Antidepresiva

- jejich spotřeba stále vzrůstá
- deprese:
  - výrazně ovlivňuje kvalitu života
  - člověk ztrácí radost z toho, co ho dříve těšilo
  - je unavený, trpí, trpí úzkostí a strachem, je nejistý, drobné somatické obtíže prožívá silně hypochondricky
  - utrpení, které s sebou přináší deprese je větší, než kterákoliv jiná nemoc
- odstraňují biochemickou příčinu depresivních poruch
  týká se to zejm. nižší hladiny 5-HT, NA, DA oproti fyziologickému nastavení (normohladiny)
- blokují zpětné vychytávání neurotransmiterů v synaptické štěrbině nebo ovlivňují přímo jejich receptory, nebo blokují enzym MAO a COMT
- také analgetický účinek (který není závislý na jejich antidepresivním účinku)
  - analgetický účinek i u nemocných, u nichž ještě nenastala zněma v klinickém obrazu deprese
  - i u lidí bez deprese
  - maximálního analgetického účinku bývá dosaženo do 5 dnů od prvního dne jejich aplikace
  - projeví se při poloviční dávce, oproti dávce nutné při léčení deprese
- antidepresivní účinek se projeví až po 10 až 20 dnech
- indikační oblast: (širší než pouhé zacílení na deprese)
  - dětská enuréza
  - obsese
  - mentální anorexie a bulimie
  - abstinenční syndrom v průběhu detoxikace závislých
  - vředové onemocnění
  - dyspepsie
  - migrény
  - posttraumatický stresový syndrom
  - thymoleptika III. a IV. generace - panická úzkostná porucha a fobie (nevhodné použít benzodiazepinová anxiolytika)

-dělí se:
- thymoleptika (inhibitory zpětného vychytávání monoaminů – reuptake inhibitors – RUI)
- IMAO (inhibitory monoaminoxidáz) (thymoeretika)
-anxiolytika

1. Thymoleptika (RUI)
- inhibují zpětné vychytávání NA a 5-HT ze synaptické štěrbiny
- zprostředkovaně ovlivňují koncentraci DA
- patogeneze deprese spočívá ve zvýšeném počtu a senzitivitě synaptických receptorů, což je vyvoláno sníženou koncentrací příslušných neurotransmiterů v synaptické štěrbině (up-regulace)
- RUI tím, že inhibují zpětné vychytávání monoaminů, umožňují zvýšení koncentrace neurotransmiterů a na tuto skutečnost jim odpovídající receptorová místa reagují snížením receptivity a snížením počtu aktivních receptorů (down-regulace)
- antidepresivní účinek se projeví až za 10 až 20 dnů
- uplatňuje se systém druhých poslů a systém třetích poslů
- působí na receptory, které jsou umístěny na buněčné membráně a chrání před zpětným vychytáváním neurotransmitery uvolněné do synaptické štěrbiny
-dělí se na antidepresiva I. až V. generace:

1.1. Thymoleptika I. generace (tricyklická TCA a teracyklická TeCA antidepresiva)
- nežádoucí účinky:
  - anticholinergní, adrenolytická a antihistaminová
  - anticholinergní účinky:
    - suchost v ústech
    - tachykardie
    - porucha oční akomodace
    - ztížené močení
    - dezorientace sž delirantní stavy
    - vzestup tělesné teploty
    - poruchy paměti
  - adrenolytické účinky: (blokáda alfa-1-adrenoreceptorů)
    - posturální hypotenze
    - závratě
    - reflexní tachykardie
    - třes
    - poruchy libida a erekce
    - ochablost
  - antihistaminové projevy:
    - ospalost
    - ochablost
    - zvýšená chuť k jídlu, vedoucí ke zvyšování hmotnosti
  - serotoninové vedlejší účinky (blokádou vychytávání 5-HT → zvýšení jeho koncentrace):
    - nevolnost, zvracení, průjem
    - nespavost
    - agitovanost
    - sexuální dysfunkce
  - snižují antikonvulzivní práh
  - různé kožní reakce
  - u MD psychózy – přesmyk k mánii
  - i poruchy srdečního rytmu (v důsledku zvýšení koncentrace NA)
  - možné poškození jaterních buněk
  - potencují účinek všech látek, které působí tlumivě na CNS
  - potencují účinek alkoholu
  - ruší farmakoterapeutický účinek prokinetik a hypotenziv
- kontraindikace:
  - glaukom
  - hypertrofie prostaty
  - bronchiální astma
  - nošení kontaktních čoček
  - Parkinsonova choroba
  - kardiovaskulární nemoci
  - AIM
  - hyperparatyreoidismus
  - nemoci jater a ledvin
- zvýšená opatrnost se vyžeduje u diabetiků , epileptiků a psychotiků

