

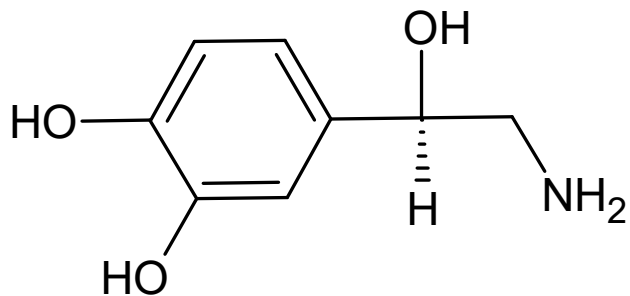
Antidepresiva

- mnohdy život zachraňující léčiva

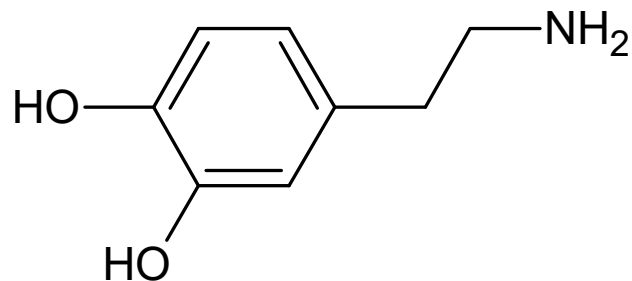
Rozdělení antidepresiv

1. Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů (tricyklická a tetracyklická antidepresiva)
2. Inhibitory monoaminoxidas (MAO)
 - 2.1 Neselektivní inhibitory MAO
 - 2.2 Selektivní inhibitory MAO A
3. Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SSNRI)
4. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)
5. Duálně-serotoninerní antidepresiva
6. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI)
7. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu
8. Melatoninerní agonisté
9. „Jiná“ tricyklická antidepresiva
10. Soli alkalických kovů

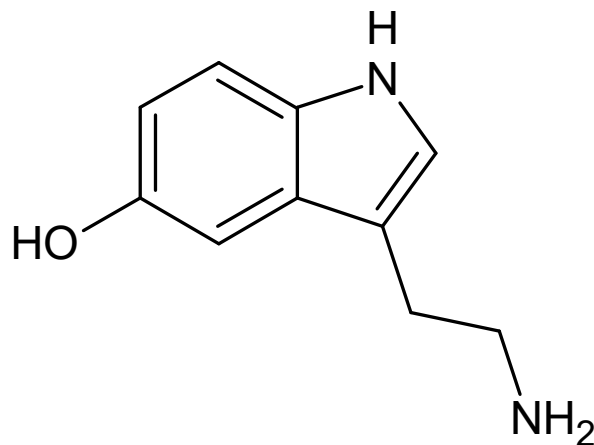
Aminy související s účinky antidepresiv



4-[(1*R*)-2-amino-1-hydroxyethyl]benzen-1,2-diol
noradrenalin (norepinefrin)



4-(2-aminoethyl)benzen-1,2-diol
dopamin

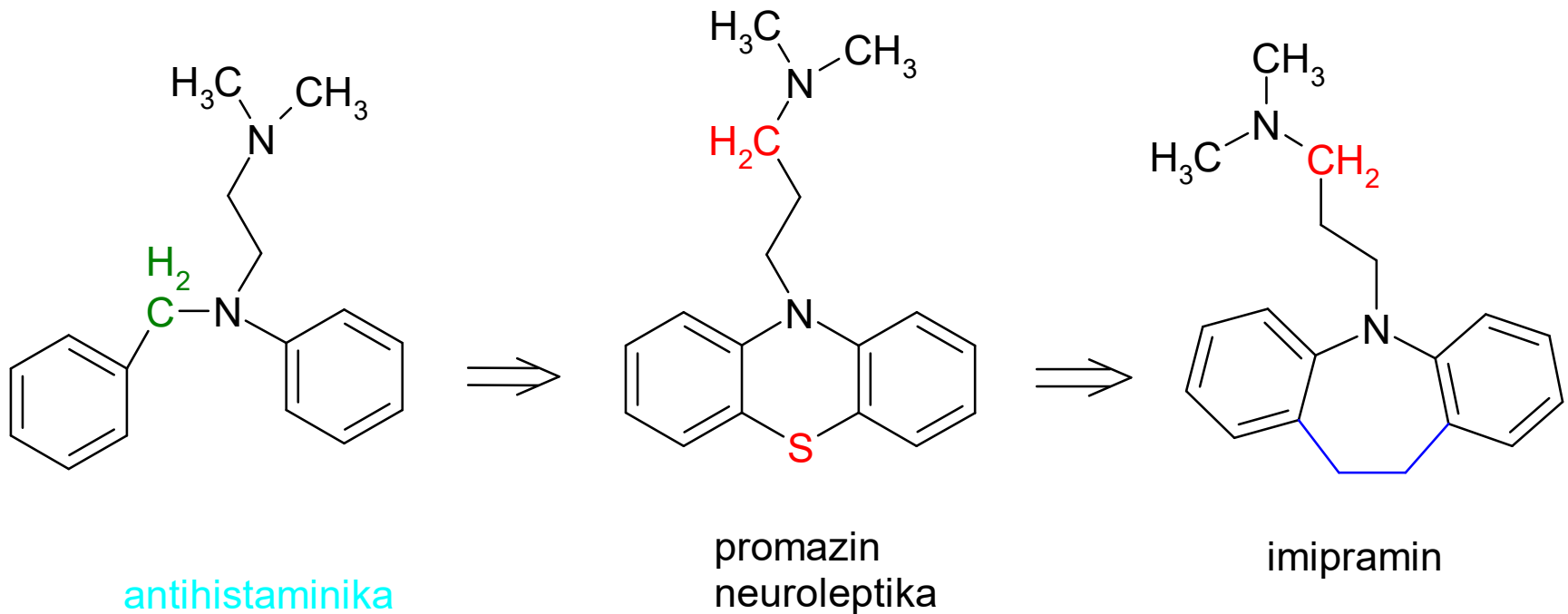


3-(2-aminoethyl)-1*H*-indol-5-ol
serotonin

1. Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů (tricyklická antidepresiva)

