

# **Antidepressiva**

PharmDr. Ondřej Zendulka, Ph.D.

# Deprese

- alespoň 5 symptomů dlouhodobě, minimálně 2 týdny každý den

Symptomy	DSM-5	ICD-10
Depresivní nálada	✓	✓
Anhedonie (ztráta zájmu, požitku)	✓	✓
Změny tělesné hmotnosti	✓	✓
Poruchy spánku	✓	✓
Psychomotorické problémy	✓	✓
Únava	✓	✓
Poruchy kognice	✓	✓
Myšlenky na smrt (sebevražedné)	✓	✓
Pocity bezcennosti / nadměrné viny	✓	✓
Problémy se sebedůvěrou, sebevědomím		✓

# Patofyziologie deprese

## 1. monoamimová teorie

- nedostatek / snížená aktivita 5-HT, NA

## 2. neurotrofická teorie

- nízká aktivita BDNF

## 3. genetická teorie

- mutace genů pro neurotransmitery a transportéry

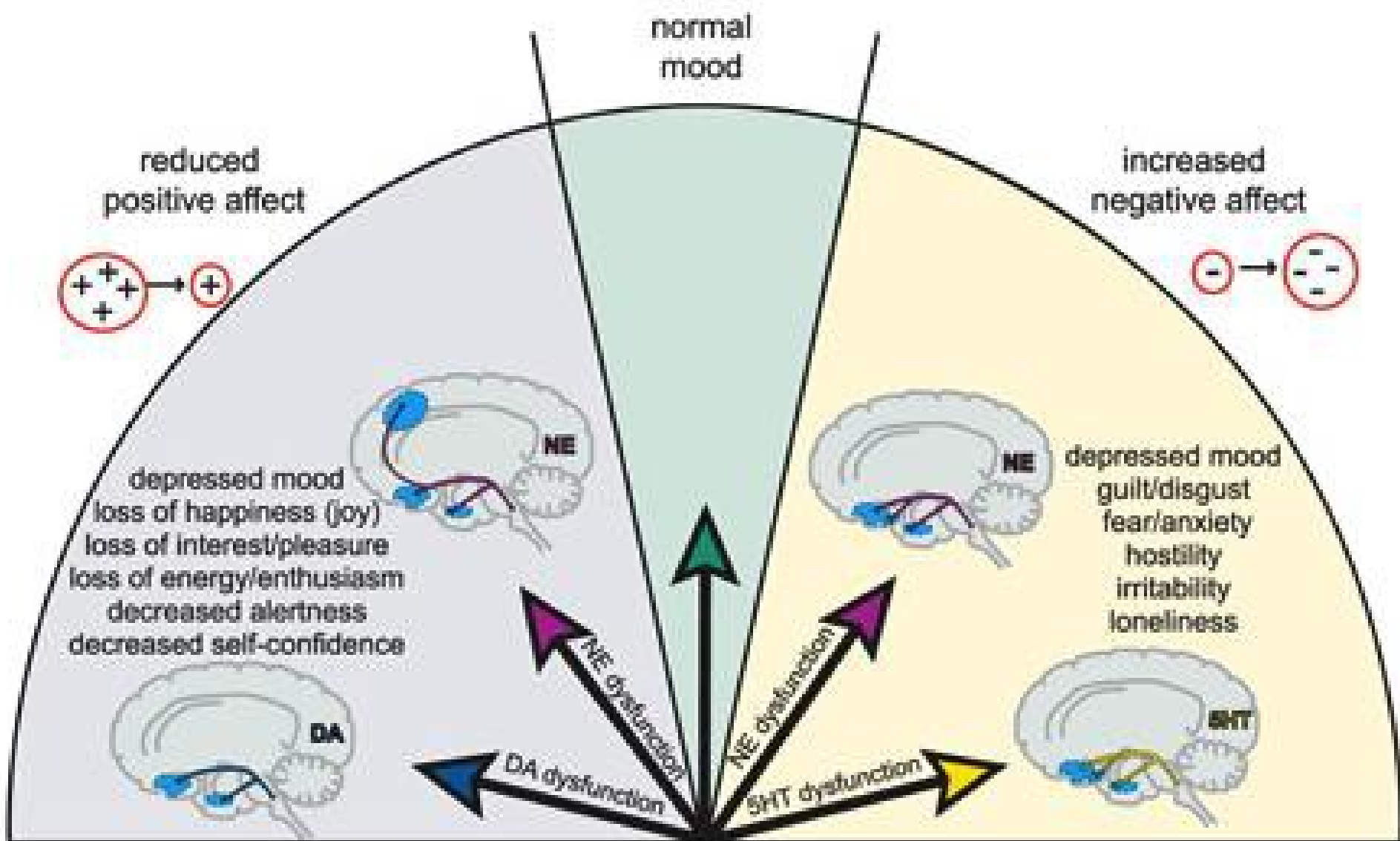
## 4. neuroendokrinní teorie

- nadměrná aktivita glukokortikoidů

## 5. teorie dysregulace cirkadiálního rytmu

- melatonin

# Patofyziologie deprese



# Farmakologická deprese

- deprese jako nežádoucí účinek některých chronicky podávaných léčiv
- léčiva ovlivňující neurotransmisi v CNS
  - ligandy receptorů pro D, NA nebo 5-HT
  - ovlivnění metabolismu neurotransmiterů
  - ovlivnění transportu neurotransmiterů
- **například:**
  - kortikosteroidy, hormony
  - návykové látky
  - léčiva KVS, antihypertenziva
  - cytostatika

# Terapie deprese

## 1. Farmakoterapie

- antidepressiva
- ostatní léčiva

## 2. Nefarmakologické metody

- psychoterapie
- neurostimulační metody
- ostatní

# Antidepressiva

- léčiva, která **působí zlepšení patologicky depresivní nálady** a dalších příznaků, které ji doprovázejí
- charakteristický **opožděný nástup** antidepressivního účinku
  - **1 - 3 týdny**
- řada vedlejších nežádoucích i žádoucích účinků = lze použít i v jiných indikacích než jen u deprese

# Mechanismus účinku

odstraňují deficit neurotransmise (5-HT, NA, DA) v CNS

## A. zvýšením **koncentrace neurotransmiterů** v synaptických štěrbinách mezi neurony CNS

- » bloádou jejich zpětného vychytávání (SSRI, SARI, NRI...)
- » inhibicí metabolické degradace monoaminů (IMAO)
