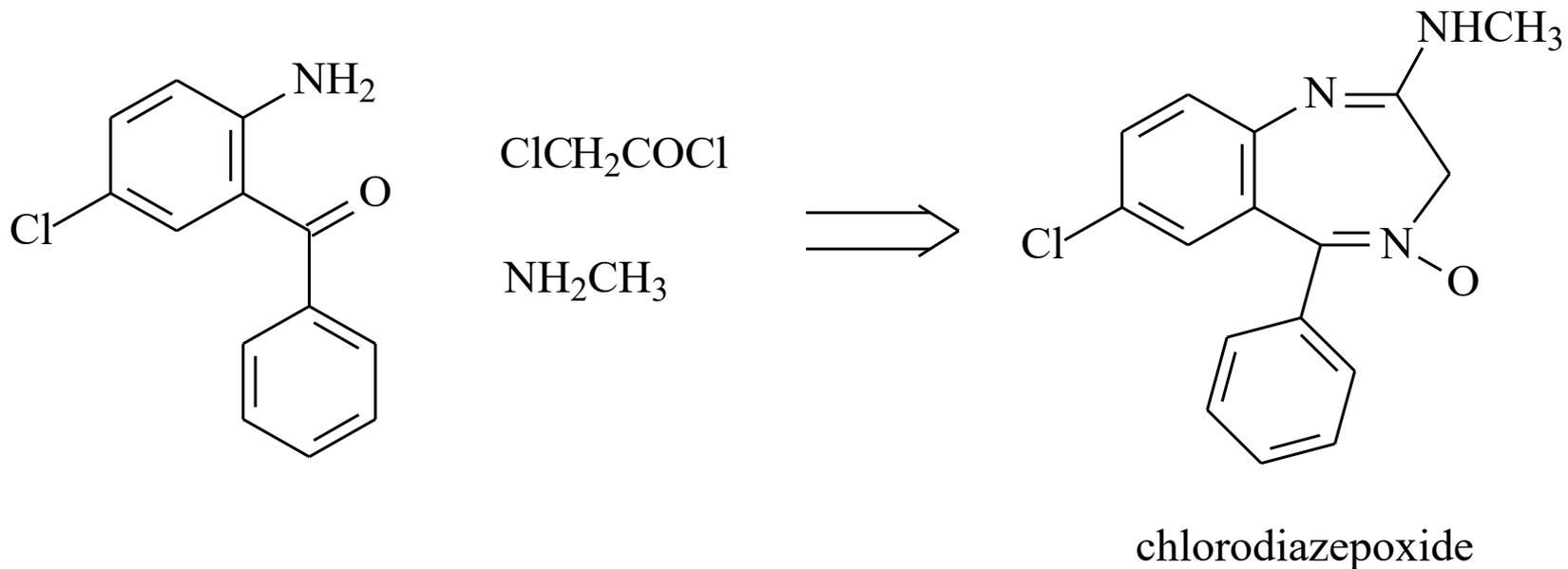
Η επίδραση HCl στο ακεταμίδιο της οξίμης της 2-αμινοβενζοφαινόνης δεν έδωσε την αναμενόμενη βενζοδιαζεπίνη, αλλά *N*-οξειδίο κιναζολίνης



Η επίδραση μεθυλαμίνης στο συναφές χλωρομεθυλοκιναζολινικό N-οξείδιο δεν οδήγησε σε υποκατάσταση του χλωρίου, αλλά στη διεύρυνση του δακτυλίου και τη παραλαβή της βενζοδιαζεπίνης

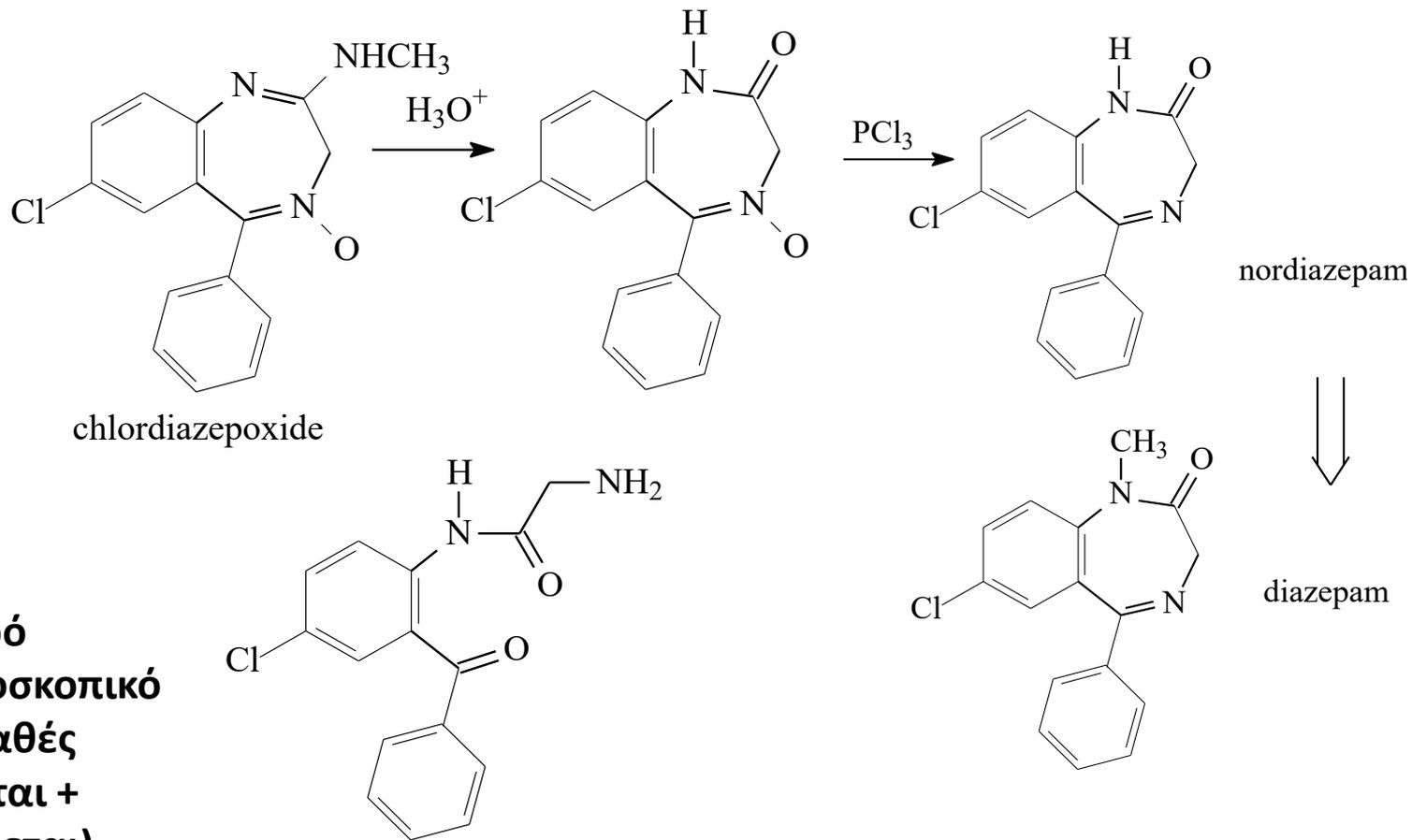
Χλωροδιαζεποξείδιο (Librium): Υδροχλωρικό άλας του 4-οξειδίου της 7-χλωρο-2-μεθυλαμινο-5-φαινυλο-3H-1,4-βενζοδιαζεπίνης)





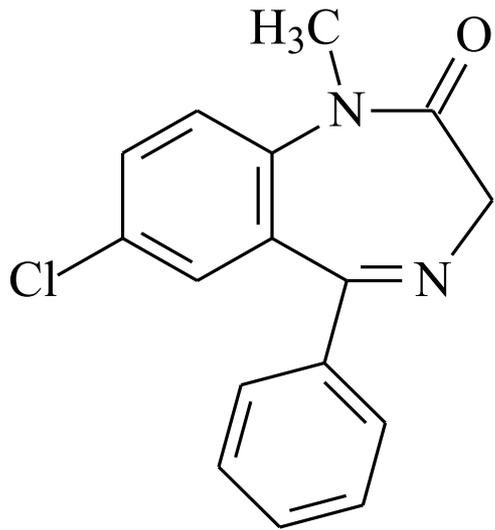
BENZ μεγάλης διάρκειας δράσης (**5-30h**) που παρατείνεται (**36-200**) λόγω δραστικού μεταβολίτη (**nordiazepam**)

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ



- Πικρό
- Υγροσκοπικό
- Ασταθές
(ανάγεται +
υδρολύεται)

Diazepam (7-χλωρο-1,3-διϋδρο-1-μεθυλο-5-φαινυλο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη) (Valium, Stedon)

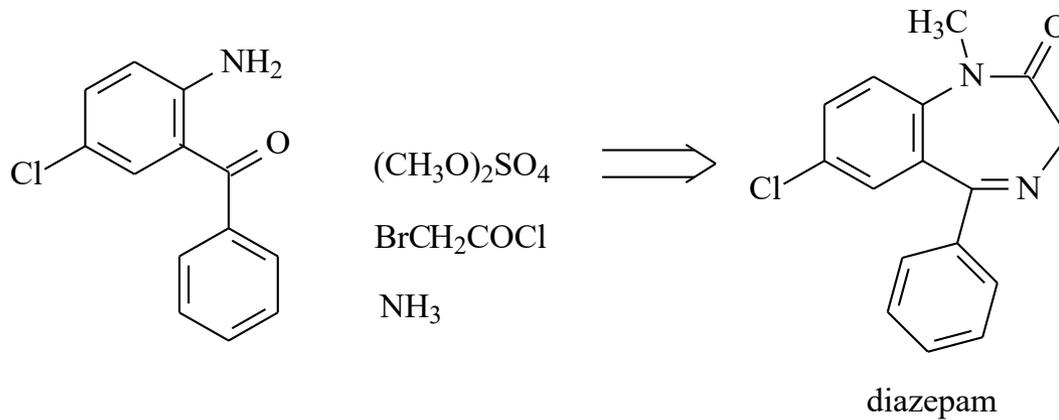


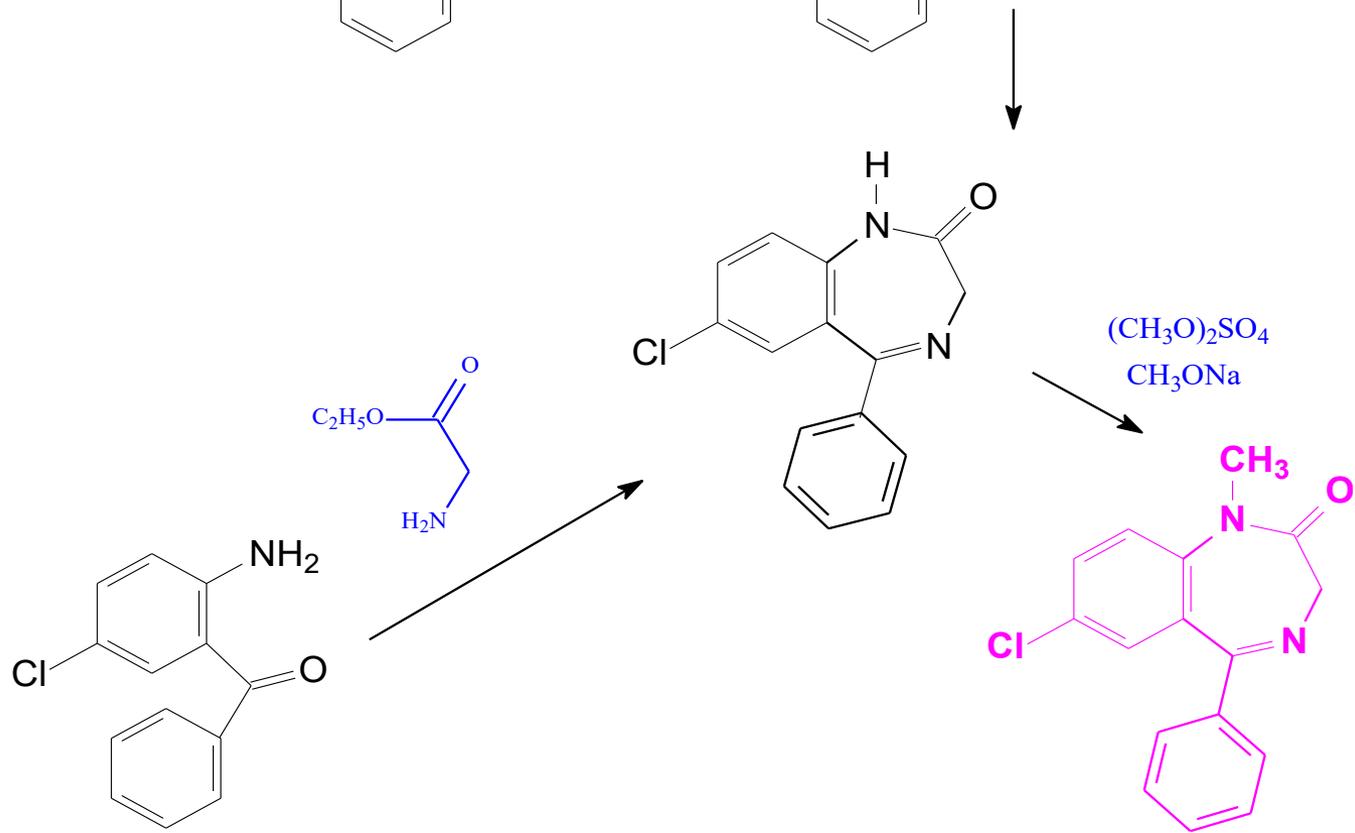
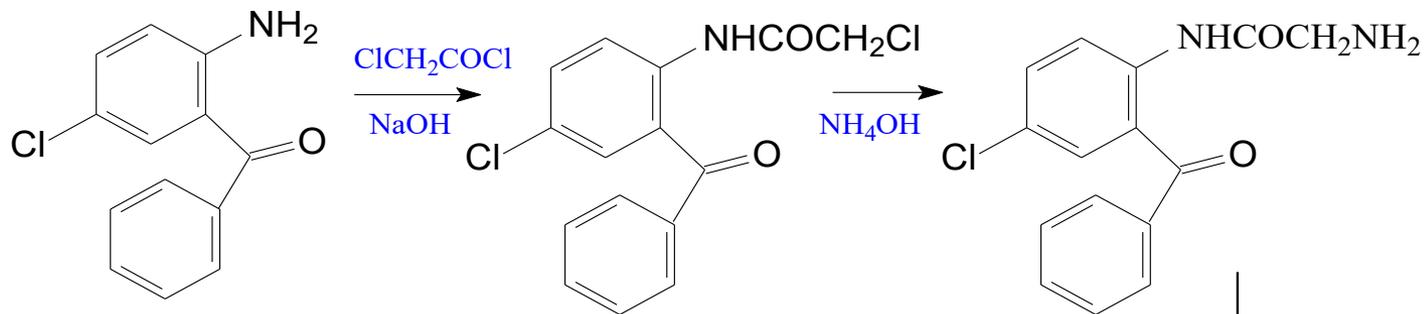
diazepam

Diazepam

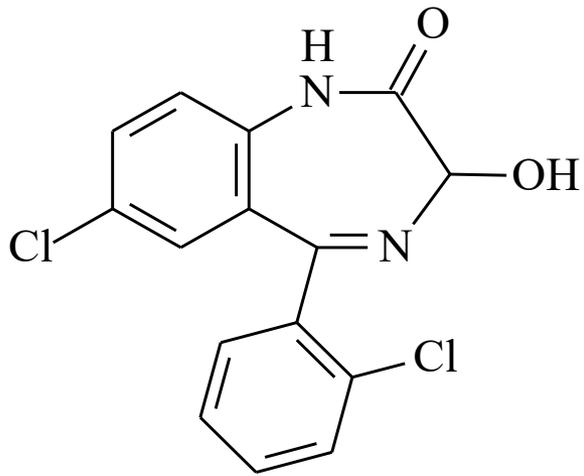
ισχυρότερο αγχολυτικό από το chlordiazepoxide

Μικρός χρόνος έναρξης δράσης- κατανομή σε όργανα





Lorazepam (Tavor)



lorazepam

Δραστικότερη βενζοδιαζεπίνη με ανενεργούς μεταβολίτες

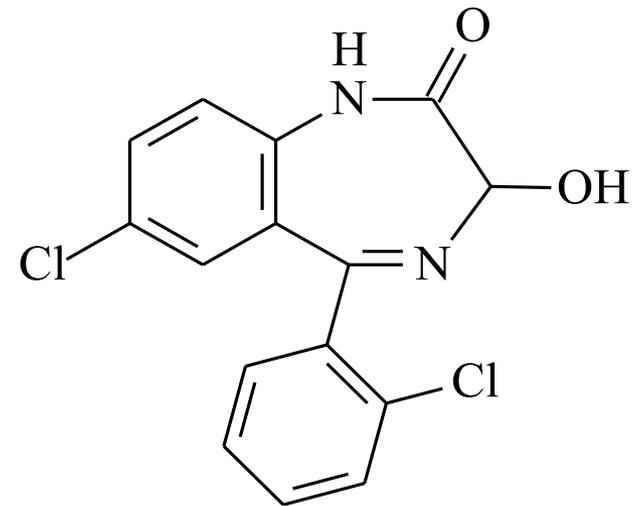
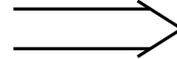
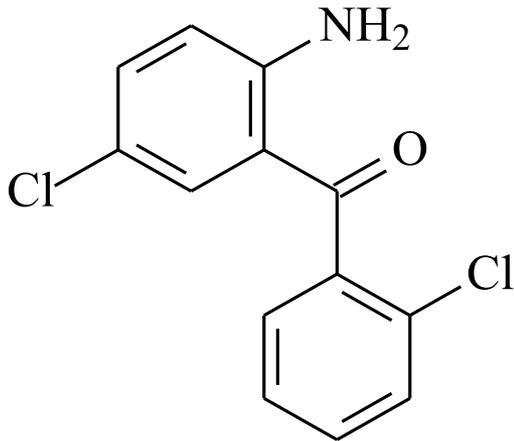
Λιγότερο λιπόφιλη από το diazepam