- inhibují zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu

Vznik (odvození) tricyklických antidepresiv



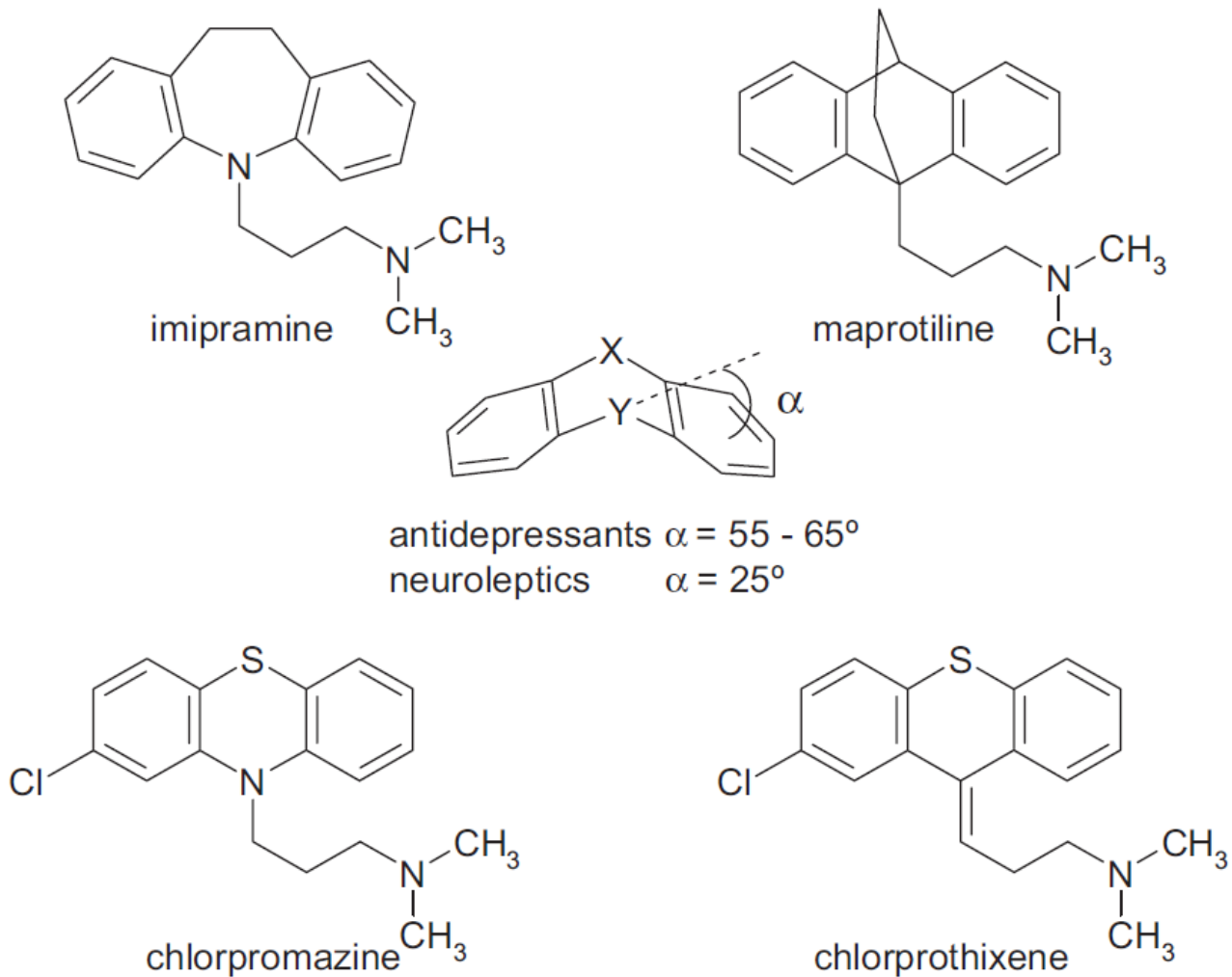
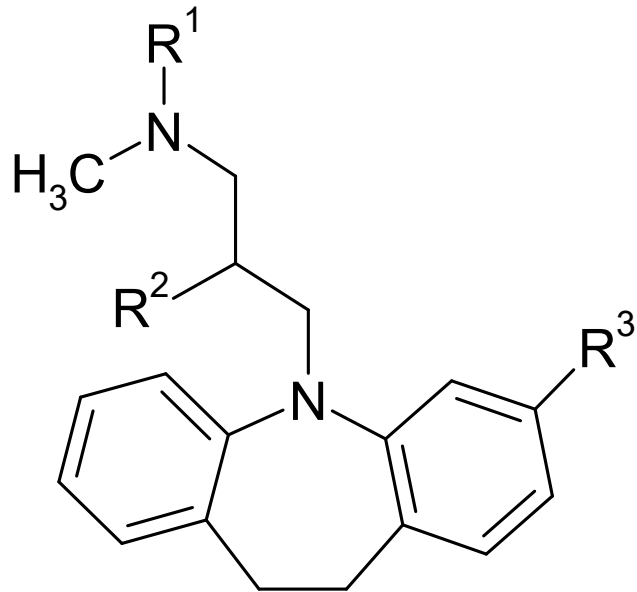


Fig. 1.5 The tricyclic antidepressants (imipramine and maprotiline) are characterized by a dihedral angle of 55° to 65° between the two benzo rings; this angle is only 25° for the tricyclic neuroleptics (chlorpromazine, chlorprothixene) [12].

1. a 2. generace tricyklických antidepresiv = neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů

• působí inhibičně na M, H₁, α₁, α₂, 5-HT₂ receptory

• 2. gen. zvyšuje více množství NA než 5-HT v synapsi, 1. gen. naopak



R¹=-CH₃ R²=R³=-H

Tofranil®

R¹= R²=R³=-H

R¹= R²=-H R³=-Cl

Anafranil®

R¹= R²=-CH₃ R³=-H

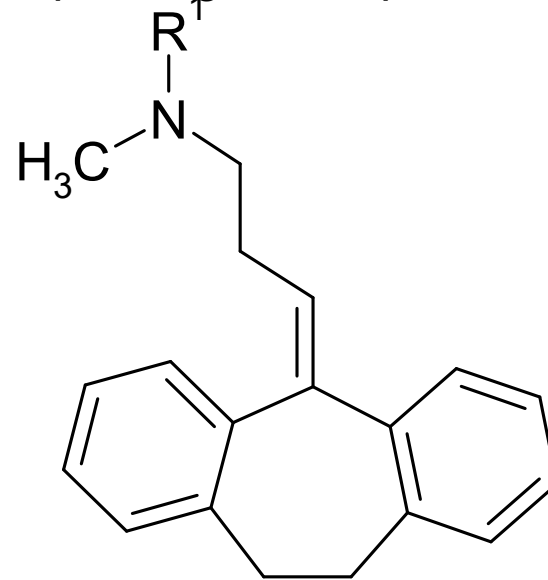
Surmontil®

imipramin

desipramin

klomipramin

trimipramin



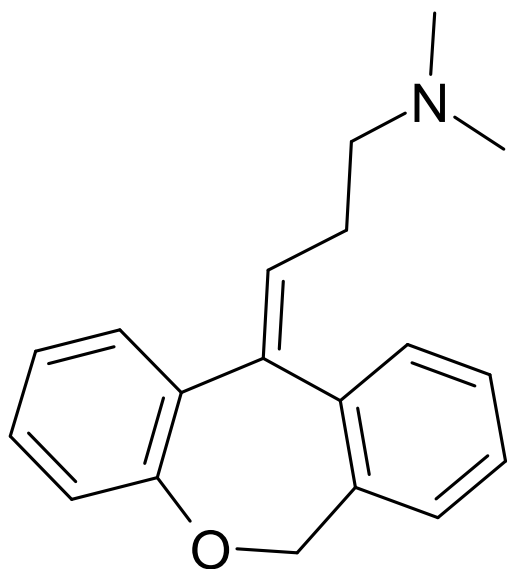
R¹=-CH₃ **amitriptylin**

Elavil®, Endep®

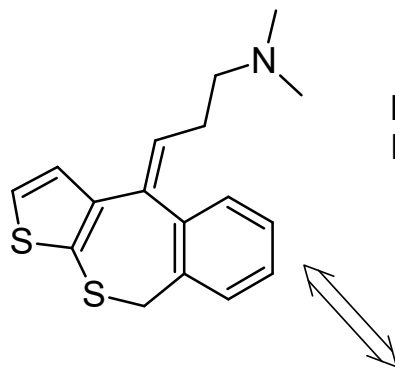
R¹=-H **nortriptylin**

Pamelor®

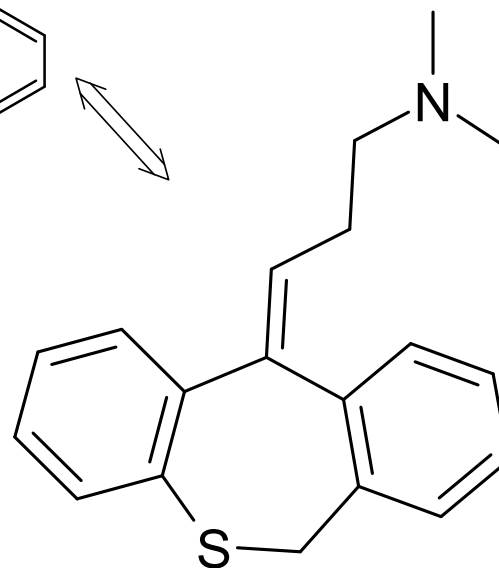
1. generace tricyklických antidepresiv



cidoxepin [INN]
syn. doxepin [USAN]



bisulepin
H₁-antihistaminikum



dosulepin [INN]
syn. dothiepin [USAN]
• inhibuje zpětné vychytávání NA a 5-HT
• antagonist H₁, α₁, 5HT₂ a M receptorů
Prothiaden ® 25

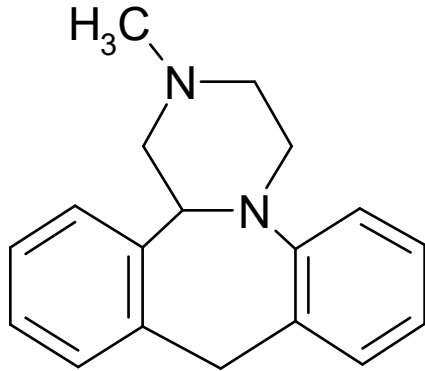
Mechanismus účinku:

- Inhibice zpětného vychytávání neurotransmiterů
- Okamžitý účinek = $\rightarrow \uparrow$ NA a 5-HT v synapsi.
- Po chronické léčbě (2 - 4 týdny) = \rightarrow
 - $\downarrow \beta$ a $\downarrow 5\text{-HT}_2$ rp.
 - \downarrow uvolňování a návratu NA
 - \downarrow NA-stimulovaný cAMP v mozku
 - \uparrow Citlivost 5-HT receptorů
 - * „Adaptivní odpovědi“ *
- pro plný účinek je třeba až 4 týdnů léčby

Nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv v důsledku antagonistického působení na receptorech:

- M rp. - sucho v ústech, špatná akomodace, tachykardie, obstipace, problémy s mikcí, zapomínání
- H_1 rp. - sedace, nárůst tělesné hmotnosti
- 5-HT_2 - zvýšení chuti k jídlu a tělesné hmotnosti
- α_{1-} ortostatická hypotenze, reflexní tachykardie

Tetracyklická antidepresiva (též „thymoleptika 2. generace“)

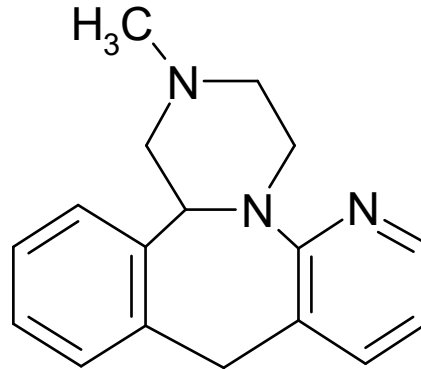


mianserin

- na vychytávání monoaminů ze synapsí působí minimálně, jsou rel. selektivními antagonisty α_2 -adrenergických autoreceptorů, které plní inhibiční úlohu pro uvolňování noradrenalinu

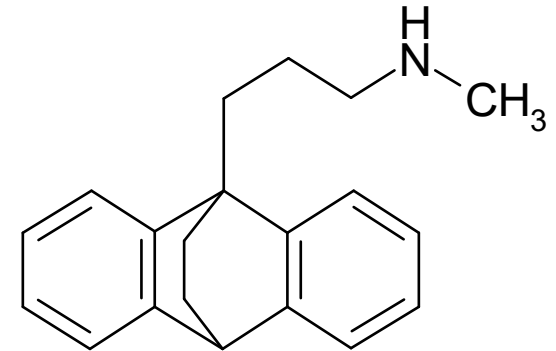
- inhibuje též α_1 -rp. $\Rightarrow \downarrow$ TK

Lerivon ® , Miabene ®



mirtazapin

Esprital ® , Mirtazapin ®
firma



maprotilin

inhibuje zpětné vychytávání především noradrenalinu

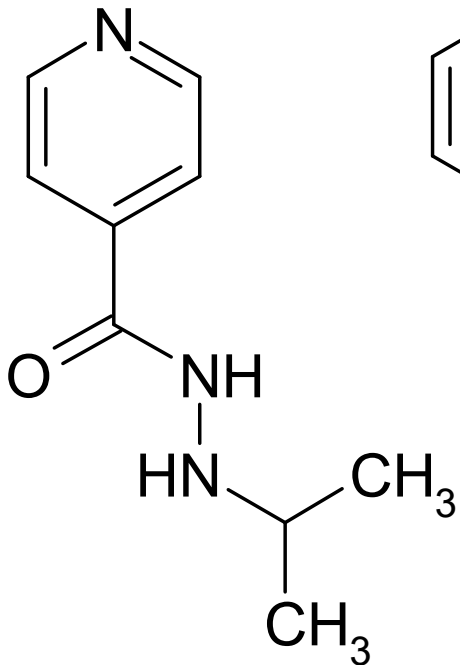
- mírné účinky anticholinergní, výrazné antihistaminové (sedativní)

