

Jaargang 11 nr. 1035
13 april 2017



SSRI: onkunde of opzettelijk crimineel kwaad opzet?

Geneeskunde heeft religie vervangen.



www.Preskorn.com
Applied Clinical Psychopharmacology

Home Bio Books Articles Other Links

< 1 - Introduction

Table of Contents

3 - Basic Neuropharmacology of SSRI's >

Email this Print this

Clinical Pharmacology of SSRI's 2 - Rational Drug Discovery and SSRIs

Over the past decade, tremendous strides have been made in the treatment of major depression due to the ability to rationally develop psychiatric medications.²¹⁵ In the last 10 years, 6 new medications have been marketed as antidepressants in the U.S. (Table 2.1):

- Bupropion
- Fluoxetine
- Sertraline
- Paroxetine
- Venlafaxine
- Nefazodone

Three of these drugs (fluoxetine, paroxetine and sertraline), together with two other drugs (citalopram and fluvoxamine) marketed as antidepressants elsewhere in the world, form the class known as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (Figure 2.1). For many physicians, this class has supplanted tricyclic antidepressants (TCAs) as the antidepressant of first choice due to their greater safety and tolerability, coupled with comparable efficacy.

The rapid expansion in the number of antidepressants and the change in what is considered first-line therapy has been accompanied by a substantial amount of commercial claims and counterclaims. This situation can be confusing, even for physicians who specialize in clinical psychopharmacology, and even more so for the general physician who must also contend with developments in other therapeutic areas. Therefore, this book will explain the differences between the SSRIs and the TCAs, which were the mainstay of pharmacotherapy for major depression for many years, and discuss the clinically important similarities and differences between members of the SSRI class.

FIGURE 2.1— Structural Formulas of Several SSRIs

The development of SSRIs occurred over a relatively short interval of time. The first SSRI marketed was zimelidine by Astra. Unfortunately, several cases of Guillain-Barre syndrome were associated with the use of this drug and led to its withdrawal from the market. Nonetheless, five SSRIs were eventually launched successfully in multiple countries around the world. Each was developed by a different company:

TABLE 2.1 — Major Classes of Antidepressants Defined by Principal Mechanisms of Action

- Combined NE and 5-HT uptake inhibition, plus effects on multiple other neuroreceptors and fast sodium channels – Tertiary amine tricyclic antidepressants (TCAs)
- 5-HT uptake inhibition – Serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs)
- NE uptake inhibition – Secondary amine TCAs
- Combined NE and 5-HT uptake inhibition – Venlafaxine
- 5-HT₂ receptor blockers and 5-HT uptake inhibition – Nefazodone (phenylpiperazine)
- DA and NE uptake inhibitors – Bupropion (aminoketones)
- Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) – Nonselective and irreversible – Selective and/or reversible (RIMAs)

Het eerste propylamine, dat na de uitgeputte mogelijkheden om amfetamine-varianties (ethylamines) te componeren, het levenslicht zag, was meteen al eentje met een duidelijk cocaïne-patroon.

Veelbelovend omdat precies dezelfde (en verwachte) werking tot stand kwam, maar al van bij het begin kreeg men te kampen met het FIF-syndroom.

Iets waar men nog moeilijk mee leek weg te komen en toen waren de universiteiten nog niet zo afgestompt zoals vandaag.

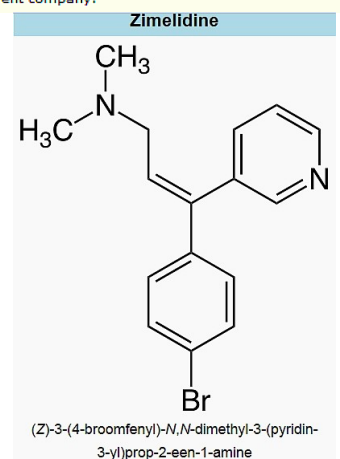
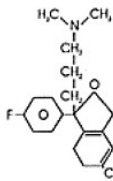
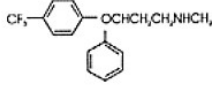


FIGURE 2.1— Structural Formulas of Several SSRIs

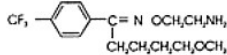
Citalopram



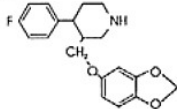
Fluoxetine



Fluvoxamine



Paroxetine



The development of SSRIs occurred over a relatively short interval of time. The first SSRI marketed was zimelidine by Astra. Unfortunately, several cases of Guillain-Barre syndrome were associated with the use of this drug and led to its withdrawal from the market. Nonetheless, five SSRIs were eventually launched successfully in multiple countries around the world. Each was developed by a different company:

- Citalopram by Lundbeck
- Fluvoxamine by Solvay
- Fluoxetine by Lilly
- Paroxetine by SmithKline-Beecham
- Sertraline by Pfizer

Parenthetically, while fluvoxamine is marketed as an antidepressant in many parts of the world, it is marketed only for obsessive-compulsive disorder in the U.S. Citalopram, while marketed in several countries in the world as an antidepressant, is not yet available in the U.S. Fluoxetine was the first SSRI marketed in the United States in 1988. Table 10.2 (in the Appendix) lists the SSRIs that are available in various countries.