Πιο αργή απορρόφηση

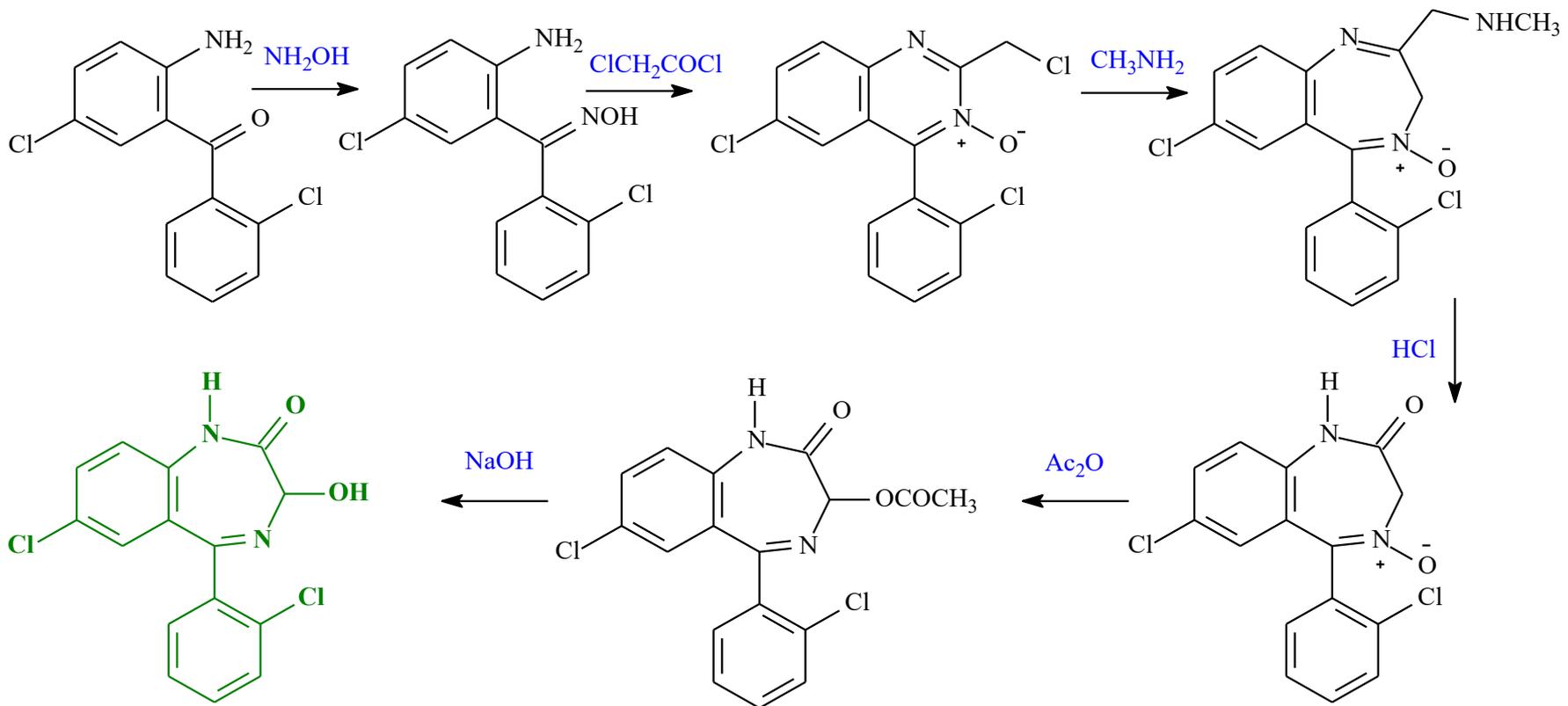
Μέση διάρκεια δράσης

Ενδείξεις ανάλογες του diazepam

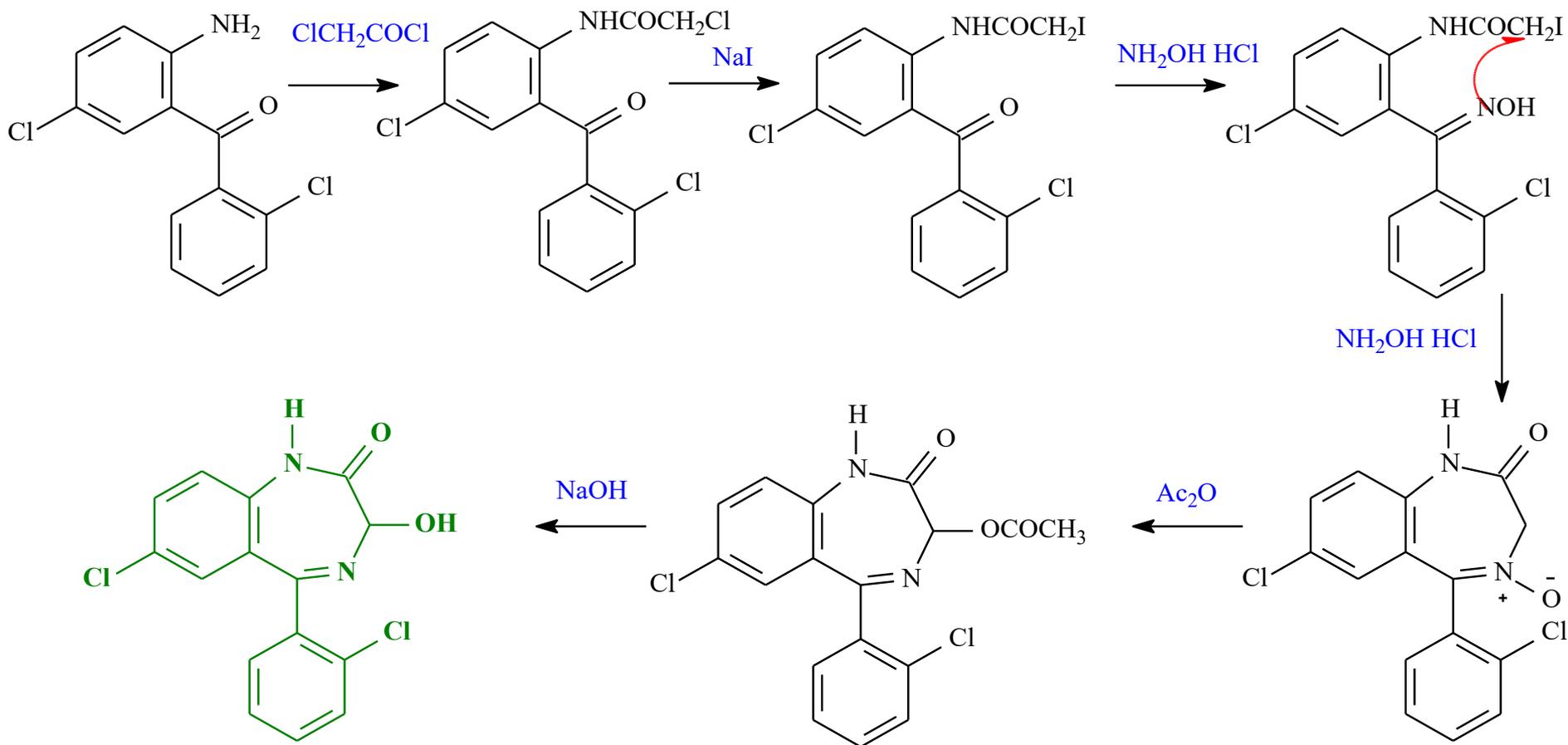
Αυξημένη πιθανότητα εξάρτησης



lorazepam

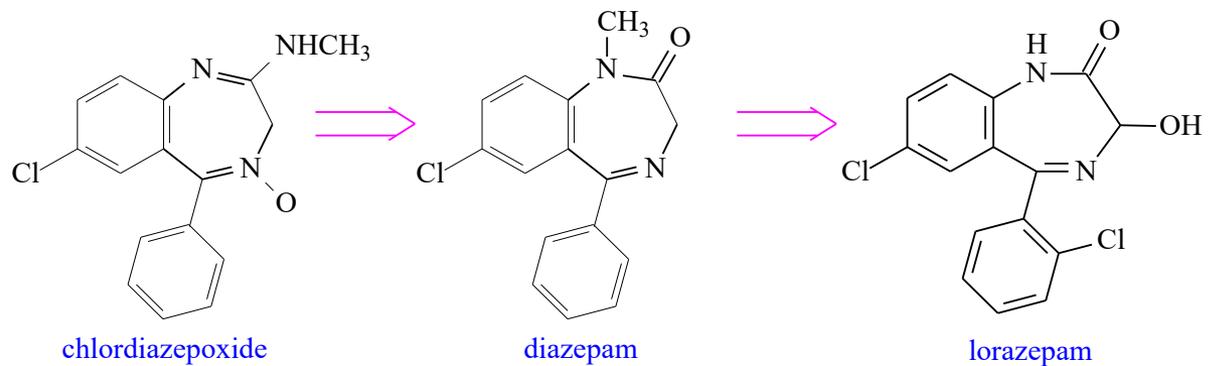


Lorazepam : 7-χλωρο-5-(2-χλωροφαινουλο)-1,3-διϋδρο-3-υδροξυ-5-φαινουλο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη



Lorazepam : 7-χλωρο-5-(2-χλωροφαινυλο)-1,3-διϋδρο-3-υδροξυ-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη

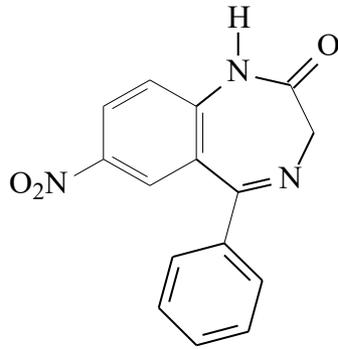
Serendipity (accidental finding) in drug discovery: early drugs in psychiatry



Discovery needs luck, invention, intellect —none can do without the other.

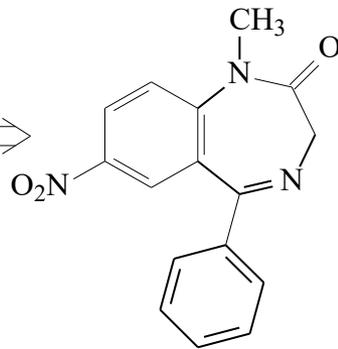
Johann Wolfgang Goethe

Νιτροβενζοδιαζεπίνες



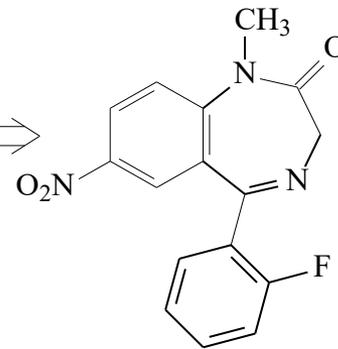
Nitrazepam

Υπνωτικό, μέτρια
καταστολή ΚΝΣ



Nimetazepam

Ισχυρή καταστολή



Flunitrazepam

Πολύ ισχυρή καταστολή

Υπνωτικά μεγάλης διάρκειας.

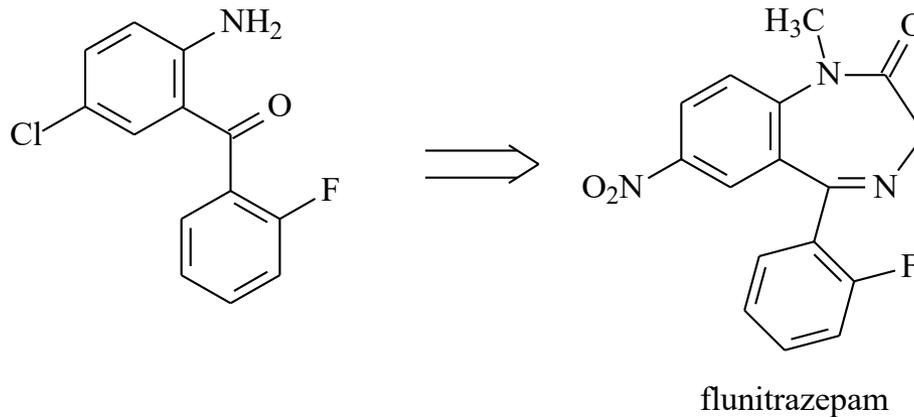
Κίνδυνος συσσώρευσης και παρατεταμένης υπνηλίας

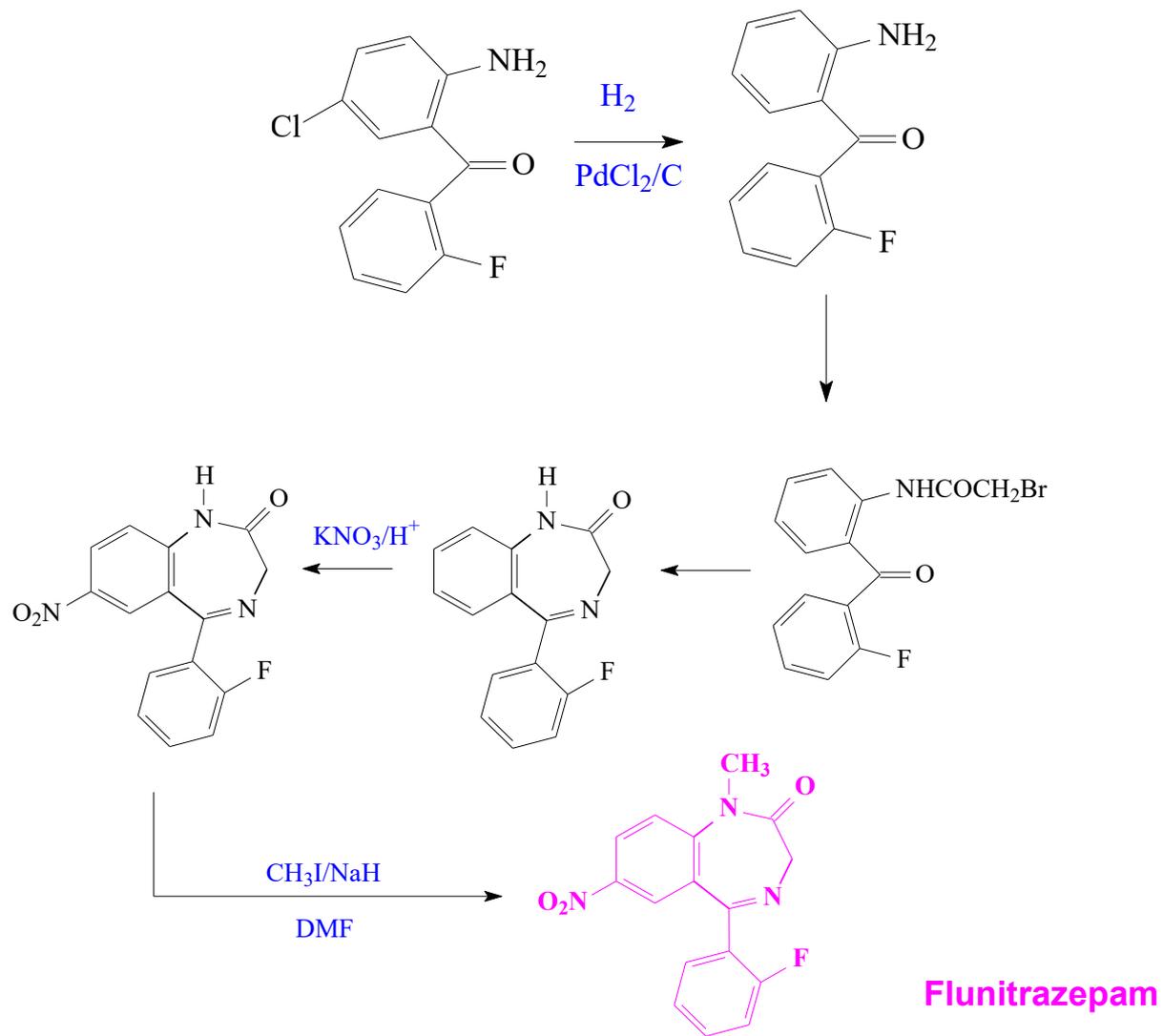
Νιτροβενζοδιαζεπίνες: Flunitrazepam (Hypnotedon)

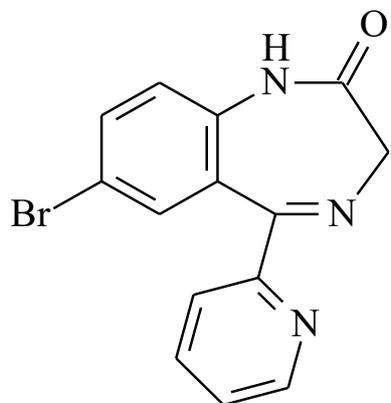
7-νιτρο-1,3-διϋδρο-5-(2-φθοροφαινυλο)-2Η-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη

Ισχυρό υπνωτικό, χρησιμοποιείται για μικρά χρονικά διαστήματα.

Επειδή προκαλεί αμνησία και χρησιμοποιείται παράνομα, υπόκειται σε ειδικούς νομοθετικούς περιορισμούς







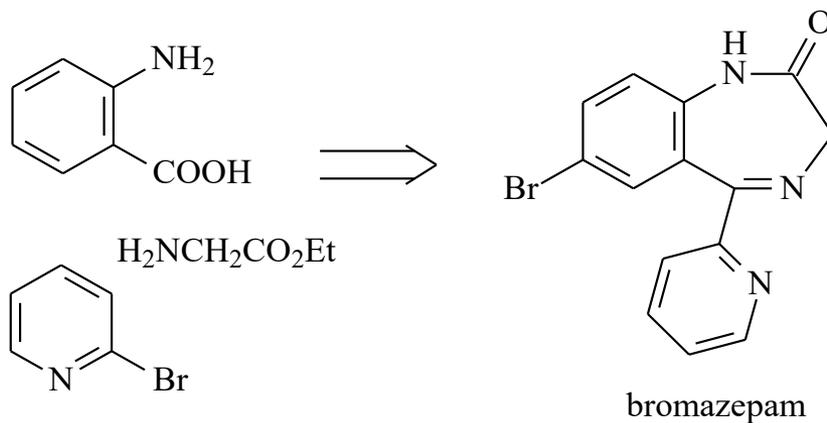
bromazepam

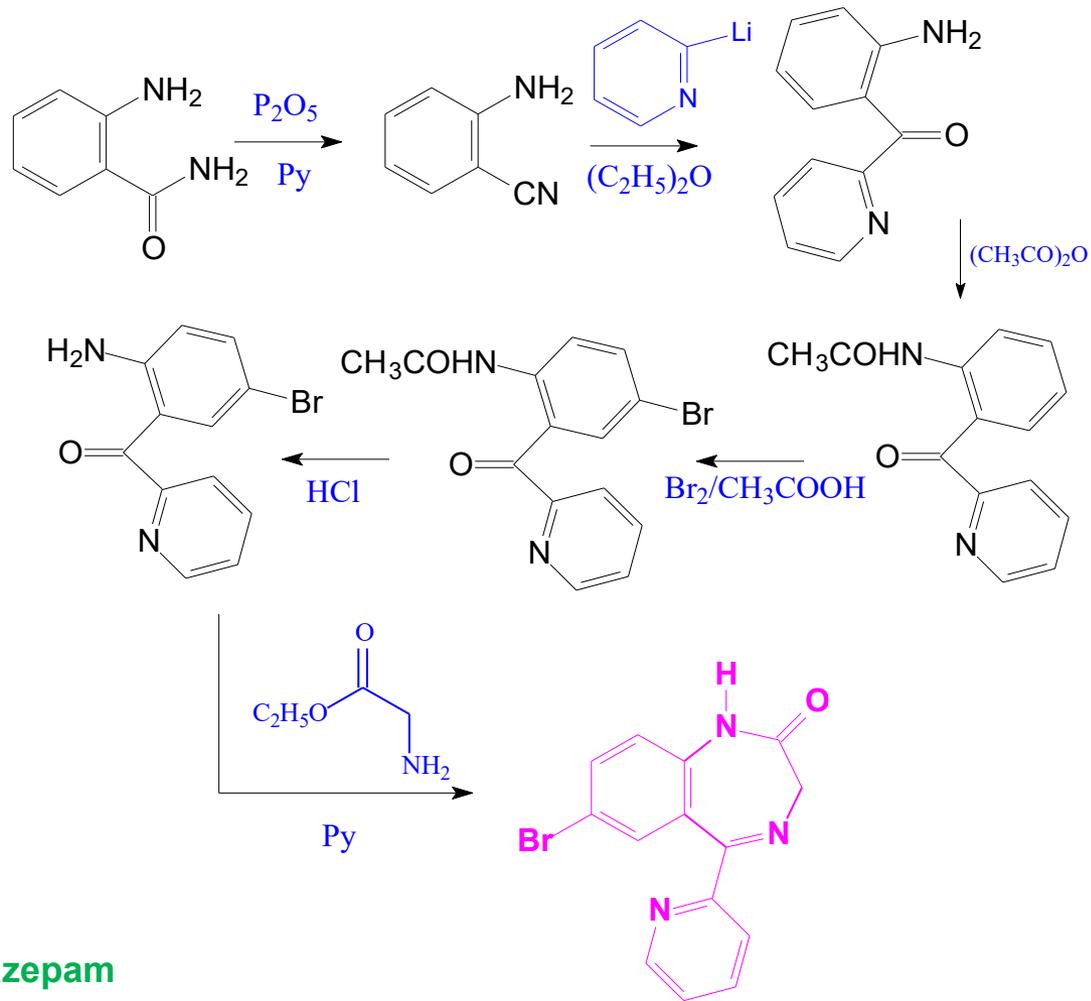
Bromazepam (Lexotanil) 7-βρωμο-1,3-διϋδρο-5-(2-πυριδινυλο) -2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη

Αγχολυτικό

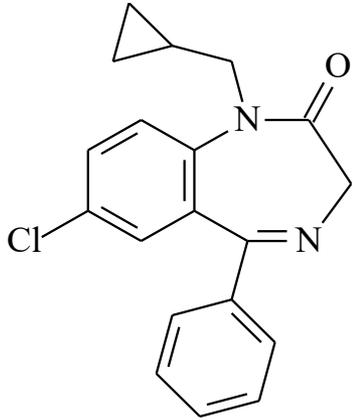
(υπνωτικό σε υψηλότερες δόσεις)

Ενεργός μεταβολίτης: 3-OH- bromazepam





Prazepam (Centrac)



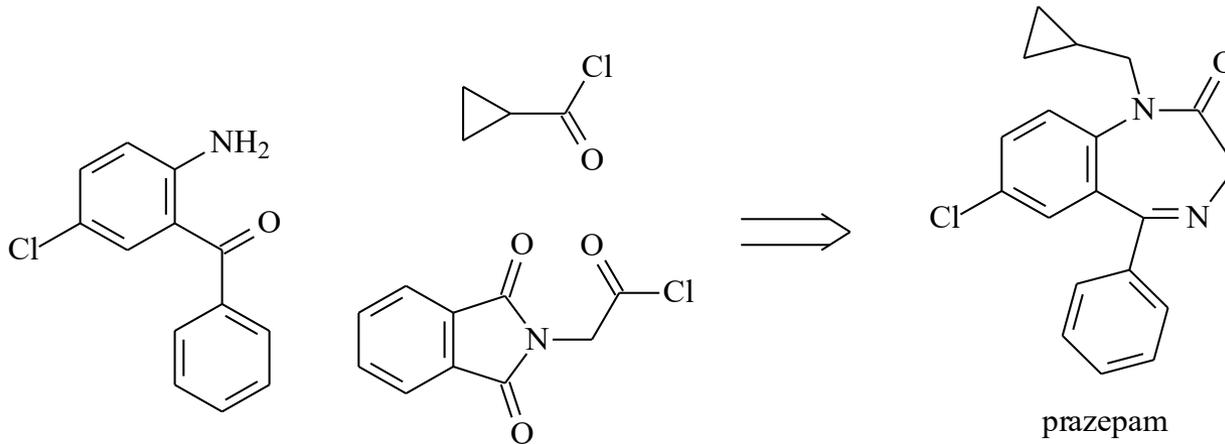
prazepam

Αγχολυτικό προφάρμακο

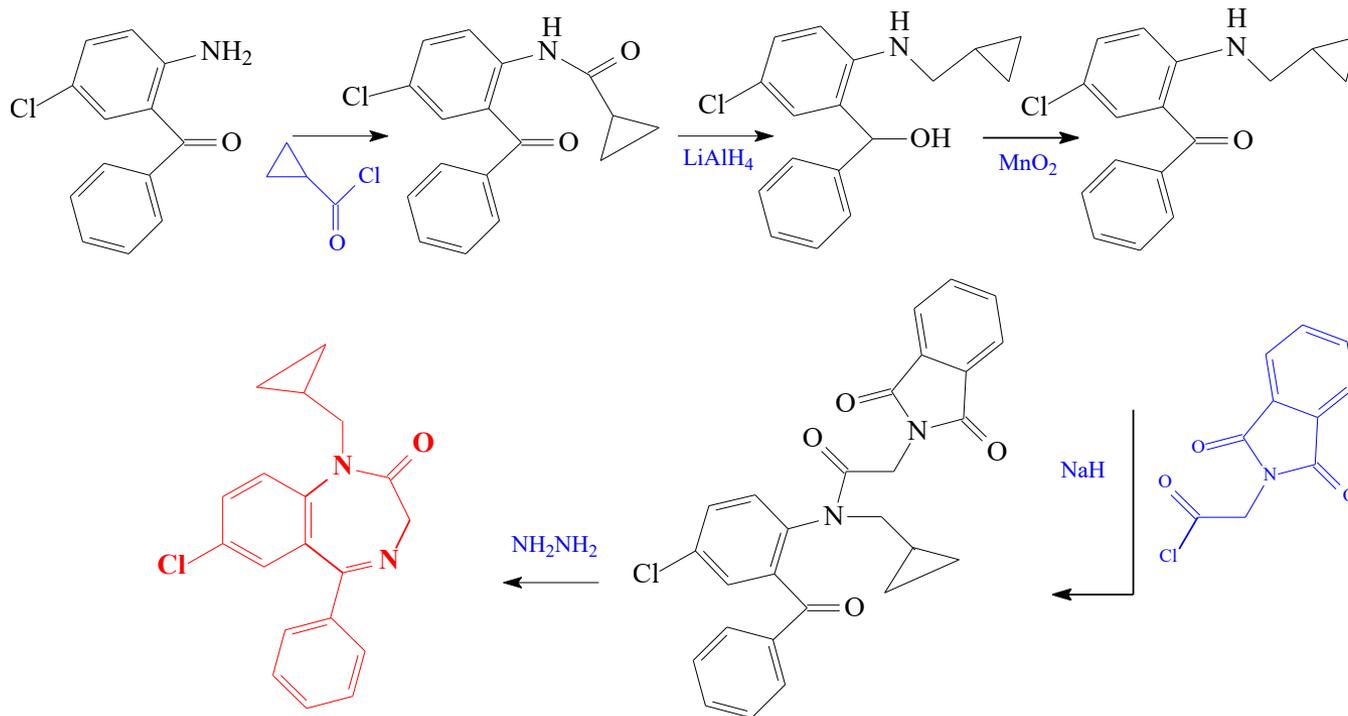
μεγάλη διάρκεια δράσης (δραστικός μεταβολίτης nordiazepam)

Χρησιμοποιείται μόνο για μικρά χρονικά διαστήματα

7-χλωρο-1-(κυκλοπροπυλομεθυλο)-1,3-διϋδρο-5-φαινυλο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-όνη



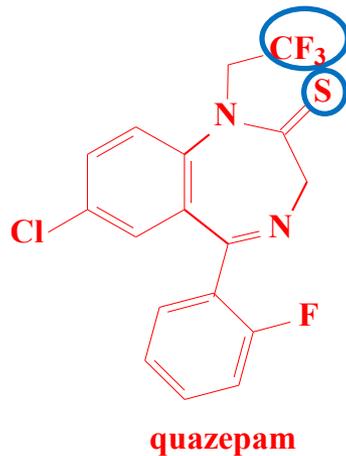
prazepam



**Prazepam
(Centrac)**

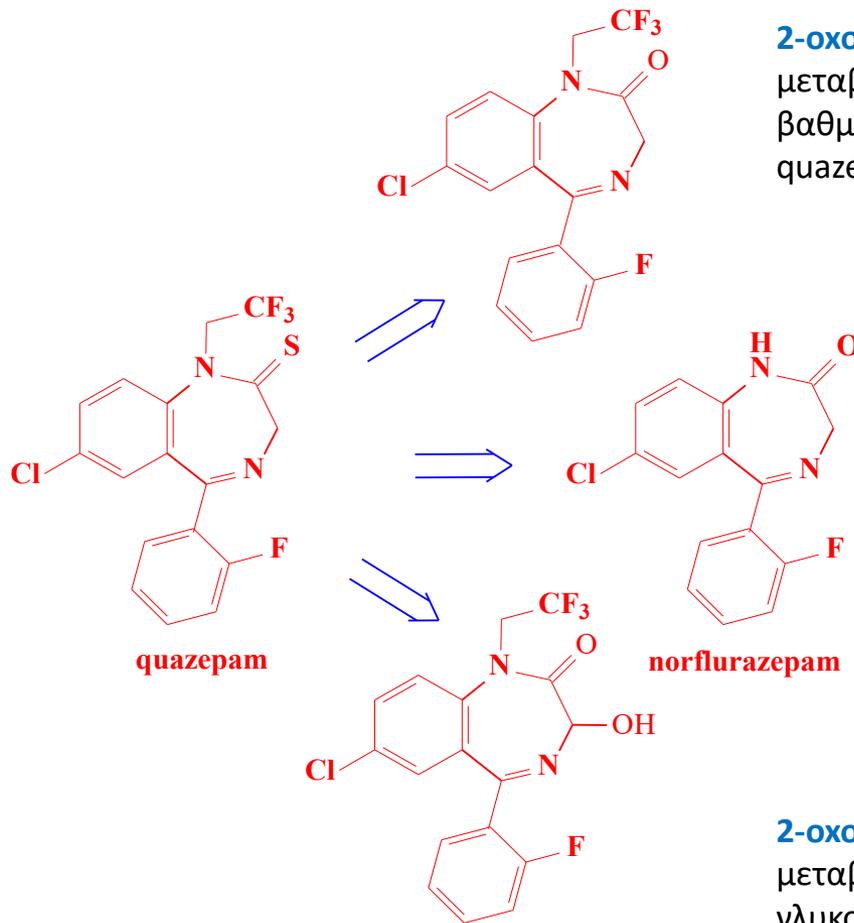
Εκλεκτικό υπνωτικό: Quazepam

7-χλωρο-5-(2-φθοροφαινυλο)-1-(2,2,2-τριφθοροαιθυλο)-1,3-διϋδρο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-θειόνη



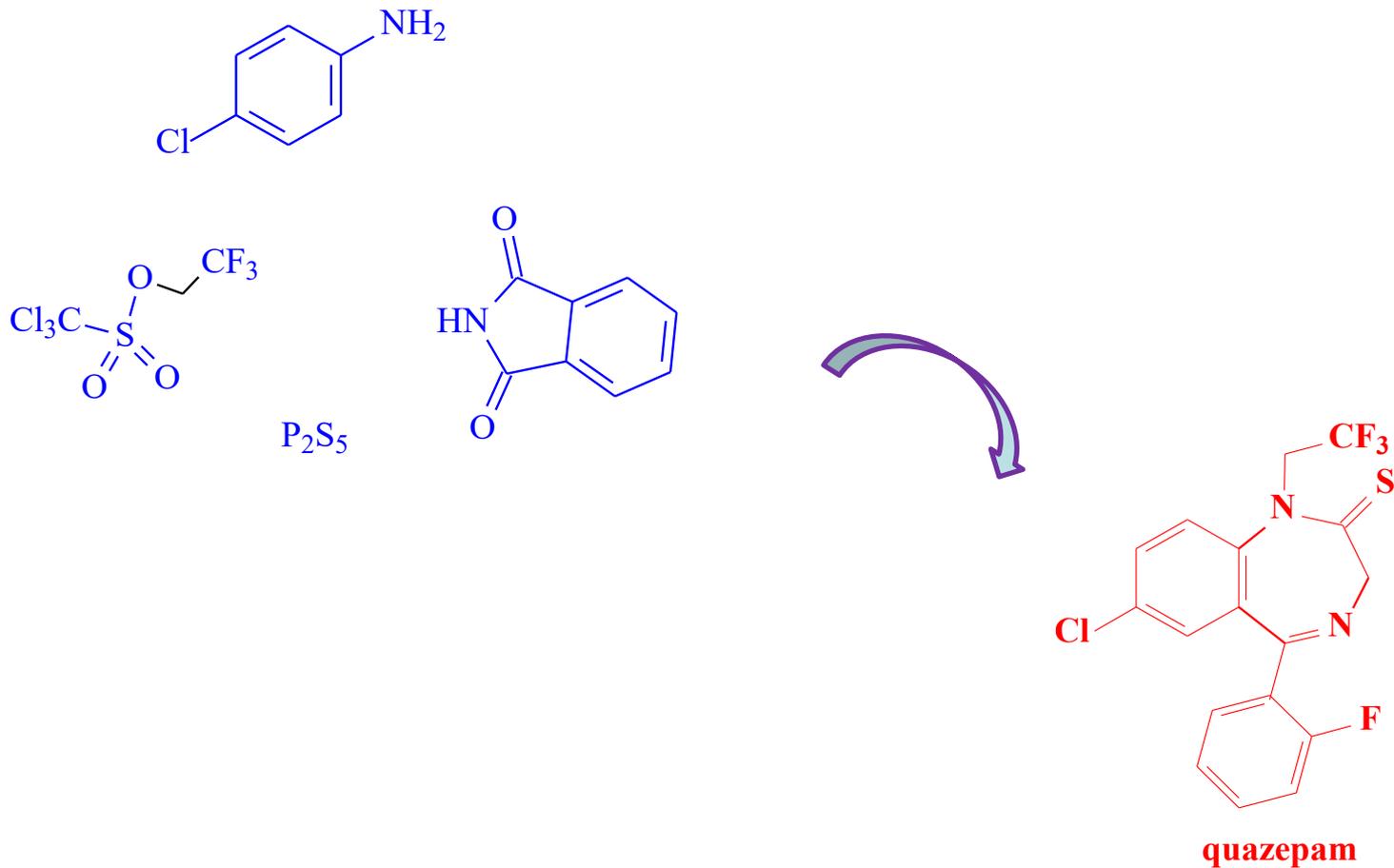
$\alpha 1 \rightarrow$ καταστολή ΚΝΣ, υπνωτική δράση
 $\alpha 2 + \alpha 3 \rightarrow$ αγχολυτική δράση
 $\alpha 2 + \alpha 3 \rightarrow$ μυοχαλαρωδική δράση

- ✓ Συνδέεται εκλεκτικά σε υποδοχείς $GABA_A$ με $\alpha 1$ υπομονάδα (υποδοχείς τύπου I)
- ✓ Δεν διαταράζει την αρχιτεκτονική του ύπνου σε βραχεία χορήγηση - κατάλληλο για ηλικιωμένους
- ✓ Η χρόνια χρήση του αποφεύγεται: κίνδυνος συσσώρευσης φαρμάκου + ενεργών μεταβολιτών \rightarrow oversedation ($t_{1/2}$: 25h)

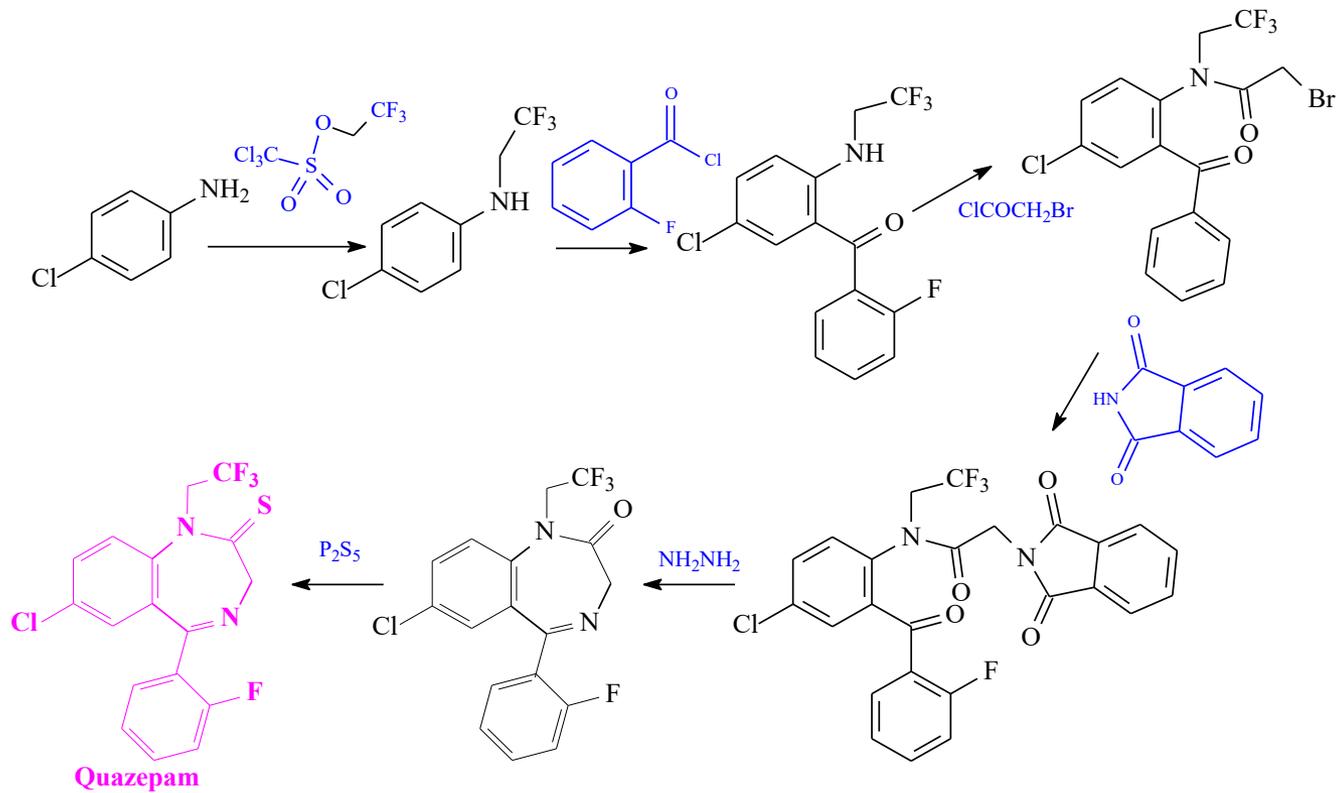


2-oxοquazepam ενεργός μεταβολίτης, διατηρεί σε ένα βαθμό την εκλεκτικότητα του quazepam

2-oxο-3-OH-quazepam ανενεργός μεταβολίτης, αποβάλλεται με γλυκουρονίωση

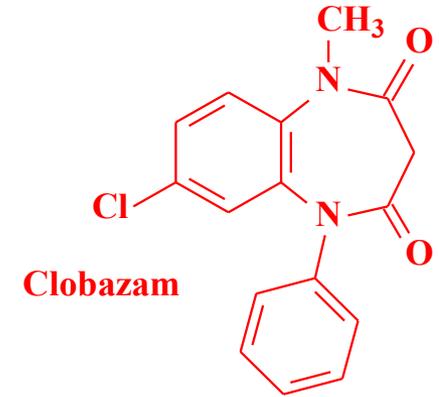
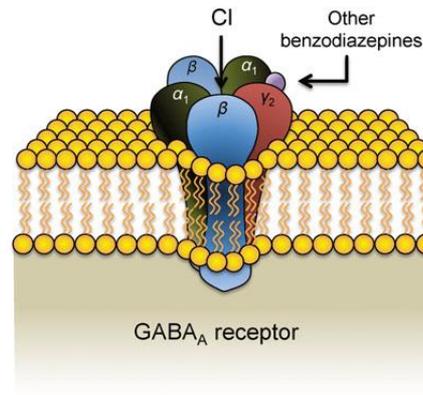
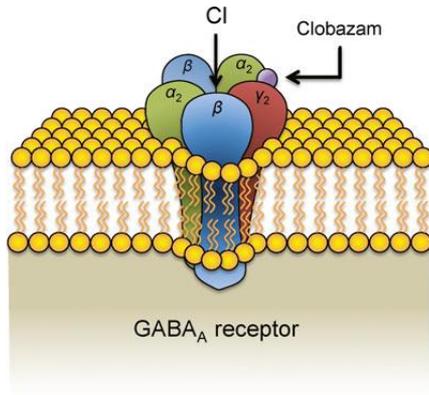