Ludiomil ®

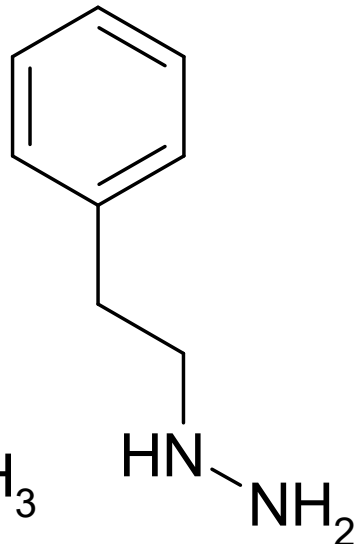
2. Inhibitory monoaminoxidas (MAO) – též thymoeretika

- enzymy oxidativně odbourávající katecholaminy
- objeveny již v 50. letech
- používají se méně, spíš z důvodu bezpečnosti než účinnosti (interakce, nežádoucí účinky)
- častý výskyt lékových interakcích
- nejčastěji se používají při selhání ostatních způsobů léčby
- NÚ: orthostáze, sedace, sexuální dysfunkce, zvýšení tělesné hmotnosti
- typ A (MAO-A) odbourává především serotonin a v menší míře i noradrenalin,
- typ B (MAO-B) odbourává především fenylethylamin a dopamin

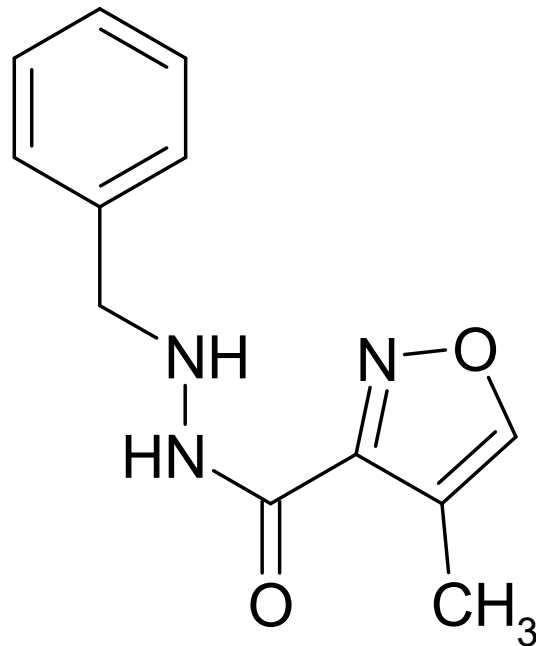
2.1 Neselektivní inhibitory MAO



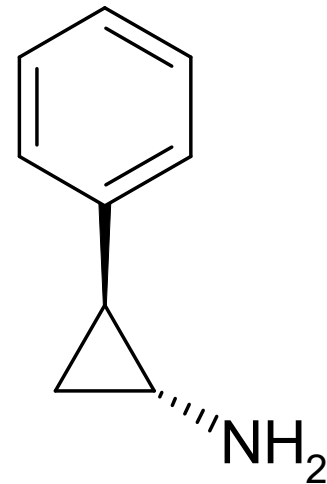
N'-isopropylhydrazid
isonikotinové kys.
iproniazid



1-(2-fenylethyl)hydrazin
fenelzin

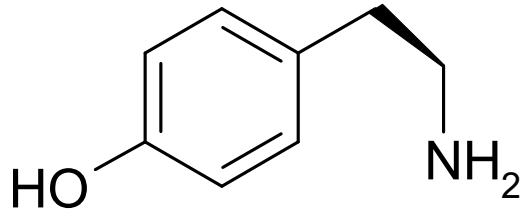


N'-benzylhydrazid 4-
methylisoxazol-3-
karboxylové kys.
isokarboxazid



trans-2-
fenylcyklopylamin
tranilcypromin

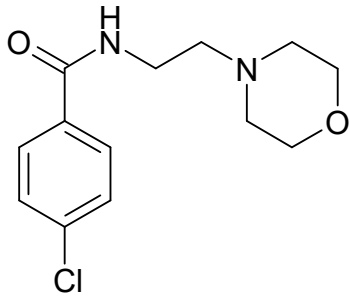
•nebezpečná interakce s „budivými aminy“ v potravě (zrající sýry), zejména tyraminem⇒↑ TK až hypertenzní krize



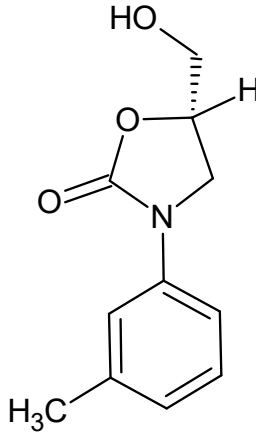
tyramin

2.2 Selektivní inhibitory MAO A

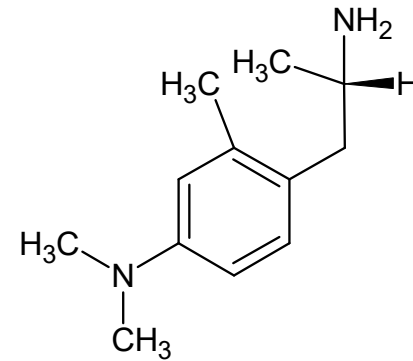
- MAO A odbourává především endogenní NA a 5-HT



moklobemid
N-(2-morfolinoethyl)-4-
chlorbenzamid
Aurorix ®



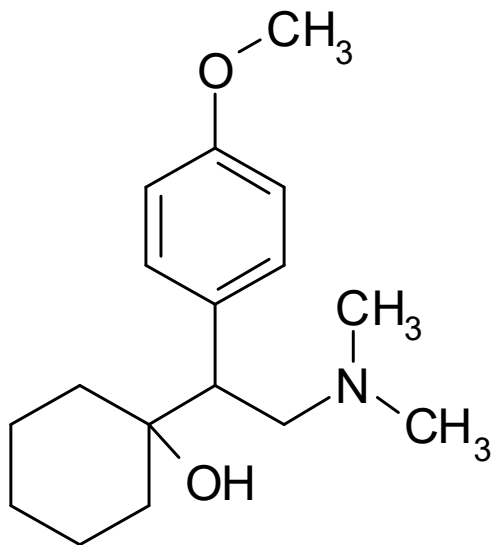
toloxaton



amiflamin

3. Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SNRI)