- indikační oblasti:
  - depresivní poruchy
  - panické a fobické poruchy
  - generalizovaná úzkostná porucha
  - posttraumatická stresová porucha
  - mentální bulimie
  - enurézy a pavor nocturnus u dětí
  - předčasná ejakulace
  - obsedantně konvulzivní porucha
  - vředové onemocnění
  - chronické algické syndromy
  - abstinenční syndrom u závislých
  - poruchy pozornosti s hyperaktivitou

- podle mechanismu účinku se TCA a TeCA dělí do tří skupin:

1.1.1. Blokující více re-uptake NA

Norimipramin
Nortriptylin (Nortrilen)

1.1.2. Inhibující především zpětné vychytávání 5-HT

Clomipramin (Anafranil)

1.1.3.Stejnou měrou inhibující re-uptake NA a 5-HT

Imipramin (Melipramin, Tofranil)
Amitriptylin
Dosulepin (Prothiaden)
Dibezepin (Noveril)
Desipramin (Pertofran, Petylyl)

1.2. Thymoleptika II. Generace
- nepůsobí anticholinegrně
- vedlejší účinky:
  - adrenolytický
  - antihistaminový

Viloxazin (Vivalan)
- hlavní indikační oblast – deprese (poměrně rychlá aktivace a zlepšení sexuálních funkcí)
- noční enurézy
- mentální bulimie
- narkolepsie

Bupropion (Wellbutrin)
- deprese (aktivizující faktor a zlepšení sexuálních funkcí)
- také při odvykání kouření
- při léčbě obezity
- není kardiotoxický
- působí epileptogenně
- nesmí být podáván současně s IMAO (jako většina thymoleptik II. generace)

Lofepramin (Tymelyt)
spolehlivý u všech klinických forem depresí, včetně larvovaných

1.3. Thymoleptika III. generace (SSRI, SARI, NARI, DARI)
- působí selektivně
- inhibují zpětní vychytávání jednoho ze tří monoaminů:
  - 5-HT – SSRI, SARI
  - NA – NARI
  - DA – DARI

1.3.1. Selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI
- minimální vedlejší účinky
- bez anticholinergních vedlejších účinků
- při dlouhodobém proxylaktickém podávání snižují riziko výskytu dalších depresivních epizod
- další indikační oblasti:
- účinné i u depresí rezistentních k TCA a TeCA, atypických depresí a dystymií
- i při léčbě panické úzkostné poruchy
- obsedantně kompulzivní poruchy
- mentální bulimie
- snižují riziko suicidálního chování u depresivních i nedepresivních pacientů (mimo Fluoxetinu)
- při léčbě organických depresí
- epilepsie
- po traumatech mozku
- po mozkových cévních příhodách nabo AIM a u demencí (mimo Paroxetinu)
- vedlejší nežádoucí účinky:
  - serotoninový charakter
    - nevolnost, zvracení, průjem, nechutenství
    - bolesti hlavy
    - dočasné snížení tělesní hmotnosti
    - třes, tenze, agitovanost
    - sexuální dysfunkce
  - po náhlém vysazení se může objevit syndrom z vysazení (zejm. Paroxetin a Fluvoxamin) - závratě, nevolnost, únava, nespavost, parestezie, úzkosti, dysforie