7-χλωρο-5-(2-φθοροφαινυλο)-1-(2,2,2-τριφθοροαιθυλο)-1,3-διϋδρο-2H-1,4-βενζοδιαζεπιν-2-θειόνη



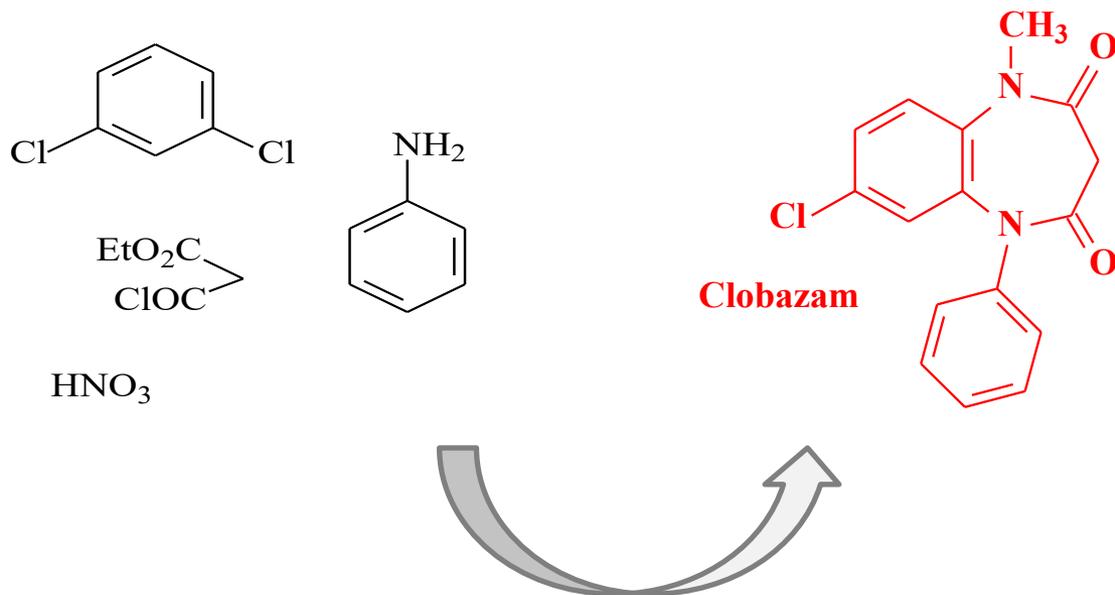
Αντιδραστήριο N-αλκυλίωσης: 2,2,2-τριφθοροαιθυλοτριχλωμεθυλολοσουλφονικός εστέρας

Εκλεκτικό αντισπασμωδικό: Clobazam

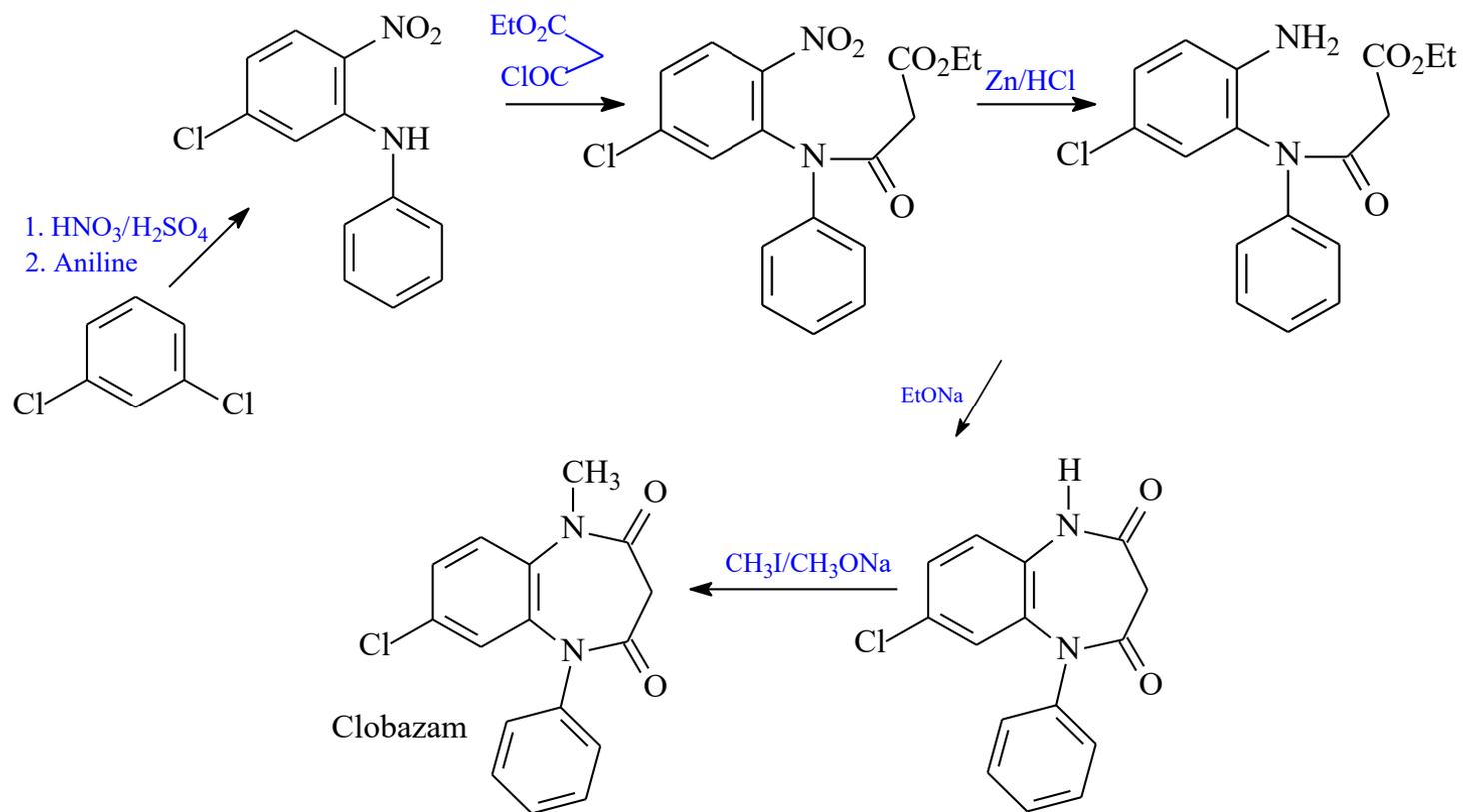


1,5-βενζοδιαζεπίνη: με μικρή συγγένεια για τον GABA_A τύπου I (α_1 υπομονάδα), συνδέεται ισχυρά στον **GABA_A τύπου II** => **ΙΣΧΥΡΟ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΟ**, ήπιο αγχολυτικό, με ήπια καταστολή του ΚΝΣ.

Μεταβολιζόμενο χάνει την εκλεκτικότητα του. Κίνδυνος εθισμού σε παρατεταμένη χορήγηση.



Clobazam: 7-χλωρο-1-μεθυλο-5-φαινυλο-1Η-1,5-βενζοδιαζεπιν-2,4-(3Η)-διόνη



Σύνθεση του clobazam από την διχλωροανιλίνη

Συμπυκνωμένες Βενζοδιαζεπίνες:

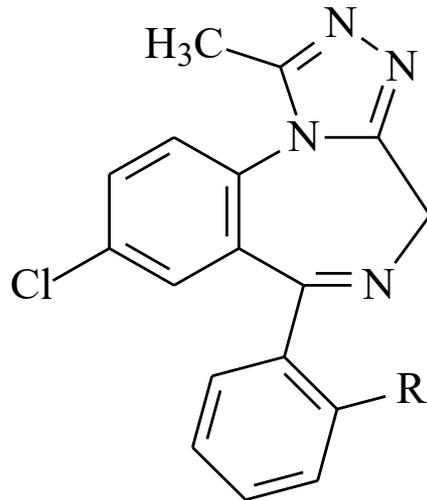
- ✓ Ισχυρή σύνδεση στον υποδοχέα **GABA_A**
- ✓ Μικρή διάρκεια δράσης
- ✓ Ταχύς μεταβολισμός προς αδρανείς μεταβολίτες
- ✓ Σχετίζονται με ισχυρό σύνδρομο στέρησης (αναπήδηση, στέρηση, υποτροπή)

Triazolam (Trilam) R = Cl

Υπναγωγό: για την έλευση του ύπνου (γρήγορη απορρόφηση).
Στην αντιμετώπιση σοβαρών κρίσεων αϋπνίας

Alprazolam (Xanax) R= H

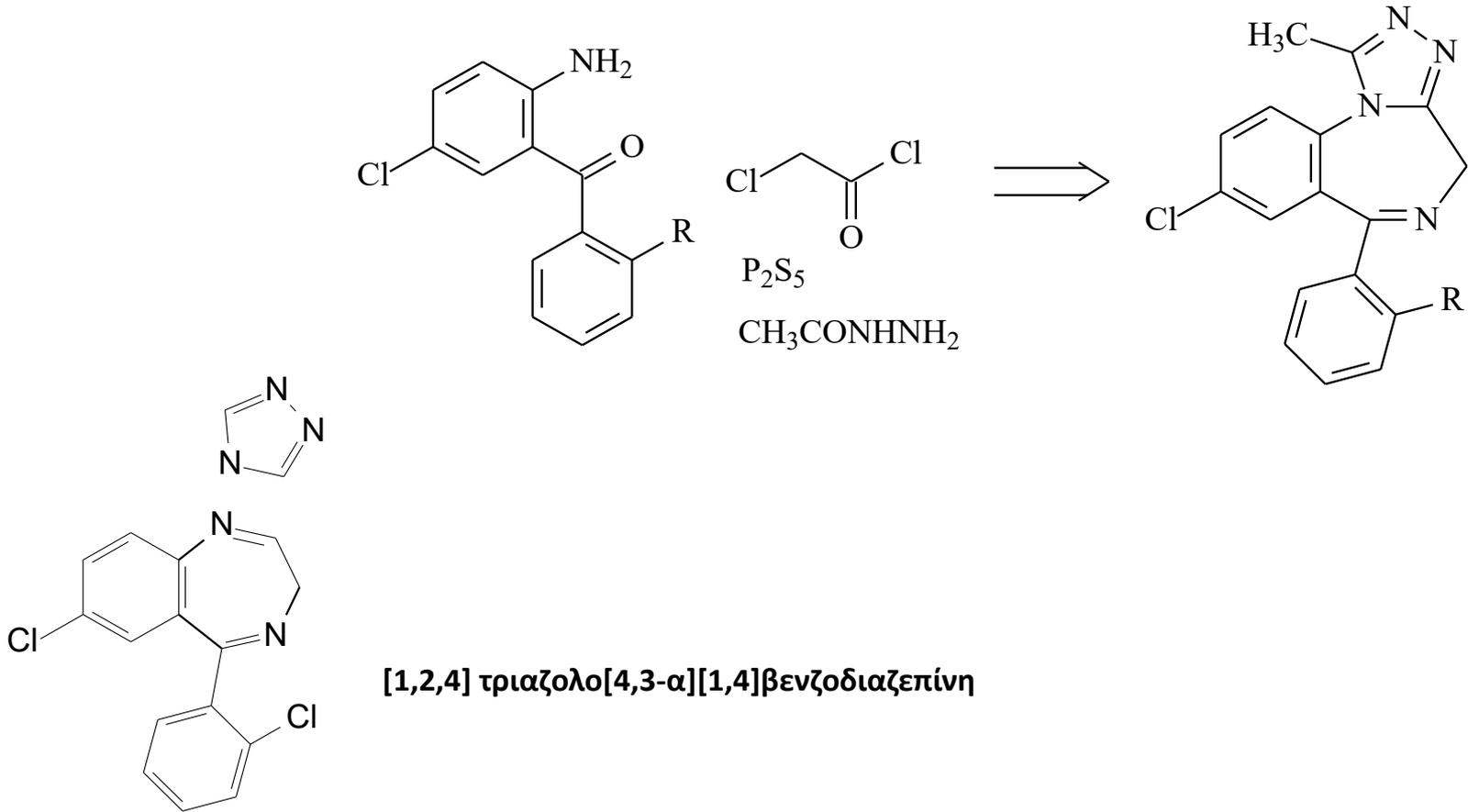
Χρησιμοποιείται κυρίως ως αγχολυτικό.
Ως υπνωτικό, για τη διατήρηση του ύπνου (βραδεία απορρόφηση).

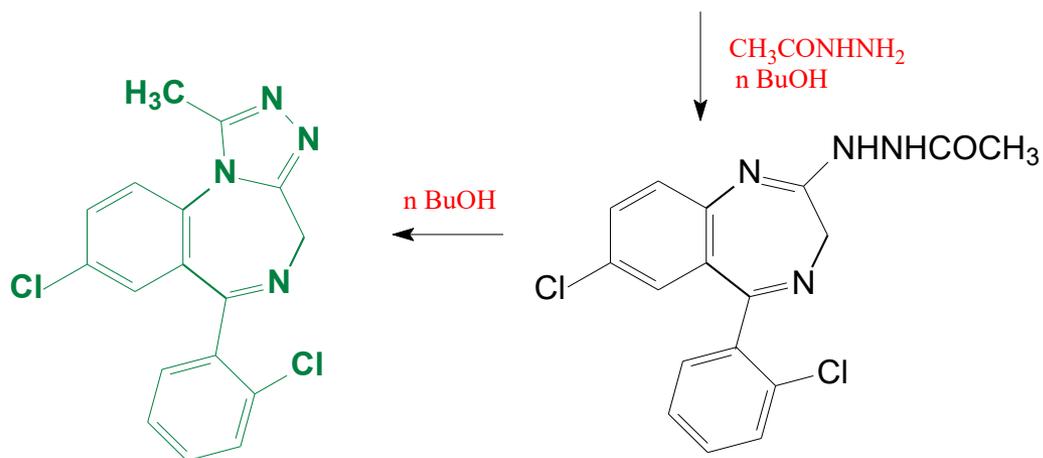
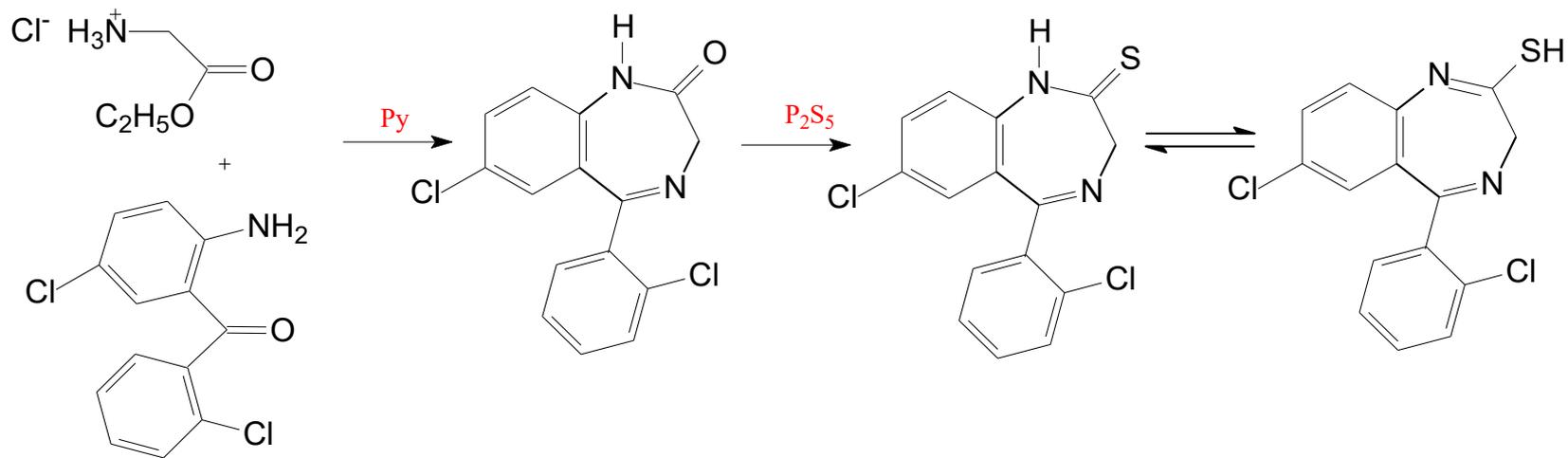


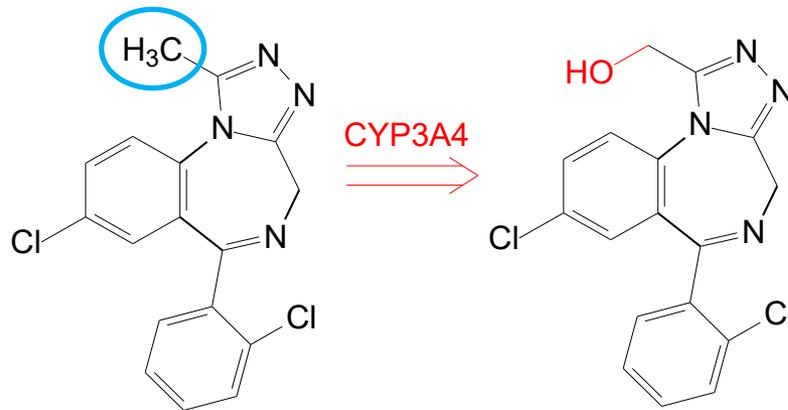
triazolam R= Cl
alprazolam R= H

Triazolam (R= Cl): 8-χλωρο-6-(2-χλωροφαινυλο)-1-μεθυλο-4H-[1,2,4] τριαζολο[4,3-α][1,4]βενζοδιαζεπίνη

Alprazolam (R= H): 8-χλωρο-6-φαινυλο-1-μεθυλο-4H-[1,2,4]τριαζολο[4,3-α][1,4]βενζοδιαζεπίνη







ταχεία βιομετατροπή σε ανενεργούς μεταβολίτες (φαινόμενο πρώτης διόδου, γλυκουρονίδια)

Το 1-CH₃ σχετίζεται με τη μικρή διάρκεια δράσης - εύκολα οξειδώνεται και γλυκουρονυλιώνεται

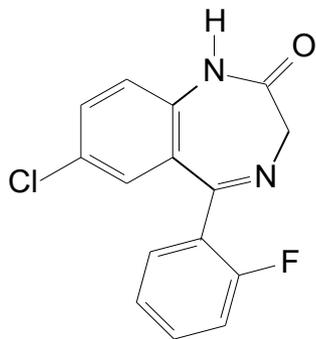
ΠΡΟΣΟΧΗ: Παρουσιάζει χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, όμως η κατανάλωση χυμού grapefruit μπορεί να αυξήσει κατά 30% τη συγκέντρωση του στο αίμα!!!!