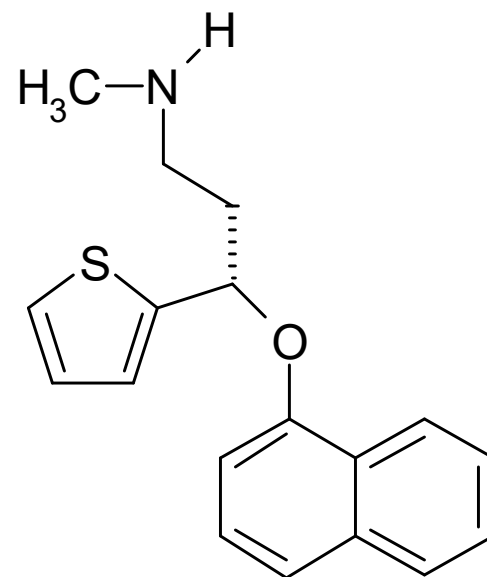
·nepřímí centrální agonisté adrenergních i 5HT receptorů



1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyfenyl)
ethyl]cyklohexanol

venlafaxin

Argofan ® , Apo-Venlafaxin ® , Velaxin ® ...

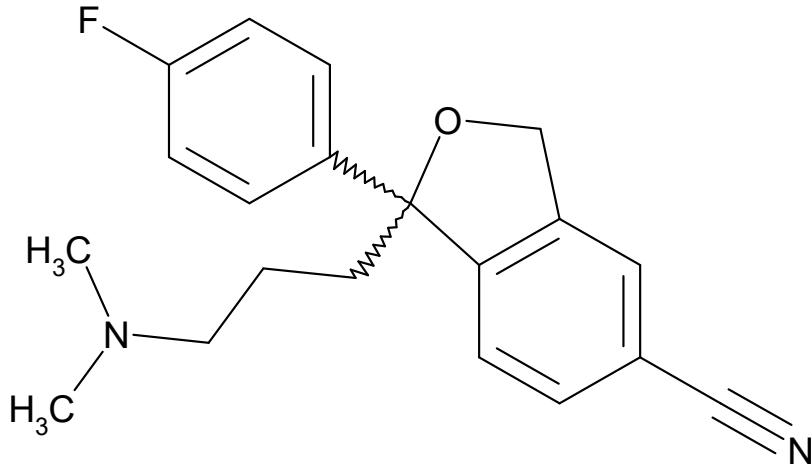


(3S)-1-methylamino-3-(1-naftyloxy)-3-
(thien-2-yl)propan

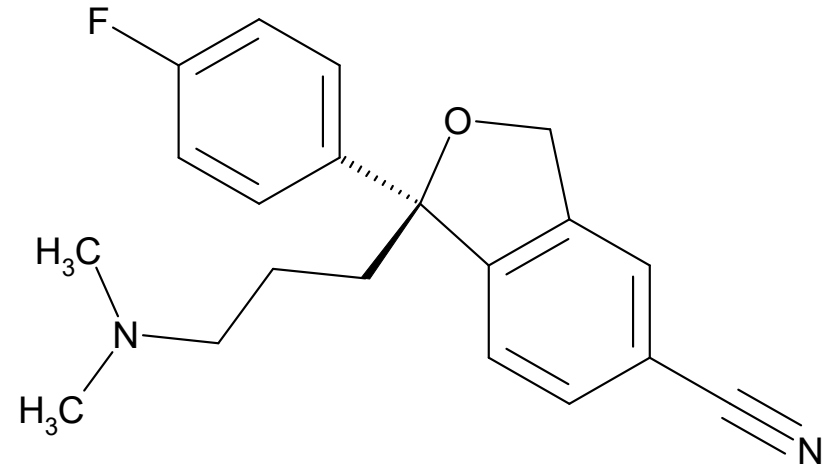
duloxetin

Cymbalta ® , Xeristar ®

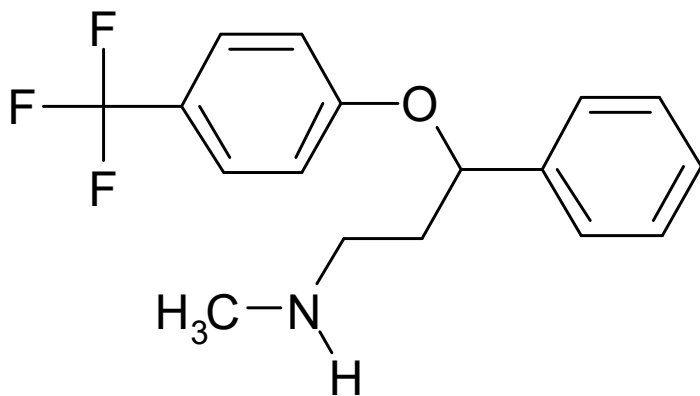
4. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)



citalopram
Citalex®



escitalopram
(S)-citalopram
Depresinal® , Elicea®

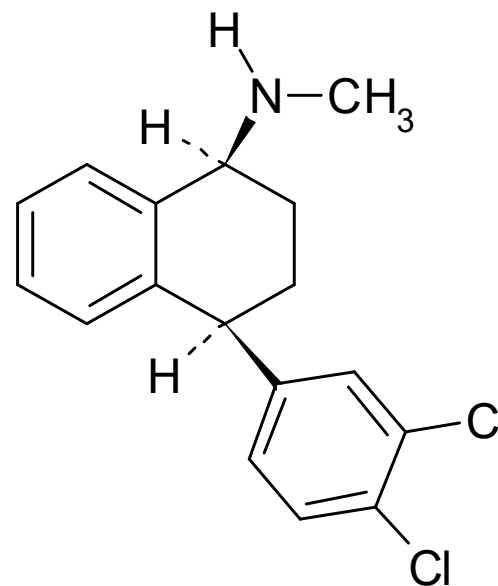


3-fenyl-3-(4-trifluorfenoxy)-1-
methylaminopropan

fluoxetin

Deprex[®], Floxet[®], Fluocim[®],
Fluval[®] ...