The fact that the five SSRIs were produced by five different companies is a testimony to the shift from a discovery process dependent on chance observation to a process of rational drug development. Understanding rational drug development is pivotal to understanding the clinical pharmacology of SSRIs.

How the SSRIs were developed is a scientific success story. The SSRIs are the first rationally designed class of psychotropic medications and, hence, have launched a new era in psychotropic drug development. The strategy behind rational drug

Meer dan tien jaar voordat Pennings in Nederland aantoonde op welke manier men neuronen kan vernielen (1998) om daarmee een elektrochemische, maar levensnoodzakelijke, prikkeloverdracht voor gedrag en geheugens kapot te maken (na 35 jaar, 2016, [eigen nieuwsbrieven](#)).

Nu even terug naar 1982 en de bevindingen van toen TOETSEN aan wat nu uiteindelijk dan toch bekend is geraakt.

Vandaag, 35 jaar later, lees ik nu de bevestiging van de eigen zoektocht waar ik al jaren geleden aan begonnen was en heel lang in het duister heb getast en heel wat tegenwerking heb ondervonden en nu nog steeds ondervind.

Uiteindelijk liggen alle puzzelstukjes op de juiste plaats. Bij mij toch!

Ik citeer wat over zimeldine op Wikipedia staat te lezen. En voor de duidelijkheid: dit heb IK er NIET opgezet.

<https://nl.wikipedia.org/wiki/Zimelidine>

Nadat er een octrooi op verkregen was noemde Astra de stof zimeldine. Ze kwam in 1982 in Europa op de markt onder de merknaam Zelmid. Maar het middel bleek in sommige gevallen het syndroom van Guillain-Barré te veroorzaken, en in 1983 werd het wereldwijd uit de handel genomen. Het werd opgevolgd door fluvoxamine en fluoxetine (afgeleid van het antihistaminicum difenhydramine) en de andere SSRI's.

Het syndroom van Guillain-Barré (GBS) is een aandoening van het zenuwstelsel, een auto-immunreactie, die gepaard gaat met toenemende spierzwakte en spiervlamming. GBS is een vorm van polyneuropathie; namelijk de achteruitgang van perifere zenuwen die ver verwijderd zijn van het ruggenmerg. De **axonen van de zenuwen degenereren** (Pennings, 1998) en er vindt verlies van myeline plaats, de stof die als een isolerende laag om veel zenuwvezels aanwezig is en die de geleiding van impulsen door die zenuwvezels versnelt.

De eigenlijke oorzaak is onbekend, echter er zijn enkele verbanden gevonden. De meest gangbare theorie zegt dat het gaat om een anti-lichaamreactie tegen antigenen in de myelineschede of in het axon. Deze auto-immunreactie is in verband gebracht met een voorafgaande infectie door verschillende virussen of bacteriën.

Deze auto-immunreactie is niets anders dan de gevarenreflex waarmee het lichaam reageert op de aanvallers, die het zenuwstelsel aan het vernielen zijn.

En heeft helemaal niets te maken met een voorafgaande infectie, wel integendeel, dit afweermecanisme (antilichaamreactie) zorgt ervoor dat via het versneld aanmaken van antistoffen in een ijltempo weefselstructuren worden gemaakt, die verantwoordelijk zijn voor wat op vandaag als een carcinogenese wordt herkend.

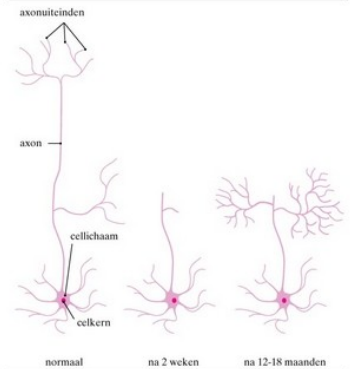
Maar natuurlijk is er niemand die zoiets wil geweten hebben.

In die 35 jaar zouden het aantal kankers alleen maar gedaald zijn en ze dalen nog steeds! Want we komen op tegen kanker.

De huidige (serotonine?)-spreekjes van de farmaceutische industrie zijn prioriteit nummer 1 in alle academische medische opleidingen.

En durf die eens te bespotten.

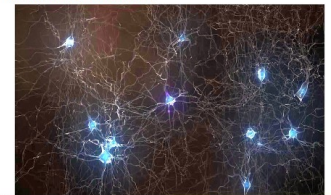
Apotheker Fernand Haesbrouck, 13 april 2017



Schematische voorstelling van de beschadiging van serotonerge axonen door ecstasy (XTC: methyleendioxyamfetamine).²⁹ Bij ratten en apen is 2 weken na toediening de dichtheid van serotonerge axonen sterk verlaagd in cerebrale cortex, corpus striatum en hippocampus. Bij enkele ratten en de meeste apen blijven distale gebieden (neocortex, corpus striatum, hippocampus) gedomineerd gedurende tenminste 12 maanden. Proximaal (corpus amygdaloideum) treedt bovenmatige regeneratie van axonen op.³¹

Macabere klucht over kapotte neuronen

Wat op de afgelaste lezing van 22 maart duidelijk had kunnen worden.



Eindelijk komt er stilaan inzicht in de rol van neuronen

MULTISTAP PROCES VAN DE CARCINOGENESE