....επειδή περιέχει **φλαβονοειδή** και **φουρανοκουμαρίνες** που αναστέλλουν το εντερικό και ηπατικό CYP3A4

Midazolam: η υδατοδιαλυτή βενζοδιαζεπίνη

- προαναισθητική αγωγή
- επείγουσα αντιμετώπιση επιληπτικών σπασμών

8-χλωρο-6-(2-φθοροφαινυλο)-1-μεθυλο-4H-ιμιδαζολο[1,5-α][1,4] βενζοδιαζεπίνη



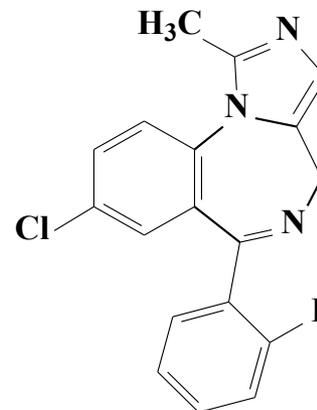
CH_3NH_2

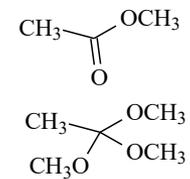
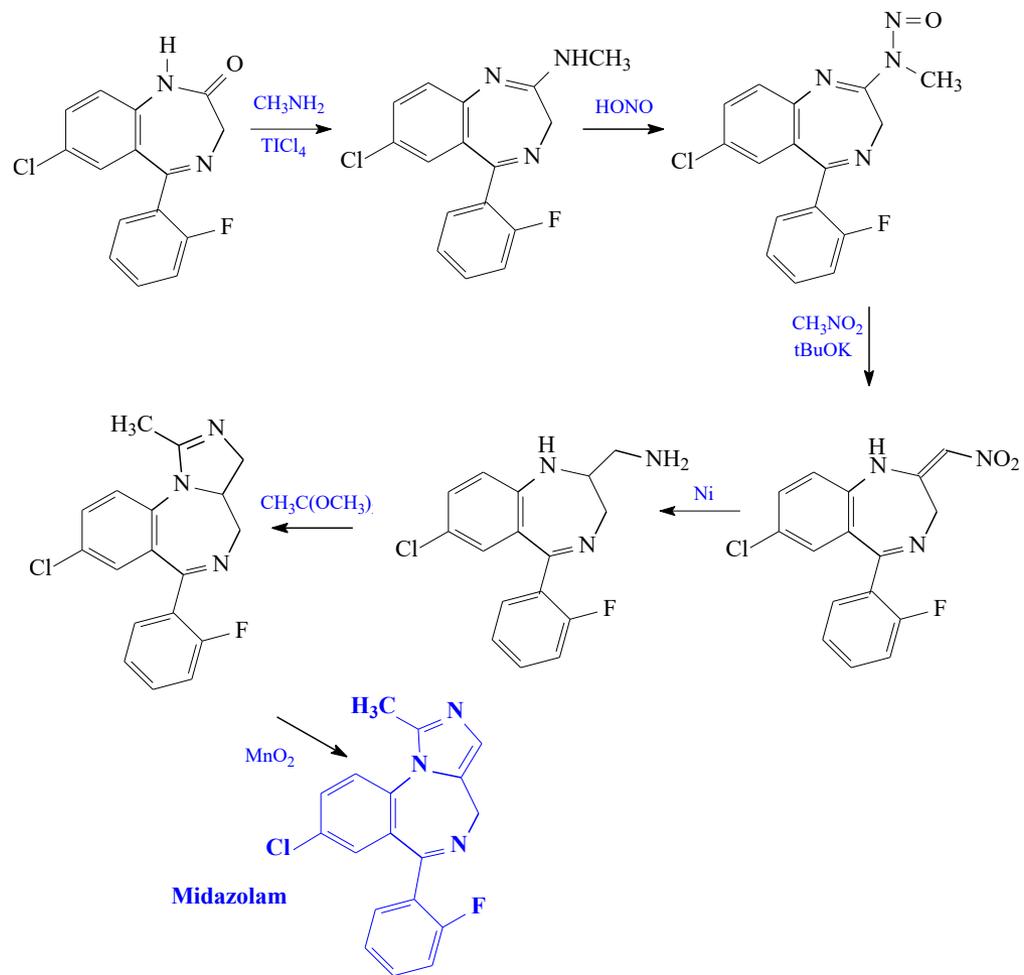
TiCl_4 MnO_2

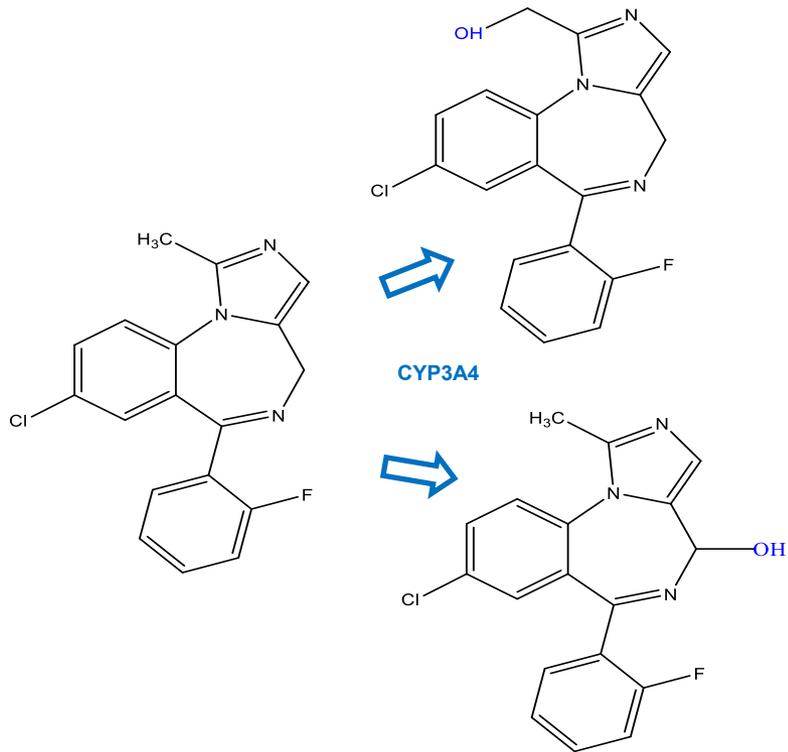
NaNO_2

CH_3NO_2 tBuOK

$\text{CH}_3\text{C}(\text{OCH}_3)_3$

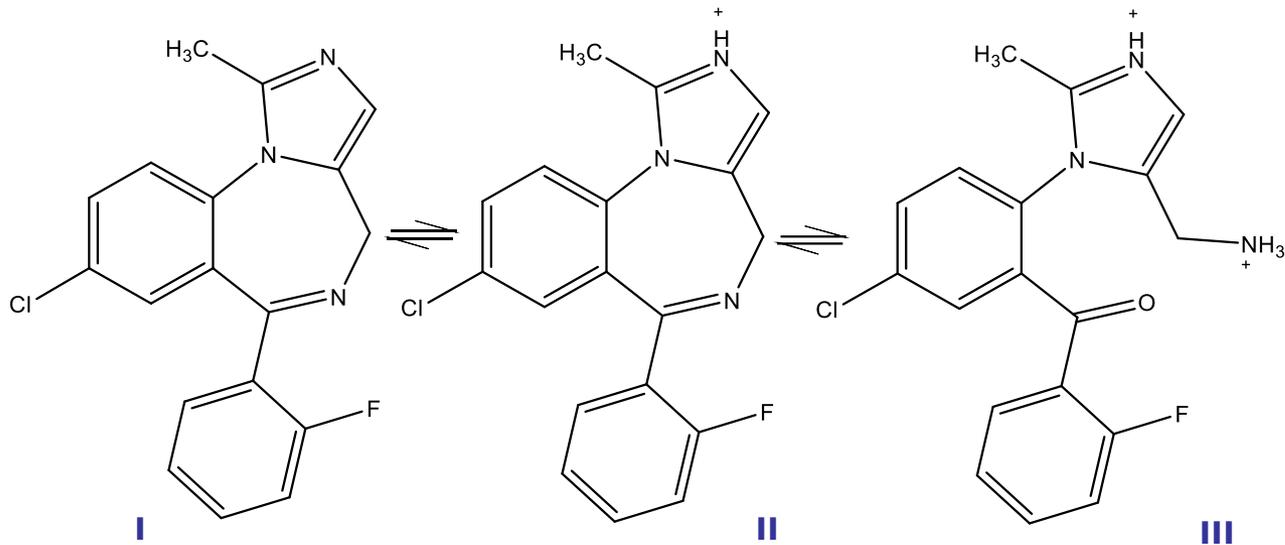






Διατηρείται το 1-CH₃,
ως θέση ταχύτατου
μεταβολισμού

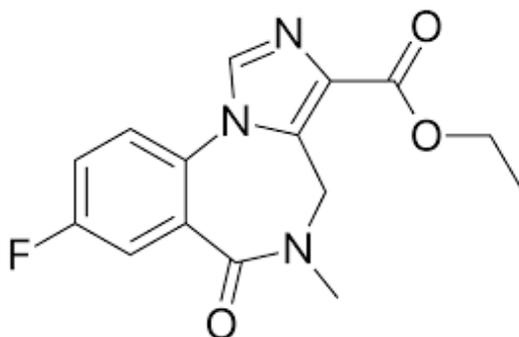
ΟΛΟΙ οι μεταβολίτες
είναι αδρανείς



Στο όξινο περιβάλλον κυριαρχεί (80%) η υδατοδιαλυτή μορφή του φαρμάκου, **Midazolam.2HCl (III)**.

Όταν χορηγηθεί ενδοφλεβίως (pH 7.4, 37°C) το III μετατρέπεται πλήρως και τάχιστα ($t_{1/2}=10\text{min}$) προς τη δραστική και λιπόφιλη βενζοδιαζεπίνη **I**.

Ο συμπυκνωμένος ιμιδαζολικός δακτύλιος αυξάνει την χημική σταθερότητα του φαρμάκου. Η διάνοιξη του βενζοδιαζεπινικού δακτυλίου είναι αντιστρεπτή και συνεισφέρει στην ταχεία έναρξη δράσης μετά από την παρεντερική χορήγηση.

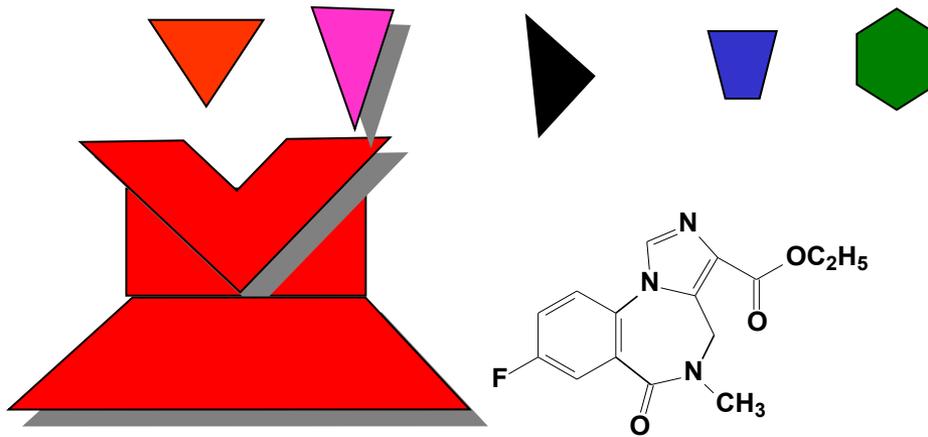


Flumazenil: Μηδενικός τροποποιητής = ανταγωνιστής του υποδοχέα GABA_A

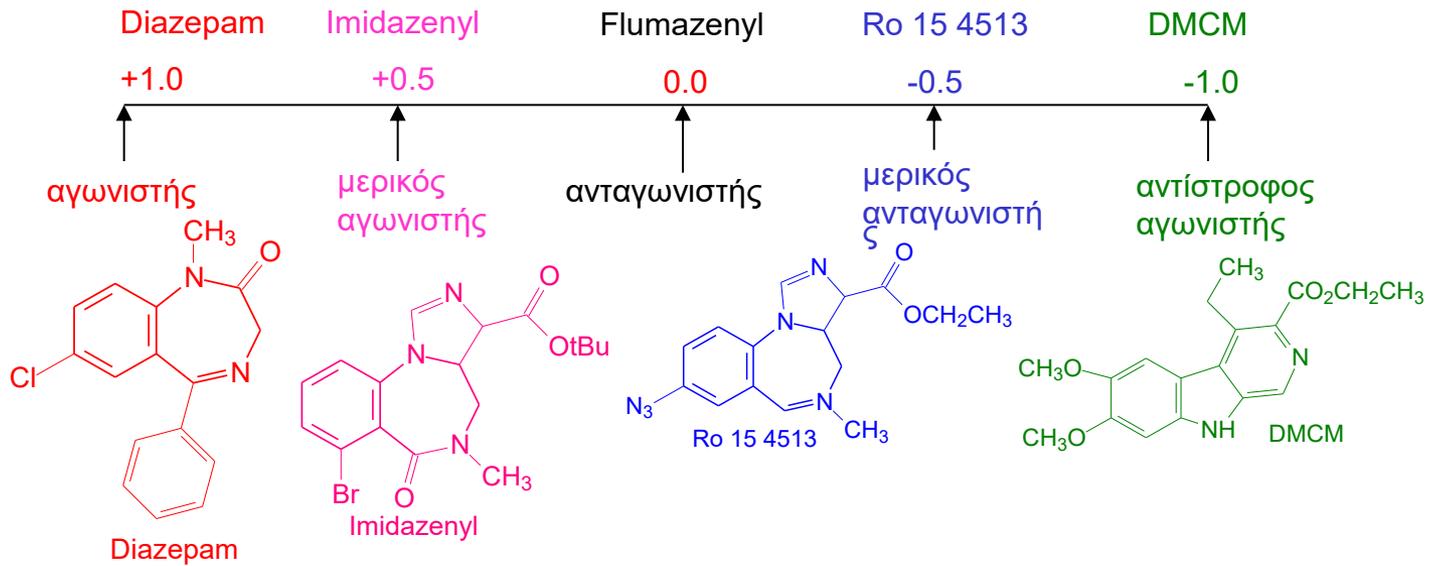
8-φθορο-5,6-διϋδρο-5-μεθυλο-6-οξο-4H-ιμιδαζολο[1,5-α][1,4]-βενζοδιαζεπino-3-καρβοξυλικός αιθυλεστέρας

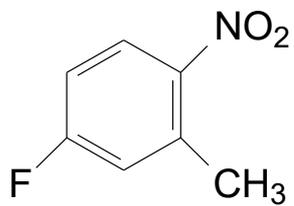
Χρησιμοποιείται:

- για την αντιστροφή της καταστολής (ανάληψη μετά από γεν. αναισθησία)
- για διαφορική διάγνωση σε απώλεια αισθήσεων
- ως αντίδοτο σε λήψη υπερβολικής δόσης BENZ
- ως επιβοηθητικό της απεξάρτησης από BENZ



Μελέτες binding και εκτόπιση ρ/ε diazepam



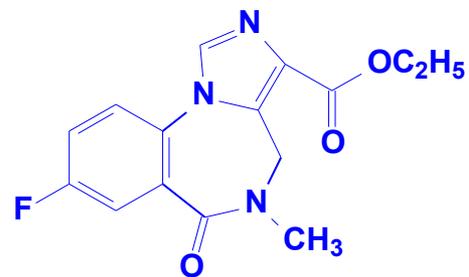


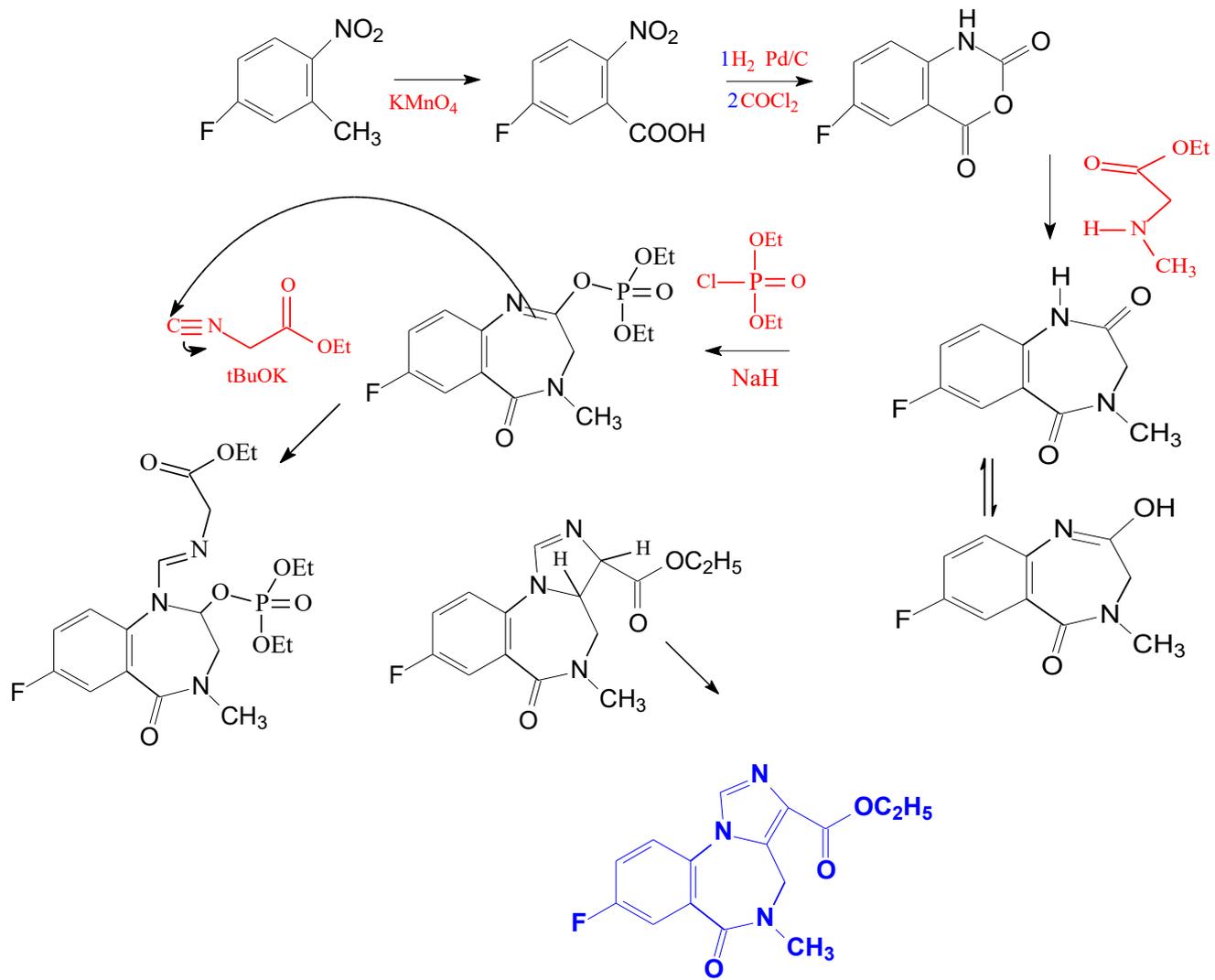
KMnO₄

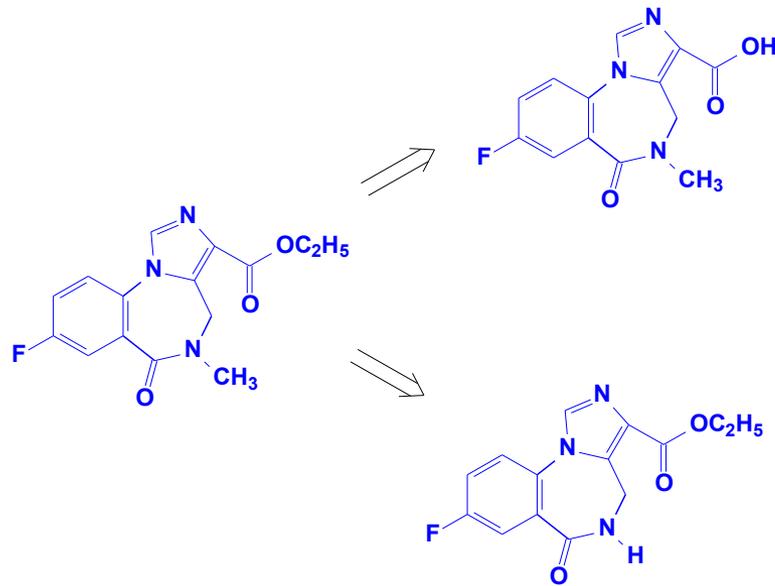
COCl₂

CH₃NHCH₂COOEt

CNCH₂CO₂Et

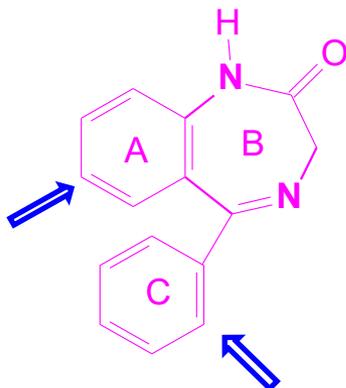






- Διαλύεται ικανοποιητικά στο νερό σε ελαφρώς όξινο περιβάλλον.
- Μεταβολίζεται γρήγορα από εστεράσες και ένζυμα του κυτοχρώματος προς αδρανείς μεταβολίτες => ισχυρή + σύντομη δράση (<1h)
- Συχνά χρειάζεται επανάληψη δόσης.
- Το παραγόμενο οξύ δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό

ΣΧΕΣΕΙΣ ΔΟΜΗΣ – ΔΡΑΣΗΣ βενζοδιαζεπινών



Δακτύλιος A: φαινύλιο => ανάπτυξη π-π αλληλεπιδράσεων με υπόλοιπα αρωματικών αμινοξέων. Σημαντικός ο ηλεκτραρνητικός 7-υποκαταστάτης (αλογόνο, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$)

Δακτύλιος B: Δεν γίνονται ανεκτοί ογκώδεις υποκαταστάτες στη θέση -1. Συνήθως υπάρχει μεθύλιο. Επιτρέπεται σε κάποιες περιπτώσεις 3-OH-. Συμπύκνωση πλούσιου σε ηλεκτρόνια ετεροαρωματικού δακτυλίου (τριαζόλιο ή ιμιδαζόλιο) στην α πλευρά αυξάνει την συνάφεια για τον υποδοχέα.

Δακτύλιος C: Φαινύλιο, με πιθανή 2'-υποκατάσταση αλογόνου, ή πυριδίνη.

Σημαντικά

- Ταχύτητα έναρξης δράσης/ποσοστό απορρόφησης
- Λιποφιλία
- Παρουσία/απουσία ενεργών μεταβολιτών
- Διάρκεια δράσης

Ανεπιθύμητες ενέργειες (χρόνια χορήγηση)

- Καταστολή
- Ανοχή
- Αταξία (μη συγχρονισμένες μυϊκές κινήσεις)
- Αμνησία - σύγχυση
- Πιθανότητα ανάπτυξης εθισμού

Σημαντική ενίσχυση παρενεργειών με την ταυτόχρονη κατανάλωση αλκοόλης

Η αλόγιστη χρήση των βενζοδιαζεπινών πρέπει να αποφεύγεται, ειδικά στην 3^η ηλικία, όπου συνιστάται η μικρότερη δυνατή δοσολογία φαρμάκου με μικρή ημιζωή.

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χρόνια λήψη των BNZ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης άνοιας - νόσου Alzheimer

Z-drugs: Ακριβότερα αλλά «ασφαλέστερα» φάρμακα από τις βενζοδιαζεπίνες

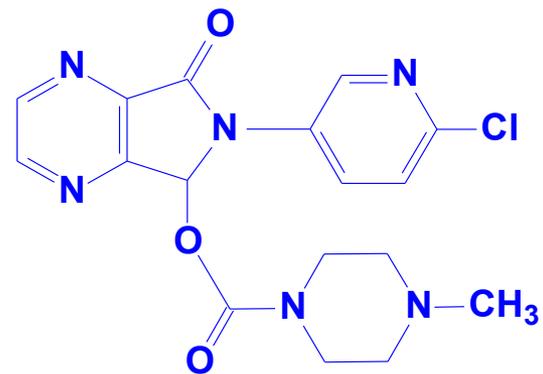
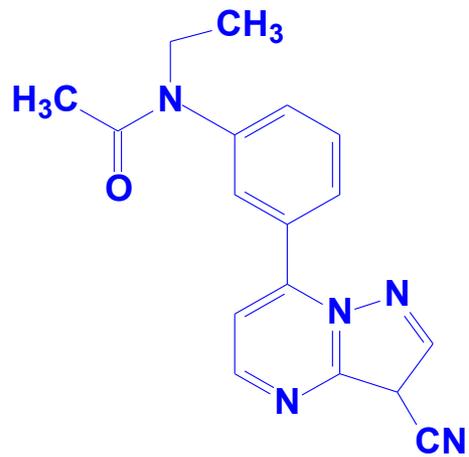
Δεν στερούνται παρενεργειών (είναι λιγότερο συχνές και σοβαρές από αυτές των βενζοδιαζεπινών)

- ανοχή – εξάρτηση, αμνησία, παραισθήσεις
- εμφάνιση κατάθλιψης σε παρατεταμένη χορήγηση (>4 εβδομάδων).

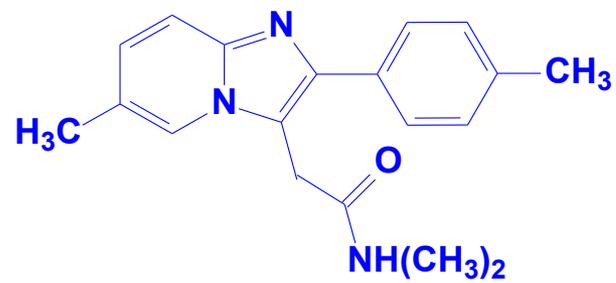
Εκλεκτικοί τροποποιητές του υποδοχέα GABA_A

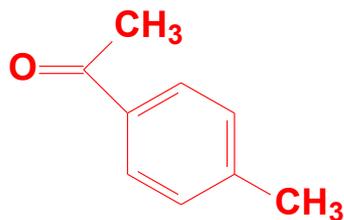
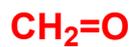
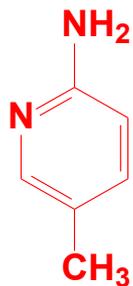
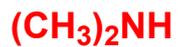
Z-drugs (Zolpidem, Zaleplon Zopiclone): εκτοπίζουν ρ/ε διαζεπάμη από τον GABA_AR

- **διαχωρισμός υπνωτικής / κατασταλτικής** επί του ΚΝΣ δράσης: αποδίδεται σε υψηλή συγγένεια για συγκεκριμένους **GABA_A υποδοχείς**. Τα δύο εξ αυτών συνδέονται εκλεκτικά σε **GABA_AR με α₁ υπομονάδα**
- **δεν είναι ιδιαίτερα εθιστικά**: δεν παρουσιάζουν ισχυρό rebound effect κατά τη διακοπή τους
- **μικρή διάρκεια δράσης**: μόρια λιπόφιλα, απορροφώνται ταχέως, 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.

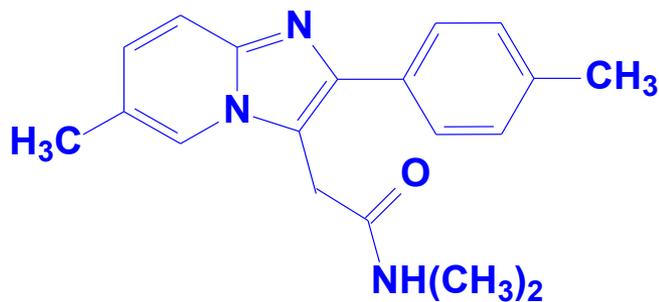
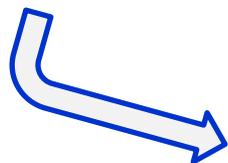


Z – drugs

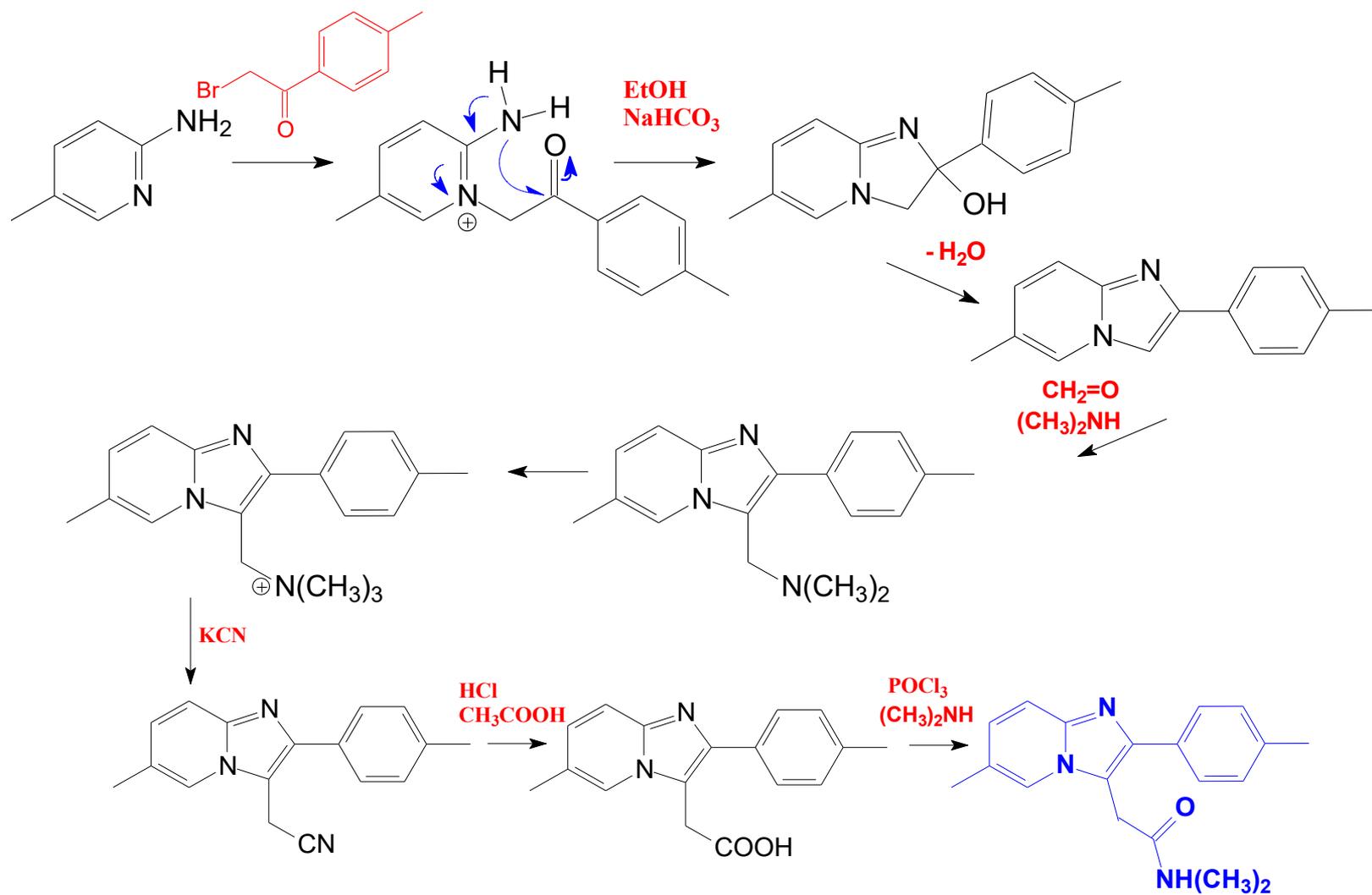




Zolpidem (Stinox)



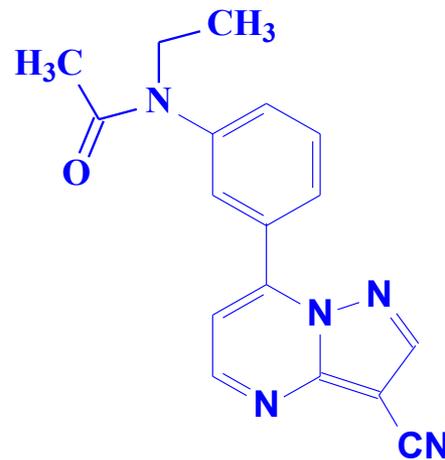
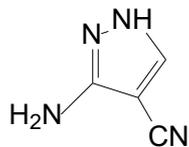
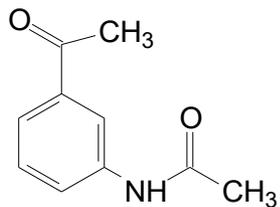
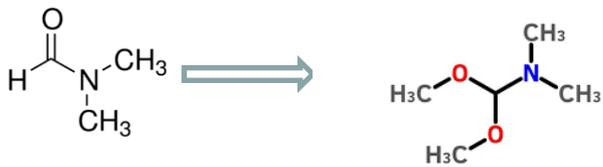
N,N,6-τριμεθυλο-2-(4-μεθυλοφαινυλο)ιμιδαζολο[1,2-α]πυριδιν-3-ακεταμίδιο



Ποικιλία φαρμακοτεχνικών μορφών:

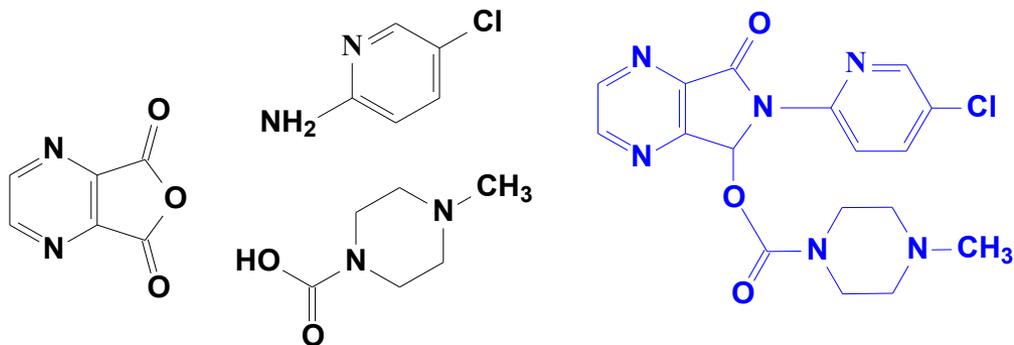
- δισκία βραδείας αποδέσμευσης
- υπογλώσσια δισκία
- oral spray

Μεταβολίζεται γρήγορα προς αδρανή καρβοξυλικά οξέα.
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

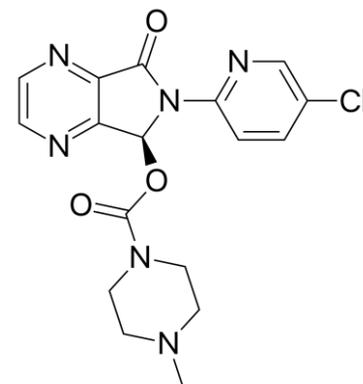


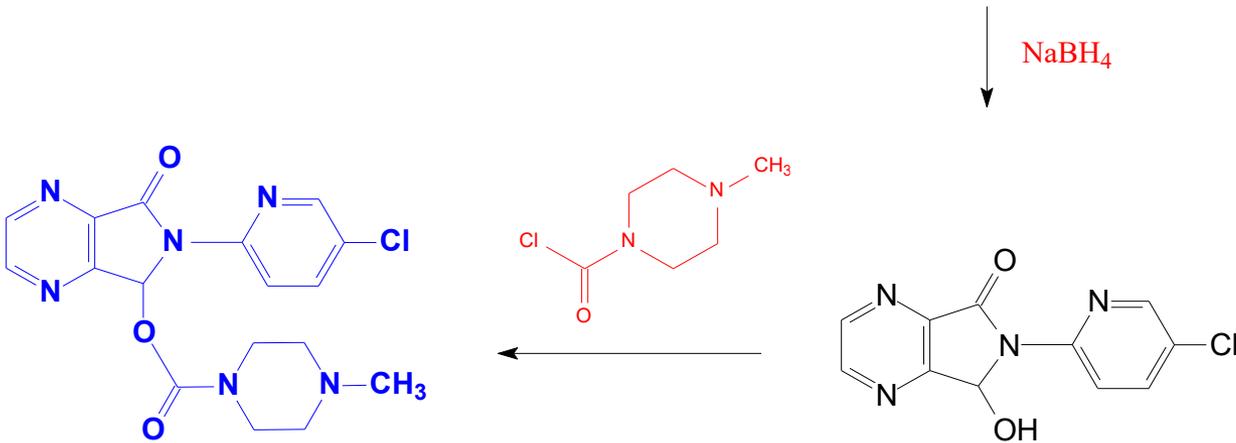
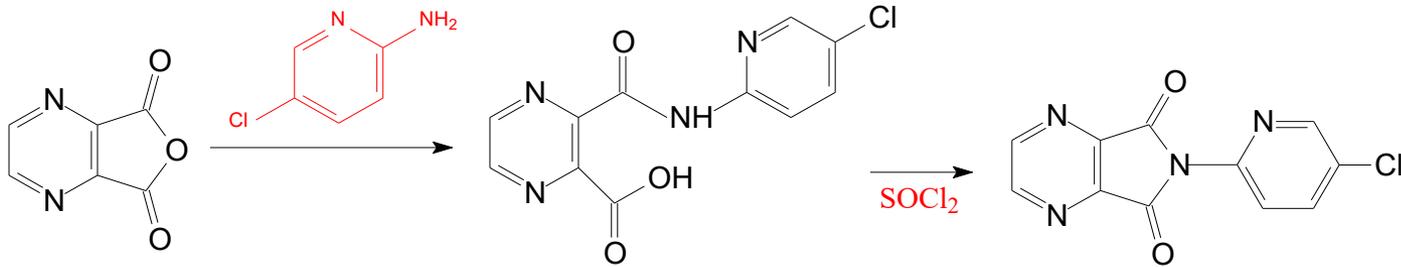
Zopiclone (Imovane)

(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 δεν δεσμεύεται αποκλειστικά σε GABA_A R τύπου I, η φαρμακολογική εικόνα του συνάδει με τα εκλεκτικά Z-υπνωτικά (εκλεκτικότητα σύνδεσης σε GABA_A υποδοχείς με συγκεκριμένες υπομονάδες).