Fluvoxamin (Fevarin)
- také mírně tlumivé účinky a výrazný anxiolytický účinek
- i při léčbě schizofrenie s tzv. negativními příznaky (apatie, emoční oplaštěnost, autismus)

Citalopram (Seropram, Citalec)
Fluoxetin (Prozac, Deprex, Portal, Deprenon, Fluxonil)
Paroxetin (Seroxat)
Sertralin (Zoloft)

1.3.2. Serotonin antagonist/reuptake inhibitors – SARI
- mají zdvojený serotoninový účinek

Trazodon (Trittico, Desyrel)
- působí slabě antidepresivně, anxiolyticky a sedativně až hypnoticky
- indikační oblasti:
  - depresivní a úzkostné poruchy
  - nespavost
- nežádoucí účinky:
  - závratě
  - ospalost
  - zvýšená dráždivost
  - sucho v ústech
  - hypotenze a synkopy
  - epileptické záchvaty
  - poškození jaterního parenchymu
  - kardiální arytmie
  - komplikací je priapismus, včetně klitoriálního

1.3.3. Noradrenaline reuptake inhibitors – NARI
- selektivní inhibitory zpětného vychytávání NA

Reboxetin (Edronax, Vestra)
- účinný k léčbě deprese a především rozpouští apatii, útlum
- nepůsobí sedativně
- úspěšně léčí i panické úzkostné poruchy
- nežádoucí vedlejší účinky:
  - nespavost
  - neklid
  - úzkost
  - tachykardie
  - hypotenze nebo hypertenze
  - bolest hlavy
  - zácpa
  - impotence
  - sucho v ústech
  - přesmyk do mánie
  - epileptické záchvaty
  - zvýšení hladiny prolaktinu, kortizolu, ACTH
- kontraindikace:
  - hypertrofie prostaty
  - kardiovaskulární onemocnění

1.3.4. DARI

1.4. Thymoleptika IV. generace (SNRI)
- SNRI – serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors
- dualistická antidepresiva
- vhodné pro pacienty rezistentní vůči SSRI
- rychlý nástup účinku
účinnější a vůči organismu citlivější než TCA a TeCA

Venlafaxin (Efectin, Effexor)
- v nízkých dávkách inhibuje zpětné vychytávání 5-HT
  ve středních dávkách 5-HT a NA
  ve vyšších dávkách ihibuje navíc i zpětné vychytávání DA
- účinkuje antidepresivně, anxiolyticky a analgeticky
- indikační oblasti:
  - deprese
  - generalizovaná úzkostná porucha
  - algické syndromy
- nežádoucí účinky:
  - serotoninové účinky
    - nevolnost, zvracení
    - pocení
    - nespavost
    - úzkost
    - anorexie, snížení tělesné hmotnosti
    - třes
    - poruchy sexuálních funkcí
- nesmí se kombinovat s IMAO ani s jinými serotoninergními léky, včetně fytofarmak (např. třezalka tečkovaná)
- není vhodné ho kombinovat s psychostimulancii a sympatomimitiky – nebezpečí zvýšení koncentrace NA a DA
- po náhlém vysazení – syndrom z odnětí léku

  - bolesti hlavy, závratě, nespavost, zvýšená dráždivost, nevolnost, somnolence

Milnacipran (Ixel)
- intenzivněji inhibuje zpětné vychytávání NA než 5-HT
- nepůsobí sedativně
- nezhoršuje kognitivní funkce
- neovlivňuje psychomotoriku
- noradrenergní působení
- kontraindikace:
  - hypertrofie prostaty
- při předávkování je bezpečný
- vedlejší účinky:
  - nevolnost
  - pocení
  - závratě
  - bolesti hlavy
  - úzkost
  - přesmyk do mánie
  - hypotenze nebo hypertenze
  - tachykardie
- nesmí se podávat s Digoxinem