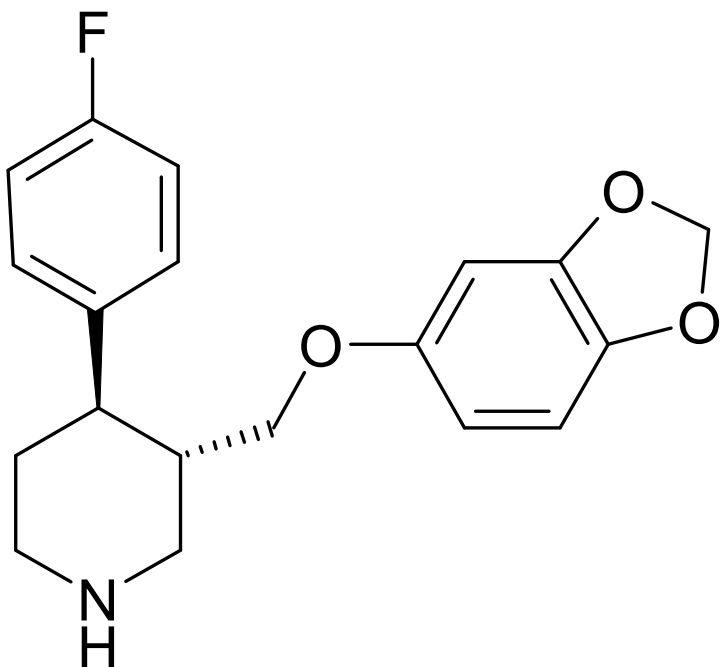
- lehce aktivuje, při podání
večer může narušit spánek,
možný nárůst tenze a
úzkosti, dlouhý poločas –
bezproblémové vysazení či
vynechání dávky



(1S,4S)-4-(3,4-dichlorfenyl)-1-methylamino-
1,2,3,4-tetrahydronaftalen

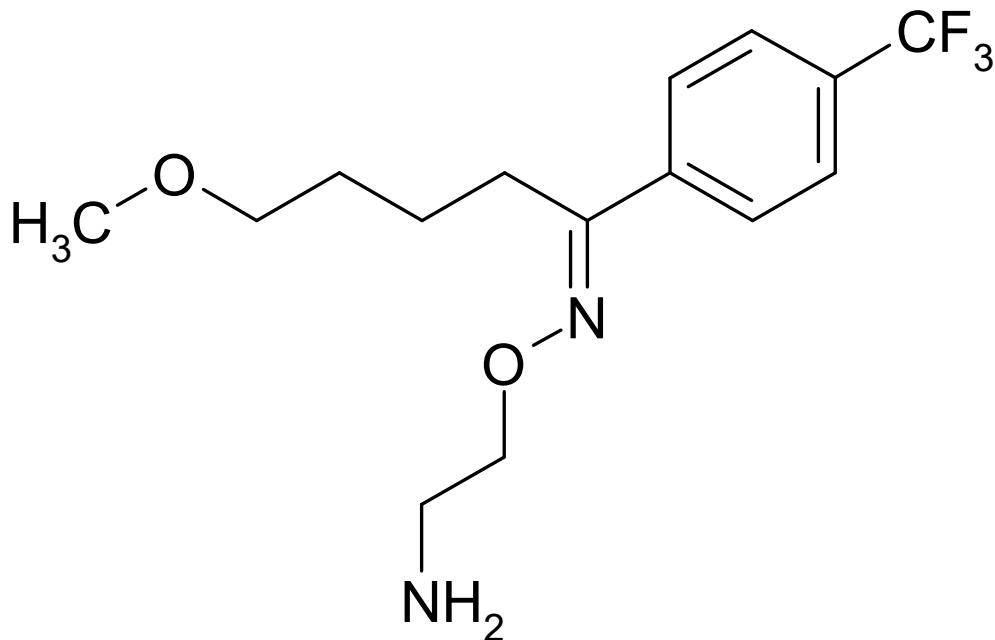
sertralin

Asentra[®], Serlift[®], Setralex[®], Zoloft[®] ...



paroxetin

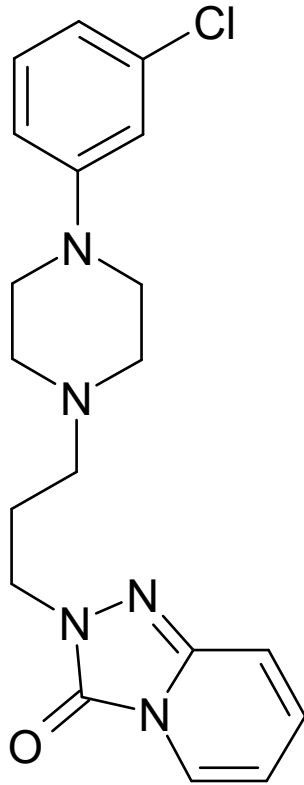
Arketis ® , Parolex ®



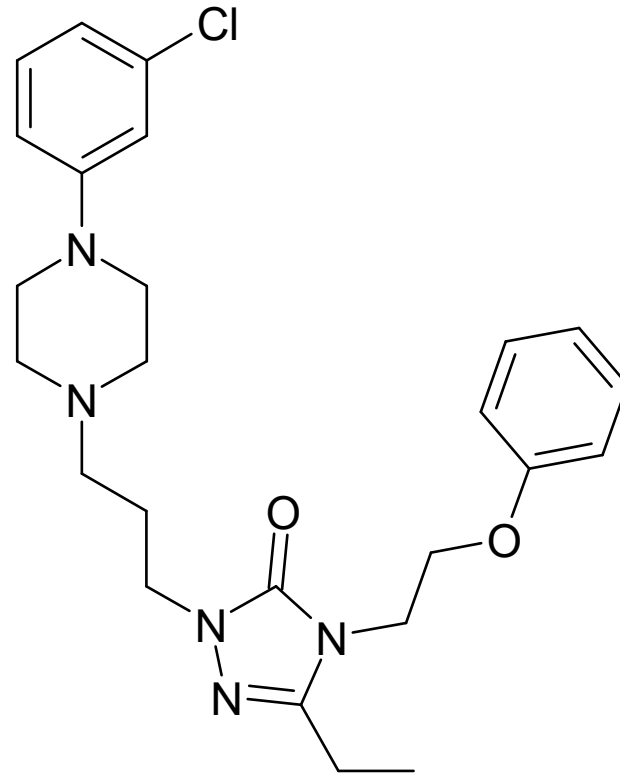
fluvoxamin

•tlumivé účinky,
podání na noc,vhodný
pro neklidné
nemocné, potlačení
sebevražedných
tendencí
Fevarin ®