Στις ΗΠΑ κυκλοφορεί και ως **eszopiclone (S-ισομερές)**

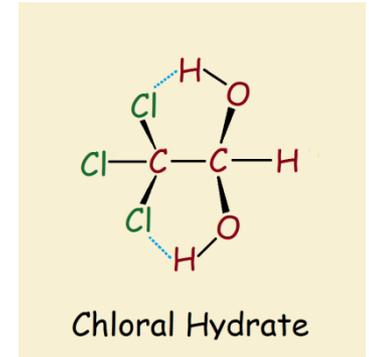
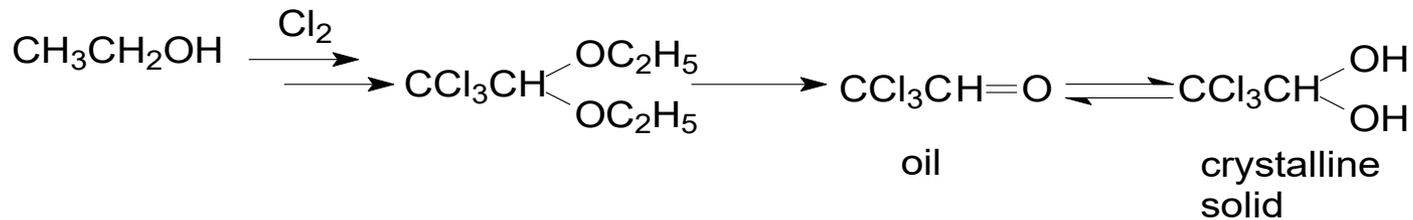




Zopiclone

- **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.**

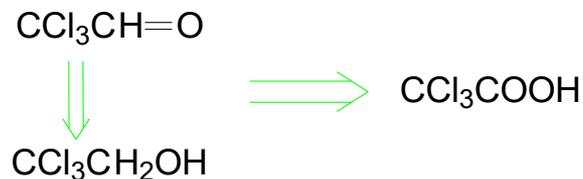
ΕΝΥΔΡΗ ΧΛΩΡΑΛΗ



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

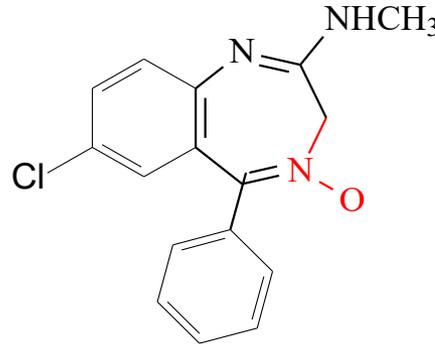
συνδέεται ισχυρά στον $GABA_A$ και λειτουργεί ως PAM – ως υπνωτικό, ως κατασταλτικό σε διαγνωστικές ή θεραπευτικές επεμβάσεις.

- **Δεν διαταράσσει τον ύπνο REM** Συνεχής χορήγηση για ~2 εβδομάδες επάγει την ανάπτυξη ανοχής, με σημαντική μείωση αποτελεσματικότητας.
- **Δεν προκαλεί εθισμό**
- **Μεταβολίζεται ταχύτατα**

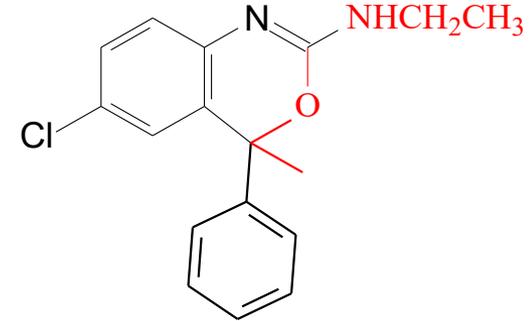


Etilfoxine

PAM στον $GABA_A$ (συνδέεται σε διαφορετική θέση από τις BENZ, σε β υπομονάδες - εκλεκτικά σε β_2, β_3 - υποδοχείς τύπου II). Συνδέεται στον TSPO και επάγει τη σύνθεση νευροστεροειδών.



Chlorodiazepoxide

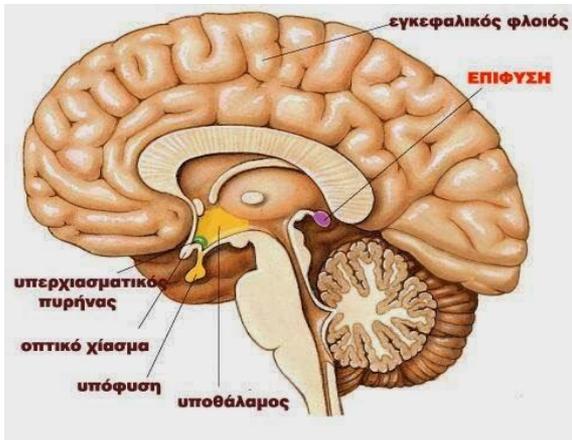
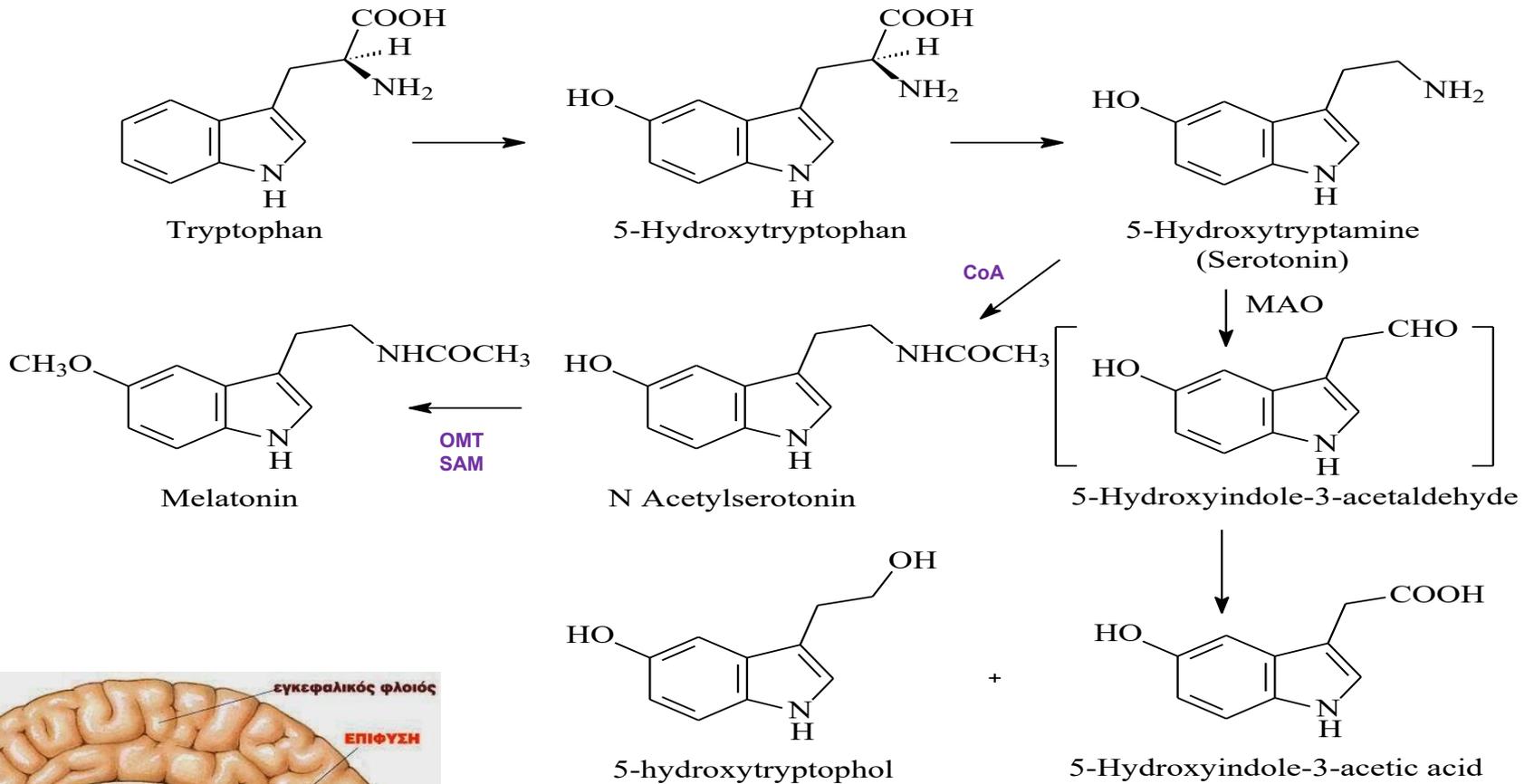


Etilfoxine

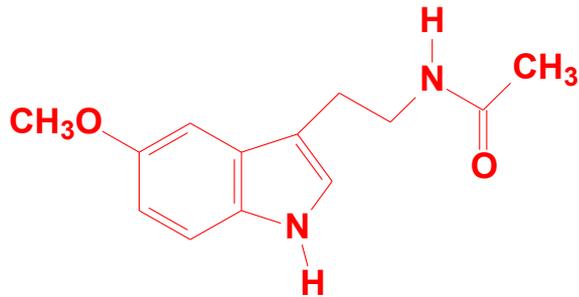
Αγγολυτικό και αντισπασμωδικό, χωρίς να προκαλεί καταστολή του ΚΝΣ.

Η ερευνητική προσπάθεια για την εύρεση νέων υπνωτικών φαρμάκων προσανατολίζεται στη μελέτη όχι μόνο των κύριων κατασταλτικών οδών (GABAεργικού/ισταμινικού συστήματος), αλλά και στην ενίσχυση δευτερευόντων νευρολογικών οδών, με τη προσδοκία της επαγωγής φυσιολογικού ύπνου.

Στόχευση συστημάτων **Μελατονίνης, Σεροτονίνης, Ορεξίνης.**

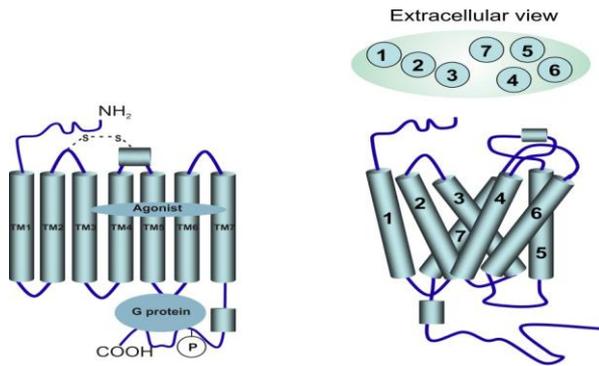


Μελατονίνη: η “ορμόνη του σκότους” που συγχρονίζει τις λειτουργίες του σώματος. Ανωμαλίες στον κερκάδιο ρυθμό αυξάνουν τη πιθανότητα για ανάπτυξη διαβήτη τύπου II, καρδιαγγειακών, ψυχιατρικών και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων. Η βιοσύνθεση της πραγματοποιείται στην επίφυση (κωνάριο) και ακολουθεί η απελευθέρωση της στη κυκλοφορία.



ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ

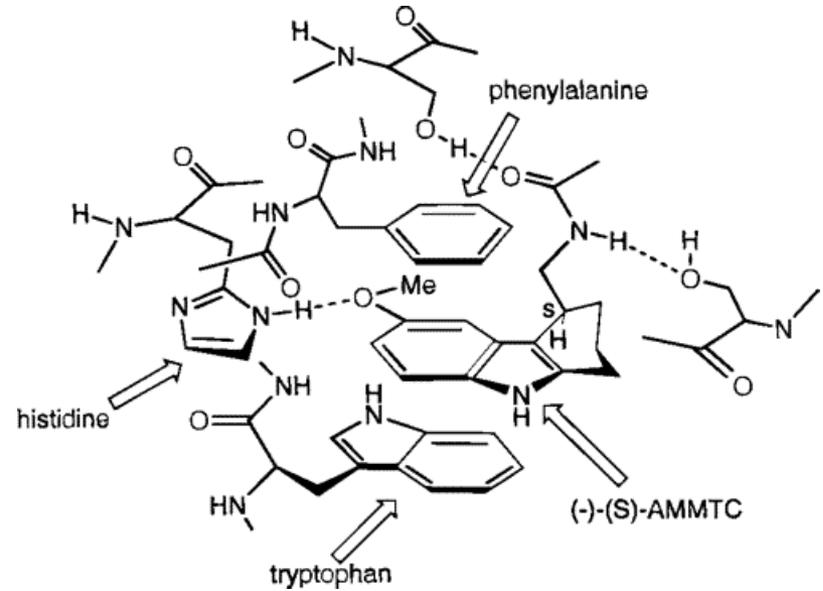
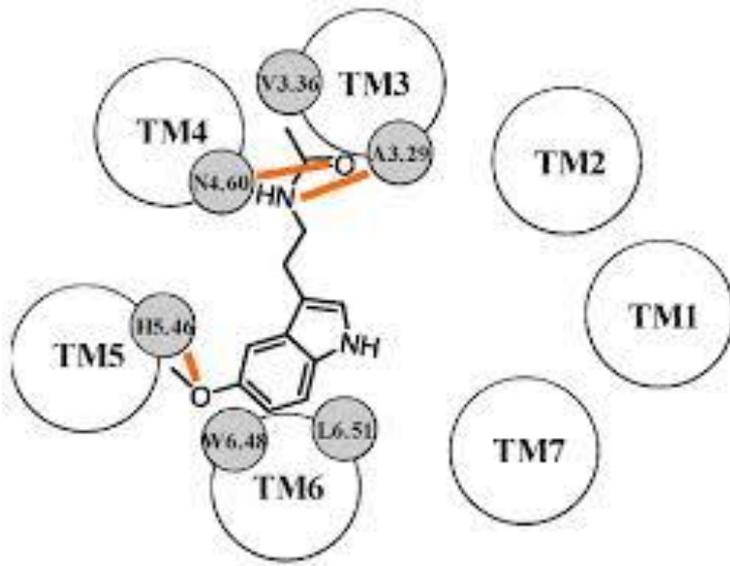
- **MT1** GPCR: σε υποθάλαμο, υπόφυση, νεφρούς. **Σχετίζεται με την έλευση του ύπνου.**
- **MT2** GPCR: στον εγκέφαλο και στον αμφιβληστροειδή χιτώνα. **Σχετίζεται με τον κιρκάδιο ρυθμό**
- **MT3** «αναγωγίαση κινονών»: χαμηλής συγγένειας υποδοχέας, στον εγκέφαλο και όργανα (ήπαρ, σπλήνας κ.α.). Αντιμετώπιση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



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%**)

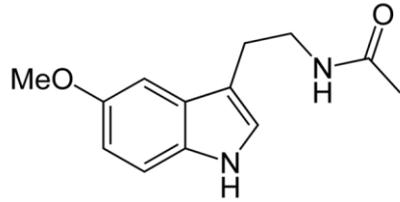
Λιγότερο δραστική στους ηλικιωμένους.



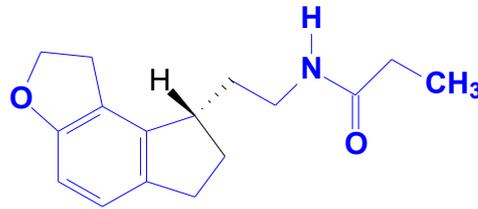
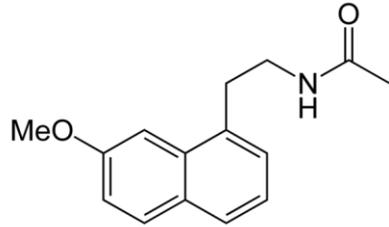
Τα προτεινόμενα μοντέλα για τη περιγραφή της δέσμευσης στον MT1 συμφωνούν ότι είναι σημαντική η παρουσία:

- 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

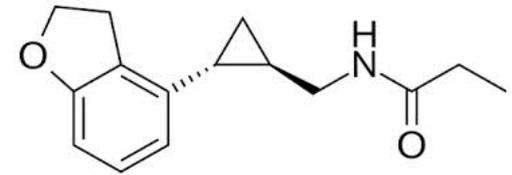
ΔΟΜΙΚΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗΣ



agomelatine



ramelteon



tasimelteon

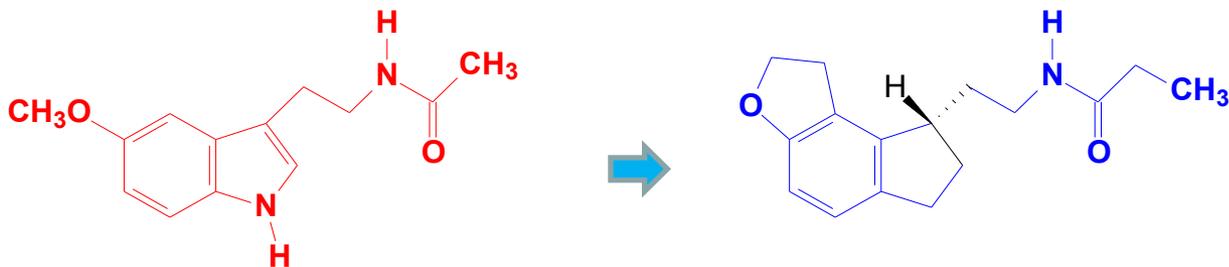
Το **agomelatine** συνδέεται σε MT1+MT2 και σε υποδοχείς σεροτονίνης (5-HT_{2C}) Χορηγείται για τη θεραπεία της μείζονος κατάθλιψης.

Το **ramelteon** συνδέεται σε MT1+MT2, ισχυρότερα στους MT1. Χορηγείται ως υπνωτικό στις ΗΠΑ χωρίς νομοθετικούς περιορισμούς. Χρήσιμο κυρίως ως υπναγωγό -δεν επηρεάζει αρνητικά νοητική λειτουργία / μνήμη. Δεν προκαλεί εθισμό / σύνδρομο στέρησης – ασφαλές και για παρατεταμένη χορήγηση.