Nefazodon (Serzone)
- navyvolává tenzi, úzkost, nespavost, anorexii a sexuálně nežádoucí účinky
- vedle inhibice zpětného vychytávání 5-HT, také blokuje receptor S2

1.5. Thymoleptika V. generace (NaSSA)
- NaSSA – noradrenergic and specific serotoninergic antidepressant
- inhibují zpětné vychytávání NA a 5-HT a současně blokují S2 a S3 receptory
- při jejich užívání se neprojevují jako vedlejší účinky úzkost, nespavost, anorexie, sexuální dysfunkce a gastrointestinální dysfunkce

2. Inhibitory aminooxidáz (IMAO)
- působí intracellulárně – brání degradaci neurotransmiterů uvnitř buňky
- kombinace s thymoleptiky vede k nepříjemným a někdy i velmi závažným nežádoucím účinkům
- imkompatabilita:
  - s thymoleptiky → nepříjemné stavy a až kolísání krevního tlaku, hypertenzní krize
  - sympatomimetiky – nemocný nesmí dostat parenterálně adrenalin ani lokální anestezii při stomatologickém zákroku
  - potraviny s vysokým obsahem tyraminu, který je prekurzorem katecholaminů
- jsou dva typy monoaminooxidázy:
  - typ A - odbourává především 5-HT a NA
  - typ B - odbourává především fenyletylamin
- RIMA – reverzibilní inhibitory monoaminooxidázy typu A
  - nejsou spojeny s takovými riziky interakce se sympatomimetiky, thymoleptiky, stimulancii a některými potravinymi
  - Brofaromin
    Moclebemid
- inhibice monoaminooxidázy má na koncentraci biogenních aminů podobné účinky jako inhibice jejich zpětného vychytávání na membráně presynaptického zakončení

Inproniazid (Marsilid)
- první IMAO zavedené jako antidepresivum
- i při léčbě chronického únavového syndromu
- nežádoucí účinky:
  - ortostatická hypotenze
  - nespavost
  - někdy podrážděnost
  - zvýšení emoční tenze až anxiozita
  - cefalalgie
  - suchost v ústech

Isocarboxazid (Marplan)
- po stažení výroby Inproniazidu, ho zastoupil
- především se indikuje u anhedonické deprese bez výraznějšího napětí a psychomotorického neklidu
- nežádoucí účinek:
  - snížení krevního tlaku
  - závratě
  - nespavost

Tranylcypromin (Parnate)
- neobyčejně rychlý a spolehlivý nástup antidepresivného účinku
- zlepšení deprese lze někdy pozorovat již po 3-4 dnech
- především u nemocných, jejichž stav se nezlepšil po thymoleptikách
- dále má podobné indikace jako SSRI – panická úzkostná porucha, fóbie a obsese
- nežádoucí účinky:
  - únavnost
  - nespavost
  - bolesti hlavy

Moclobemid (Aurorix)
- podobné indikace jako Tranylcypromin
- jen malé riziko interakce – pouze nesmí být podáván s thymoleptiky

3. Anxiolytika
- každou farmakoterapii úzkosti by měla doprovázet psychoterapie
- pro podávání farmak se zpravidla rozhodujeme, jestliže úzkost nemocného znevýhodňuje a vede k somatickým příznakům
- léčiva, jejichž mechanismus účinku souvisí se zlepšením GABA-ergních neurotransmisí
- riziko, že nemocný, který přestane trpět úzkostí způsobenou starostmi, pak raději dlouhodobě užívá anxiolytikum a nepodniká nic, co by jeho starosti odstanilo
- většina dnes užívaných anxiolytik jsou Benzodiazepiny
  výjimkami jsou Guaifenesin a Meprobatam
- velká část pacientů se vrací, málokdy jsou schopni zůstat delší čas bez lékařské péče a bez medikace
- psychoterapie – vyřešení mnoha problémů, upevnění své osobnosti
- některé symptomy stále přetrvávají – nespavost, vegetativní labilita, event. i epizodická tenze a úzkost
zodpovědnost rozhodnutí lékaře, začít úzkost, psychické napětí a strach léčit medikamentózně