5. Duálně-serotoninergní antidepresiva



trazodon



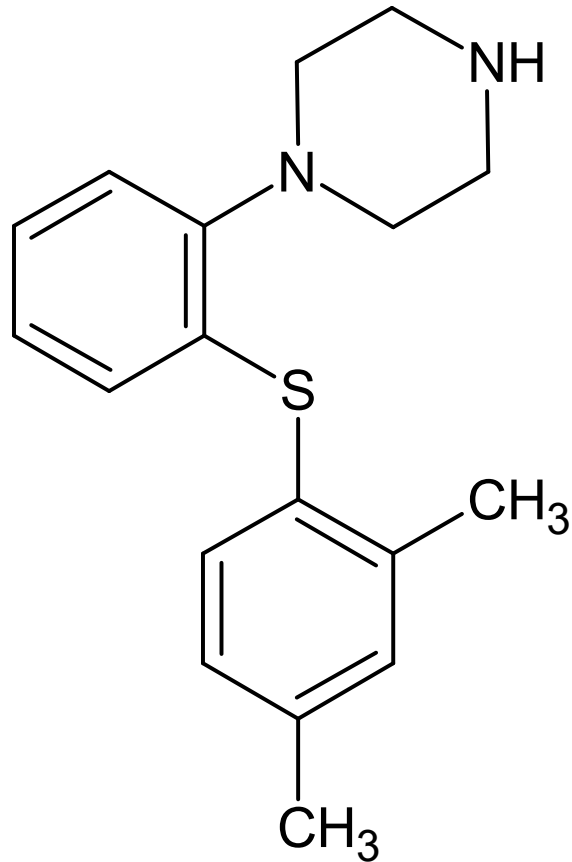
nefazodon

inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
a zároveň antagonisté 5-HT₂ receptorů

•výrazně sedativní
Trittico AC[®], Azoneurax[®]

•těž inhibice zpětného
vychytávání NA

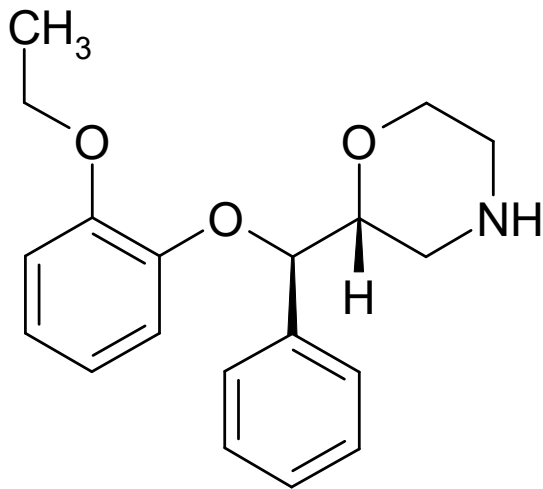
5. Duálně-serotoninergní antidepresiva



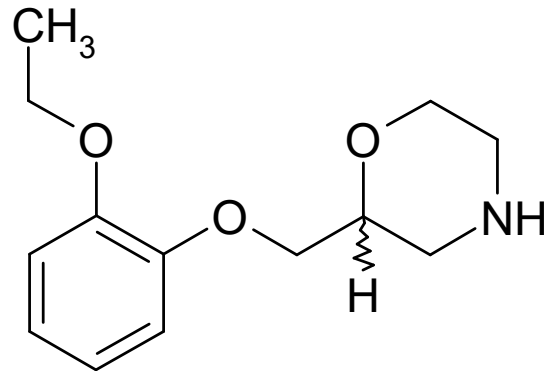
pravděpodobně antagonist receptorů 5-HT₃, 5-HT₇ a 5-HT_{1D}, parciální agonista receptoru 5-HT_{1B}, agonista receptoru 5-HT_{1A} a inhibitor přenašeče 5-HT, což vede k modulaci neurotransmise v několika systémech včetně především serotoninového, ale pravděpodobně také noradrenalinového, dopaminového, histaminového, acetylcholinového, GABA a glutamátového ⇒ účinky podobné antidepresivnímu a anxiolytickému, zlepšení kognitivních funkcí, učení a paměti (prokázáno na zvířatech)

vortioxetin
Brintellix[®]

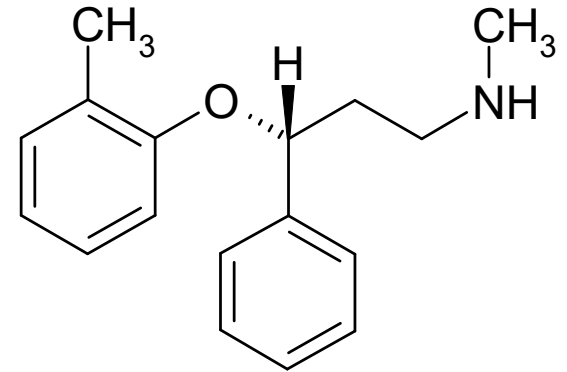
6. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI)



reboxetin
•R,R



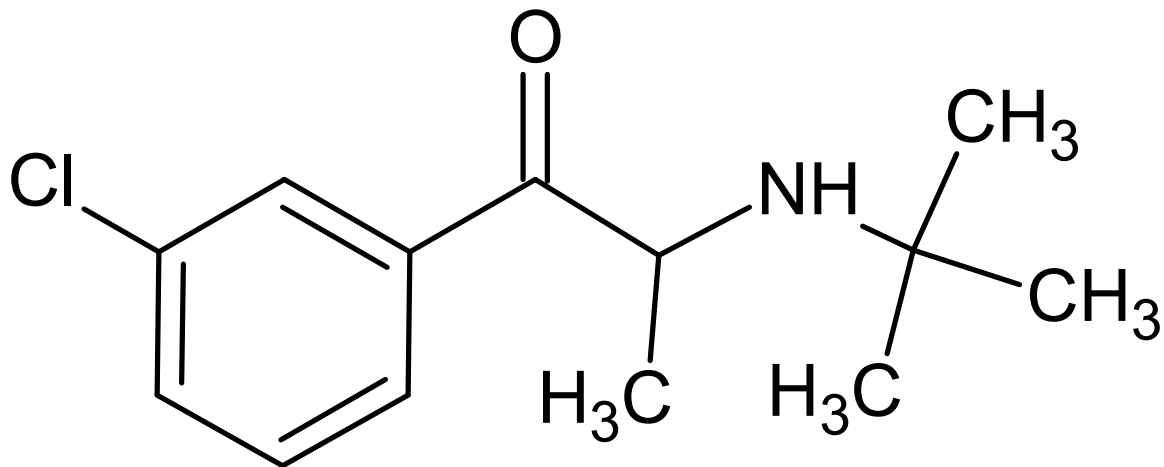
viloxazin
•racemát



atomoxetin
•R
Strattera®

- účinné na povzbuzení motivace a zájmu
- zesilují účinek sympatomimetik
- N.Ú.: tachykardie, tremor

7. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu

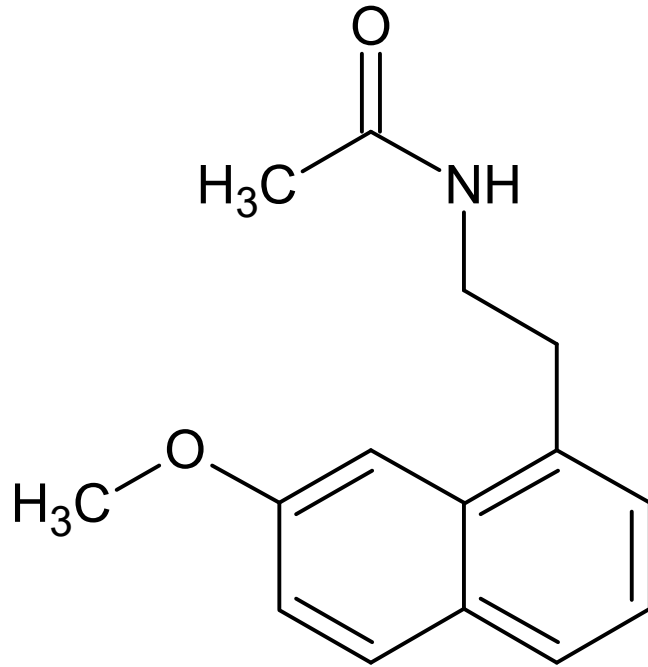


bupropion

Elontril[®], Welard[®], Bupropion+Pharma[®] ...