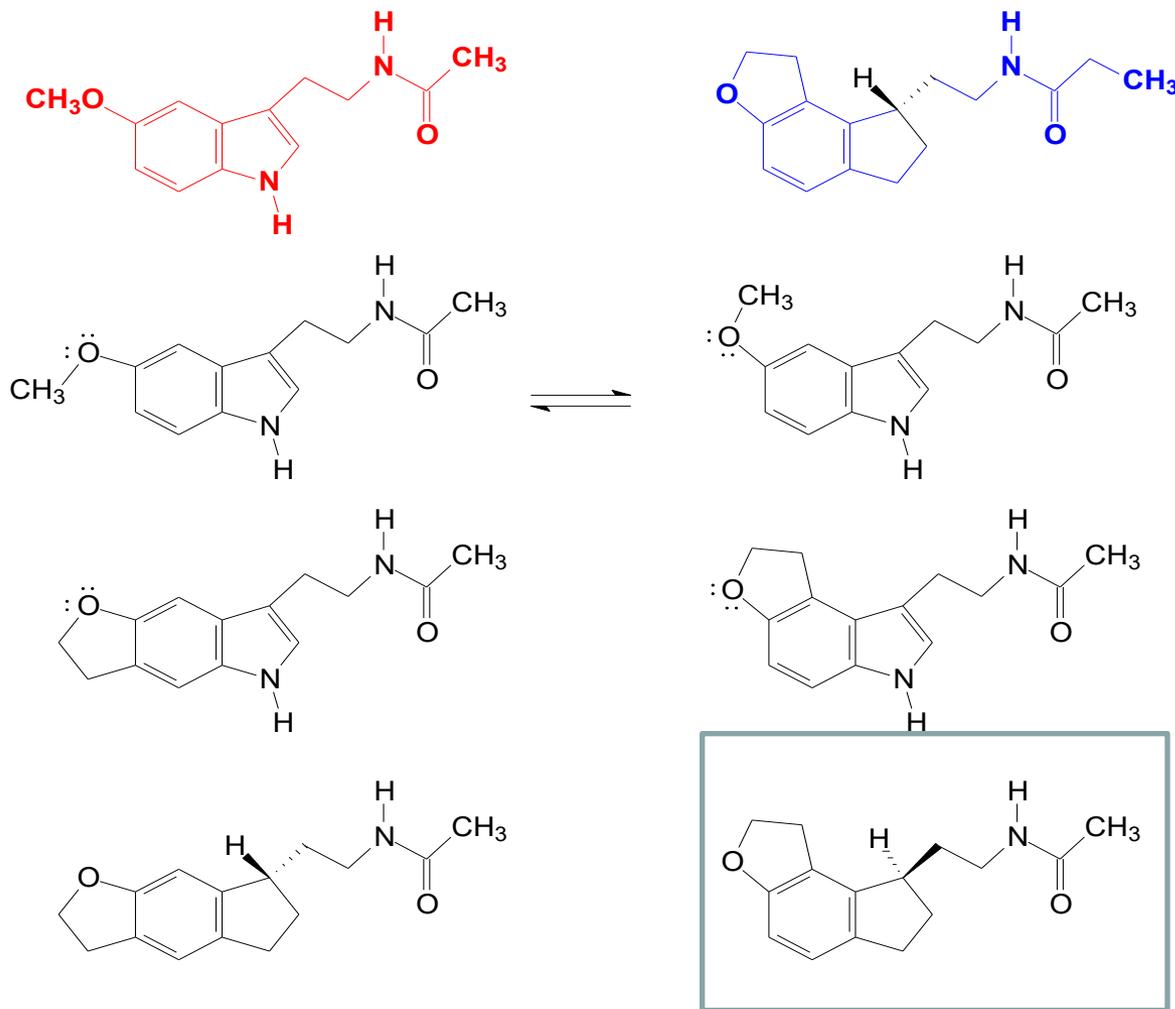
Το **tasimelteon** συνδέεται σε MT1+MT2, ισχυρότερα στους MT2, που συσχετίζονται με τη ρύθμιση του κικκάδιου ρυθμού. Για την θεραπεία διαταραχών του ύπνου σε ενήλικες, **τυφλούς** ασθενείς.

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
- ✓ **Αναγωγή ινδολίου** και επιλογή του δραστικότερου (500 φορές) S-εναντιομερούς
- ✓ **Επιμήκυνση πλευρικής αλυσίδας** η αντικατάσταση του ακετυλίου με προπανοϋλομάδα αυξάνει σημαντικά τη δραστικότητα



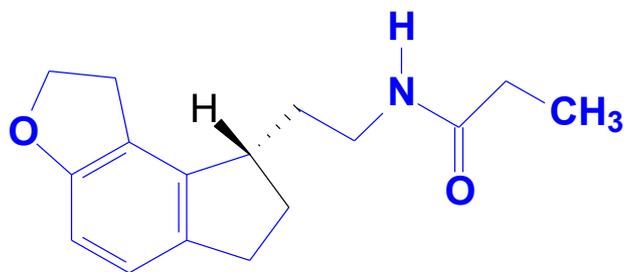
Σχεδιασμός του Ramelteon



Ινδανο[5,6-b]φουράνιο

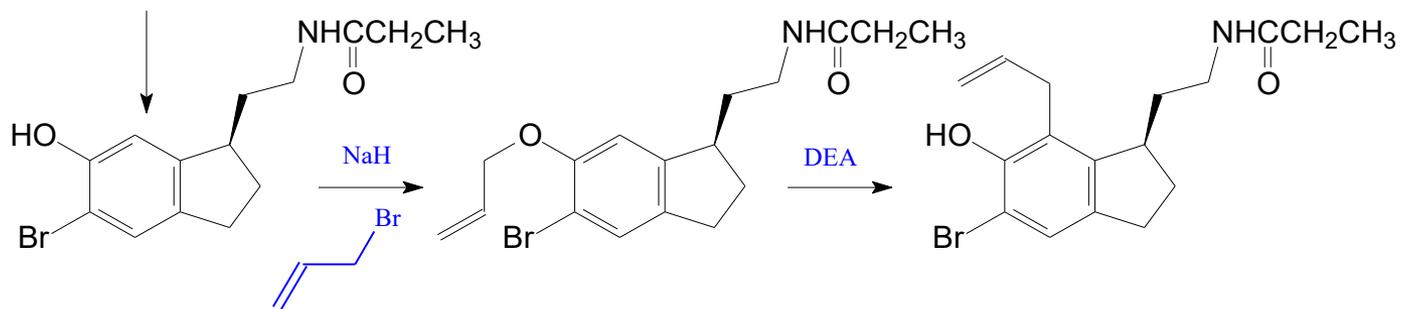
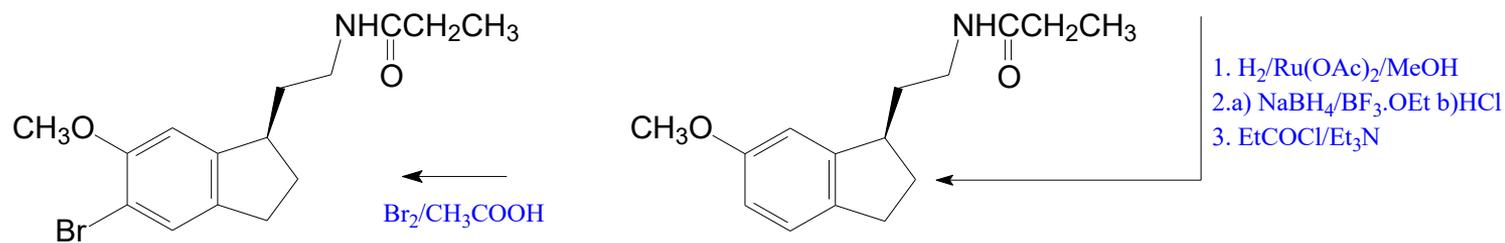
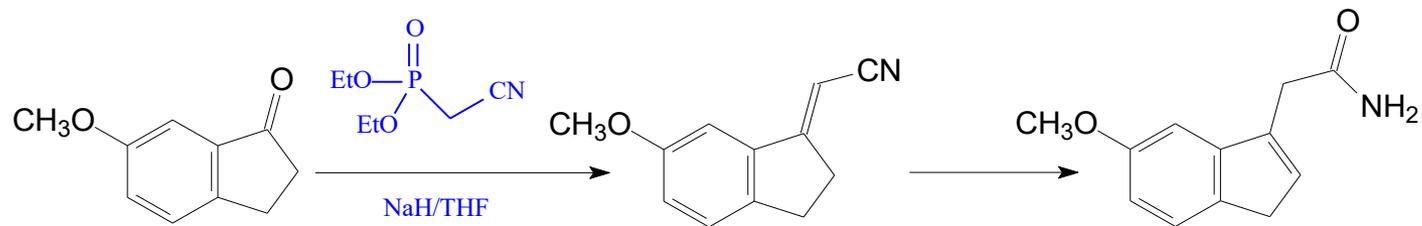
Ινδανο[5,4-b]φουράνιο

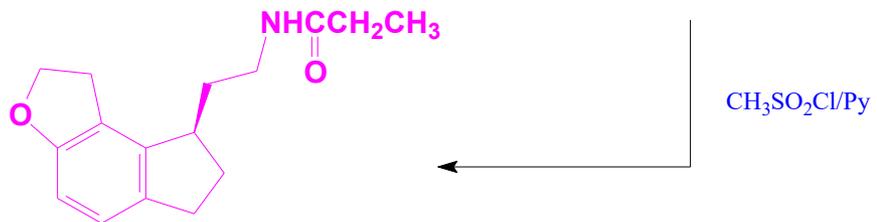
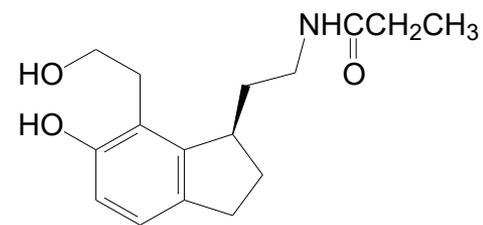
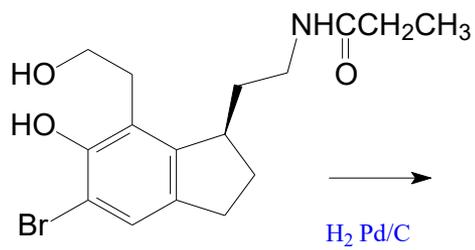
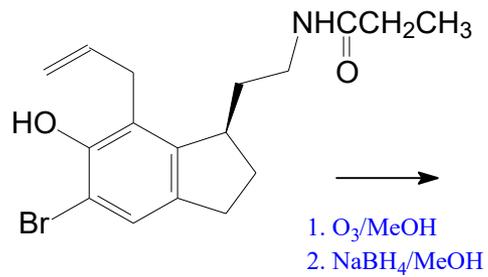
(15000 φορές ισχυρότερη σύνδεση από το άλλο ισομερές θέσης στον MT1)



Ramelteon

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





ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΖΑΠΙΡΟΝΕΣ - ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΑΡΥΛΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΗΣ

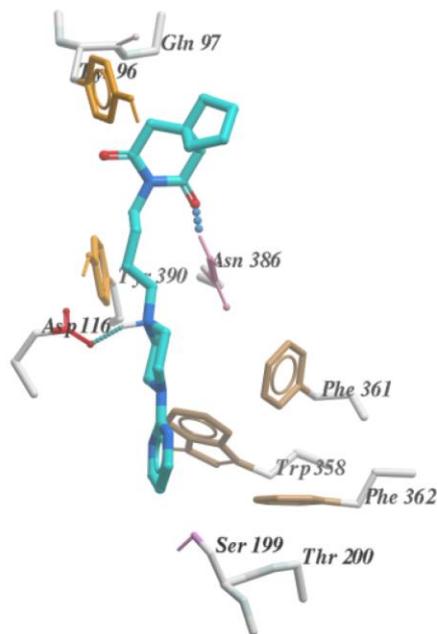
Buspirone

Ασφαλές αγχολυτικό φάρμακο, εναλλακτικό της χορήγησης βενζοδιαζεπινών.

Δεν προκαλεί καταστολή του ΚΝΣ, εξάρτηση, ή ανοχή

- Οι αγχώδεις διαταραχές είναι συχνές, με αυξητική τάση.
- **Ετερογενείς: γενετικοί, επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες.**
- Ανταπόκριση στις υπάρχουσες θεραπείες: ~85%. Υπάρχουν φαρμακοάντοχες και (συχνά) επανακάμπτους μορφές.

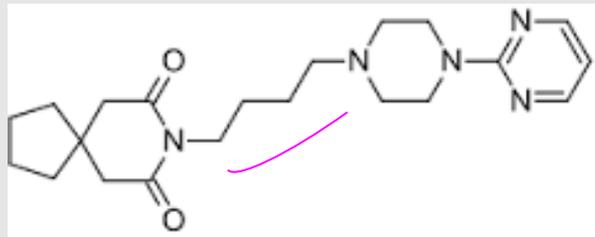
Ελάχιστα φάρμακα αναπτύχθηκαν de novo ως αγχολυτικά. Εκτός από τις βενζοδιαζεπίνες, χορηγούνται SSRIs και SNRIs, που αναπτύχθηκαν ως αντικαταθλιπτικά και αργότερα χρησιμοποιήθηκαν έναντι του άγχους.



Buspirone

Buspirone

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



→ αρχικά **σχεδιάσθηκε ως αντιψυχωσικό φάρμακο** (ήπιος D2 ανταγωνιστής, δεν έχει αντιψυχωσική δράση)

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

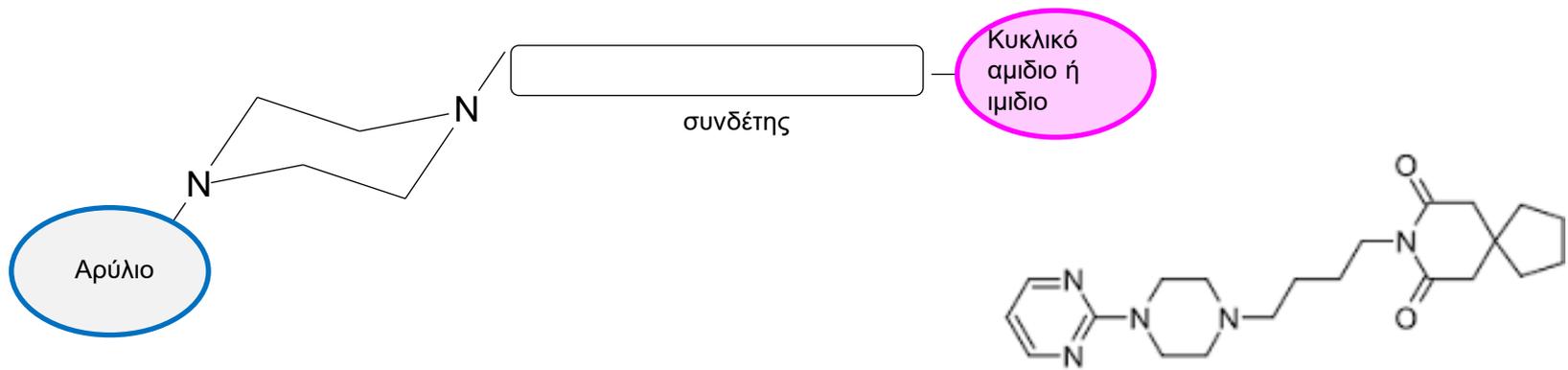
ΑΓΧΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΡΥΛΟΠΙΠΕΡΑΖΙΝΕΣ

Buspirone

Δυσλειτουργίες του σεροτονινεργικού συστήματος σχετίζονται με την ανάπτυξη άγχους, κατάθλιψης και βίαιης συμπεριφοράς.

Η αγχολυτική δράση του buspirone εκδηλώνεται μετά από θεραπεία τουλάχιστον 2 εβδομάδων + συνδυάζεται με ήπια αντικαταθλιπτική δράση: δεν έχει αποτέλεσμα σε κρίση πανικού, ούτε σε περιστασιακή χορήγηση.

Πρέπει να λαμβάνεται σε σταθερή βάση. Αποτελεσματικό για τη βελτίωση συμπτωμάτων άγχους και τη θεραπεία γενικευμένης αγχώδους διαταραχής που συνδυάζεται (ή όχι) με κατάθλιψη.



Η ΠΡΟΣΔΕΣΗ ΣΤΟΥΣ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ 5-HT_{1A}

- **Πιπεραζίνη:** απαραίτητη για τη πρόσδεση στον υποδοχέα σεροτονίνης.
- **N1-Αρύλιο:** φαινύλιο ή ετεροαρωματικός δακτύλιος (πυριμιδιν-2-υλο-).
- **N4-αλειφατικός υποκαταστάτης:** μεγέθους 2-5C για **εκλεκτική πρόσδεση** στους 5-HT_{1A} υποδοχείς.
- **Η ογκώδης σπειρανική υποκατάσταση** στο άκρο του συνδέτη είναι απαραίτητη για τη δράση

Η δυσλειτουργία των 5-HT_{1A} υποδοχέων δεν αποτελεί τη πρωτογενή αιτία όλων των περιστατικών άγχους.

Φυσιολογική ισορροπία προσυναπτικής / μετασυναπτικής δράσης

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

- Ως **αγωνιστής** στους προσυναπτικούς 5HT_{1A} υποδοχείς **αναστέλλει την απελευθέρωση σεροτονίνης**. Σε χρόνια χορήγηση επανανέρχεται στο φυσιολογικό η **ευαισθησία των υποδοχέων** και ενισχύεται η 5HT νευροδιαβίβαση.
- Ως **μερικός αγωνιστής** στους μετασυναπτικούς 5HT_{1A} υποδοχείς: **διεγείρει, αλλά και αναστέλλει την υπερενεργοποίηση των υποδοχέων σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με το άγχος**.

Ο ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ του Buspiron ΕΙΝΑΙ ΣΥΝΘΕΤΟΣ με εμπλοκή κ.α. νευροδιαβιβαστών, κυρίως της **ντοπαμίνης** (αναστολή οδών που σχετίζονται με κατάθλιψη) και του **γλουταμινικού οξέος** (νευροπλαστικότητα).

ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ/ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΠΟ SSRI

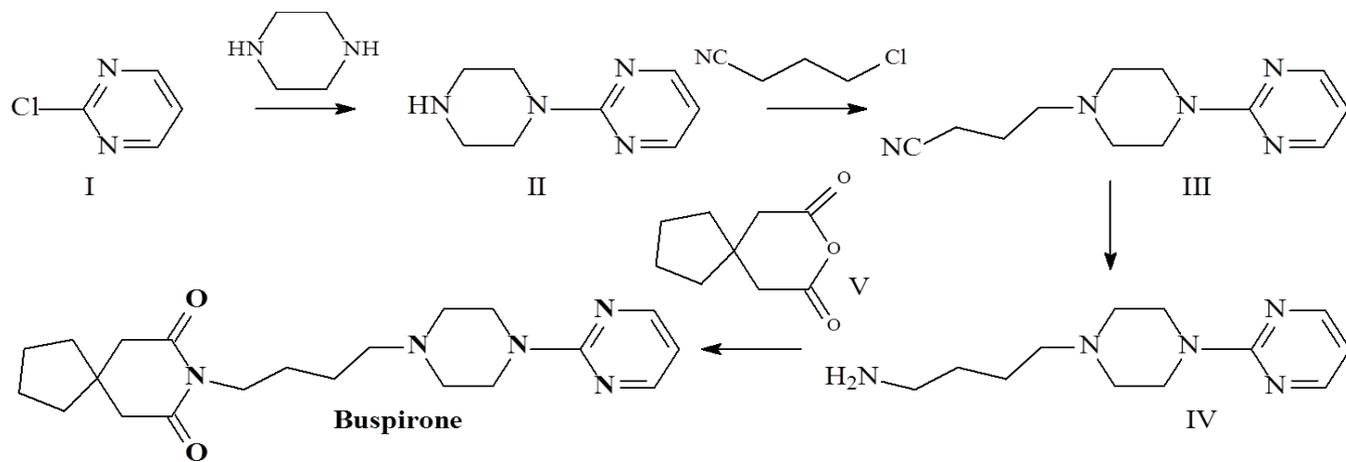
Τα SSRI που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη, αυξάνουν αρχικά τα συναπτικά επίπεδα 5HT. Ομως, μειώνεται η έκκριση 5HT, επειδή ενεργοποιείται η ισχυρή ανάδρομη ρύθμιση των προσυναπτικών **5HT_{1A}**. Στη χρόνια χορήγηση οι υποδοχείς απευαισθητοποιούνται και ενισχύεται συνολικά η 5HT νευροδιαβίβαση.

- **Ενδείξεις:** Γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, αγοραφοβία, μετατραυματικό stress, που αποδίδονται σε *υπερενεργοποίηση υποδοχέων σεροτονίνης* – σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (**buspirone + SSRI, + SNRI, +benzodiazepine**)

- Σε συνύπαρξη κατάθλιψης: αποτελεσματικό μετά από ~1 μήνα

- Στη θεραπεία απεξάρτησης ατόμων με ιστορικό εξάρτησης – (rebound effect)

Ζάλη + γαστρεντερικές διαταραχές οι συχνότερες παρενέργειες



Σύνθεση του Buspirone