Guaifenesin (Guajacuran)
- v dávce 200-400 mg poměrně spolehlivě zmírní psychickou tenzi, zvláště tam, kde je spojena s bolestí halvy
- vhodný i v tehdy, kdy se člověk bojí trémy při veřejném vystoupení nebo nepříjemnosti lékařského zákroku

Meprobamat (Meprobamat, Meprobamat Léčiva, Miltown)
- působí anxiolyticky a tlumivě
- podává se hlvně na noc, kdy nahradí i hypnotikum
- nežádoucí účinky - somnolence, únava, ataxie, hypotenze u starších lidí
- při předávkování – hrozí útlum dýchacího centra
závislost má podobný charakter jako závislost na barbiturátech

Benzodiazepinová anxiolytika
- účinky myorelaxační, antikonvulzivní, hypnotické, anxiolytické, amnestické
- mechanismus účinku benzodiazepinů – facilitace GABA-ergních neurotransmisí
- nežádoucí účinky:
  - nepříznivý účinek na paměťové a jiné kognitivní funkce
  - i anterográdní amnézie
  - poruchy kontinuity vědomí a delirium (zvláště u starých lidí, kteří kombinovali lék s alkoholem)
- kontraindikace:
  - intoxikace alkoholem
- riziko lékové závislosti
- Chlordiazepoxid (Defobin, Elenium, Librium, Radepur)
  - první benzodiazepinum zavedené do lékařské praxe
  - klasické indikace anxiolytika – úzkost, strach, napětí, hl. u neuróz a u psychosomatických onemocnění
  - pomáhá při abstinenčních symptomech u alkoholismu a jiných závislostí
- Oxazepam (Adumbran, APO Oxazepam, Nulans, Oxazepam Léčiva, Serax)
  - má intenzivnější anxiolytický účinek a nižší účinek tlumivý naž Chlordiazepoxid
- Medazepam (Ansilan, Medazepam, Pharmachim, Nobrium, Rudotel)
  - podobné účinky jako Chlordiazepoxid
  - jsou nemocní, kteří na jiná anxiolytika nereagují – úzkosti, které jsou provázeny silnými vegetativními příznaky
- Diazepam (Apaurin, Diazepam Desitin, Diazepam Slovakofarma, Seduxen, Stesolid, Valium)
  - diazepinové anxiolytikum
  - výrazné účinky tlumivé, myorelaxační a antikonvulzivní
  - často u somatických nemocných v těžkých stavech (infarkt myokardu, akutní příhody břišní atd.)
  - dále při status epilepticus nabo i při tetanu
- Bromazepam (Lexaurin, Lexilium, Lexotanil)
  - podobné účinky jako Diazepam
  - anxiolytický účinek je však intenzivnější
  - ve vysokých dávkách (až 36 mg denně) má i účinek antidepresivní – dávky mnohem vyšší než při léčbě neurotické úzkosti
- Clonazepam (Antelepsin, Rivotril)
  - jako antiepileptikum
  - i na panickou úzkostnou poruchu, mánii a katotonní stupor
  - i jako profylaktikum periodických afektivních psychóz
- Alprazolam (Neurol, Xanax)
  - spolehlivý anxiolytický účinek při generalizované úzkosti provázející neurózy
  - ve vyšších dávkách působí na úzkosti, které jsou součástí fobie a obsese
  - ve vysokých dávkách se uplatňuje i u panické úzkostné poruchy a u depresí
- Clobazam (Frisium)
  - anxiolytikum s mírně prodlouženým trváním účinku a velmi mírným tlumivým účinkem
  - i při léčbě epilepsií, kde jiná entiepileptika selhávají
- Tofisopam (Grandaxin)
  - při prokázaném účinku na příznaky úzkosti, nemá žádné myorelaxační účinky
  - a na místo tlumivých účinků působí spíše mírně aktivačně