•též k odvykání kouření

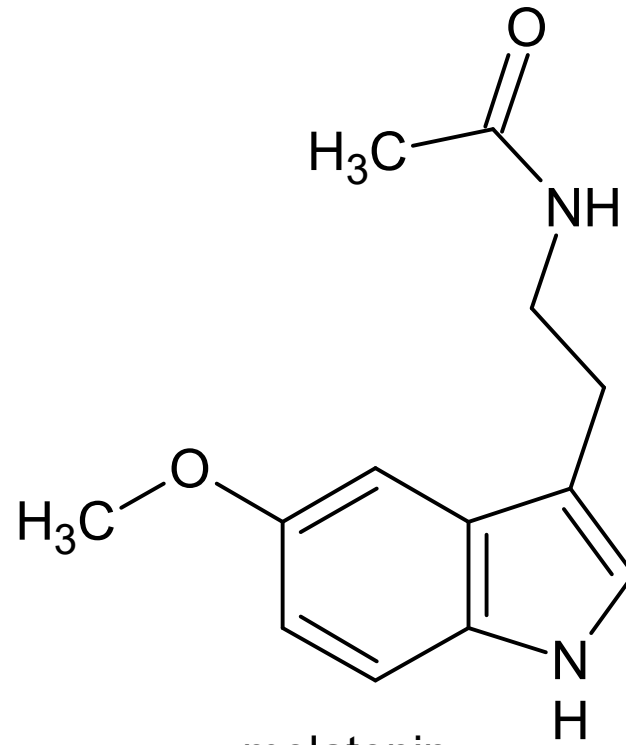
8. Melatoninergní agonisté



agomelatin

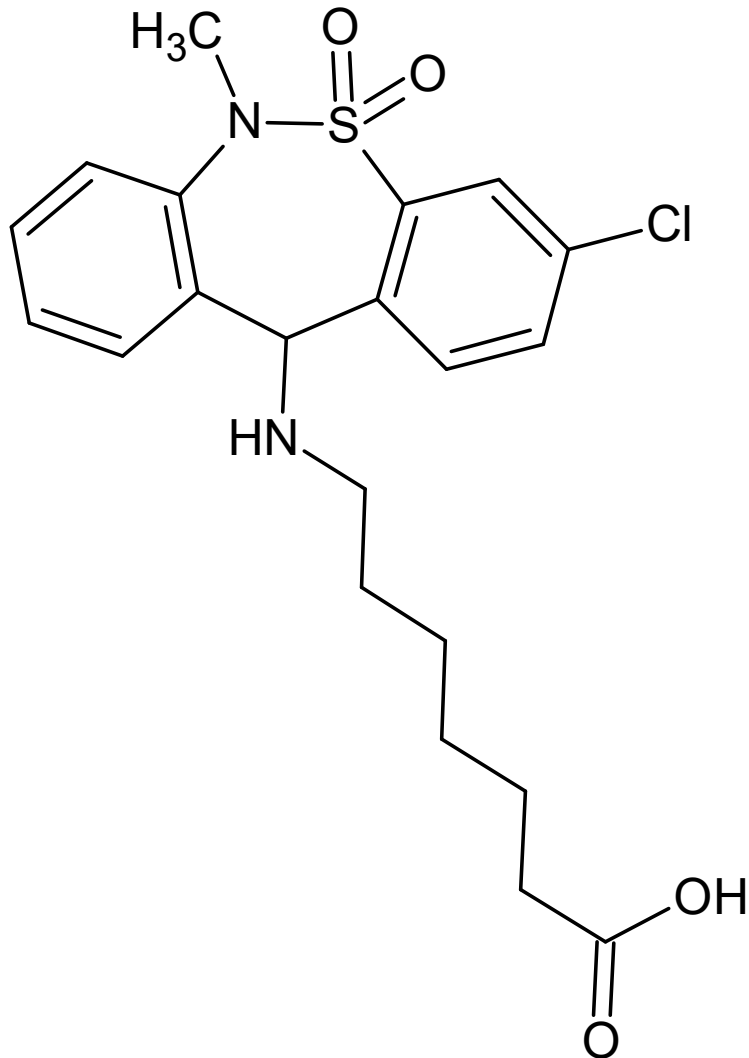
- agonista receptorů MT₁ a MT₂
- antagonista 5-HT_{2C} receptorů

Valdoxan[®]



melatonin

9. „Jiná“ tricyklická antidepresiva



tianeptin

Coaxil[®], Atinepte[®]

- u zvířat:
 - zvyšuje spontánní aktivitu pyramidových buněk hipokampu a urychluje jejich regeneraci po funkční inhibici,
 - zvyšuje rychlost zpětného vychytávání serotoninu neurony v mozkové kůře a hipokampu.
- *in vitro* nemá afinitu k monoaminergním receptorům a neinhibuje absorpci 5-HT, NA nebo DA. Může modulovat synaptickou glutamatergní neurotransmisi.
- u lidí
 - účinek na symptomy úzkosti spojené s depresí;
 - účinek na poruchy nálady, čímž se řadí na střední místo bipolární klasifikace mezi sedativní antidepresiva a stimulační antidepresiva;
 - výrazný účinek na somatické obtíže, zvláště obtíže gastrointestinální související s úzkostí a poruchami nálady.
 - neovlivňuje
 - bdělost
 - cholinergní systém (nevyvolává anticholinergní symptomy).

10. Soli alkalických kovů

Li⁺

- nejčastěji Li_2CO_3
- terapie bipolární poruchy (dříve manio-depresivní syndrom)
- vysoká toxicita, malý rozdíl mezi toxickou a terapeutickou dávkou, nutné monitorování koncentrací v krevní plazmě

Rb⁺

- celkový obsah v těle 400 – 900 mg
- potencuje noradrenergní a dopaminergní přenos nervového vzruchu v CNS
- prokázané antidepresivní účinky