- » zvýšeným uvolňováním z presynaptických částí neuronů
- » podáváním prekurzorů (spíše jen terapeutické pokusy)

## B. **přímý vliv** na subtypy určitých receptorů v CNS

- » stimulace 5-HT<sub>1A</sub>, MT-1, MT-2
- » blokáda  $\alpha_2$ , blokáda 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>

## C. působení na **sekundární nebo terciální messengery**



# Mechanismus účinku

## » první posli – monoaminy

- vazba na pre/postsynaptické receptory
- propagace signálu postsynaptickými strukturami do jádra buňky

## » druhí posli – cAMP, IP<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>

## » třetí posli – časné geny, modifikace genové exprese buněčných proteinů - cyclic AMP response-element binding

- **CREB protein** – regulace genové transkripce – ovlivnění exprese genů pro nervové růstové faktory (brain-derived neurotrophic factor)
- **BDNF** - rozvoj a diferenciacie neuronů (neurogeneze)

# Mechanismus účinku

## 1) neselektivní **serotonergní (5-HT)** působení

- vede po delší době ke změně denzity receptorů a k dalším změnám, jež jsou podkladem **antidepresivního** a **anxiolytického** působení

### NÚ:

- **sexuální dysfunkce**
- extenzivní působení – **serotoninový syndrom**
  - agitovanost, zmatenost, vegetativní příznaky

# Mechanismus účinku

## 2) neselektivní noradrenergí (NA) působení

- může vést rovněž k **antidepresivnímu** účinku
- **aktivace pacienta** - uplatnění u pacientů se zvýšenou únavností

NÚ:

- **tremor**
- **tachykardie, hypertenze**

## 3) $\alpha_1$ antagonismus

- vazodilatace, snížení krevního tlaku

NÚ:

- **ortostatická hypotenze**
- **reflexní tachykardie**

## 4) $\alpha_2$ antagonismus

- zvýšení NA transmise v CNS - **antidepresivní** účinek

# Mechanismus účinku

## 5) neselektivní dopaminergní (DA) působení

- podobné neselektivnímu 5-HT a NA účinku
- **zmírnění** příznaků jako je **hypobulie, anhedonie** (redukovaný pozitivní afekt)
- ovlivnění **kognitivních** funkcí

NÚ:

- riziko zhoršení **psychotických příznaků**

## 6) D<sub>2</sub> antagonismus

- mezolimbická oblast – ovlivnění **psychotických příznaků**, ale **depresogenní**
- nigrostriatální dráha – rozvoj **extrapyramidových NÚ**
- tuberoinfundibulární dráha – **hyperprolaktinémie** a přidružené komplikace

# Mechanismus účinku

## 7) antagonismus na muskarinových (M) receptorech

- anticholinergní syndrom
  - » centrální
    - hypoprosexie, poruchy paměti, zhoršení kognice, delirium
  - » periferní
    - zpomalení peristaltiky až ileus, poruchy močení, tachykardie, snížení sekrece žláz slinných a potních, vazodilatace kožních cév)

## 8) antagonismus na H<sub>1</sub> receptorech

- sedace
- zvýšení chuti k jídlu
- vzestup hmotnosti

# Antidepressiva

1. **TCA, TeCA** tricyclic antidepressants, tetracyclic antidepressants
2. **SSRI** selective S reuptake inhibitors
3. **SARI** S antagonist, reuptake inhibitor
4. **SNRI** S and NA reuptake inhibitors
5. **NaSSA** NA and specific serotonergic antidepressant
6. **MASSA** melatonin agonist and selective S antagonist
7. **SMS** selective modulators of S
8. **NDRI** NA and D reuptake inhibitor
9. **SSRE** selective S reuptake enhancer
10. **NARI** NAreuptake inhibitor
11. **iMAO** monoamine oxidase inhibitors
12. ostatní (třezalka, doplňky stravy)

# 1. tricyklická AD

MÚ: 1) inhibice **zpětného vychytávání** 5-HT, NA, DA

- inhibice transportérů **SERT, NAT, DAT = SRI, NRI, DRI**

2) **přímý účinek na receptory** (i zdroj NÚ)

–antagonismus na  $H_1$ , M,  $\alpha_1$  aj. 5-HT<sub>2A</sub> a 5-HT<sub>2C</sub> – zdroj mnoha NÚ

–agonismus 5-HT<sub>1</sub>

3) **down-regulace** postsynaptických receptorů po dlouhodobém podávání

**NÚ:** sucho v ústech, zácpa, impotence, sedace, zvýšení hmotnosti, arytmie.....

- **imipramin, klomipramin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin**

## 2. SSRI

MÚ: inhibice **zpětného vychytávání** 5-HT

–léky první volby u gerontů, kardiaků, rizika suicida

–nízký výskyt NÚ, malé riziko teratogenity

NÚ: většina vymizí do 4 týdnů, GIT intolerance, tremor, živé sny, **sexuální dysfunkce**, podlitiny, krvácení

–syndrom z náhlého vysazení

–interakce: **serotoninový syndrom**, krvácivé stavy, CYP

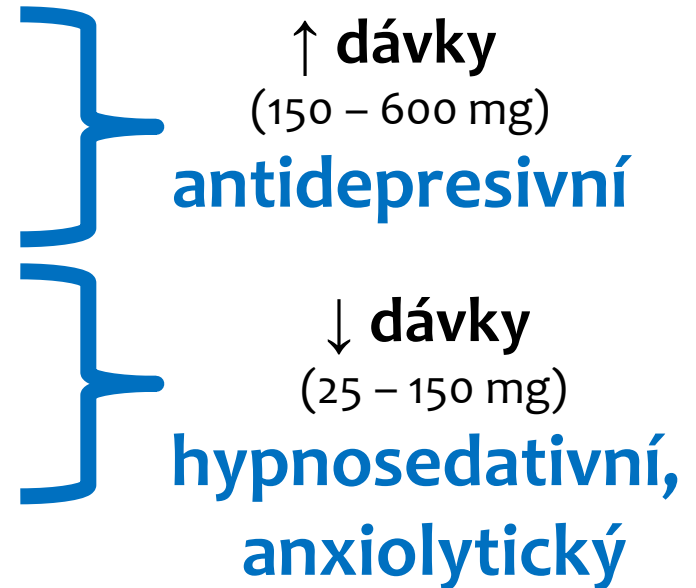
- **fluoxetin**, fluvoxamin, paroxetin, **citalopram**, escitalopram, sertralin



## 3. SARI

### trazodon

1. SRI – inhibitor reuptaku 5-HT
2. agonista 5-HT<sub>1A</sub>
3. blokáda postsynaptických 5-HT<sub>2C</sub>
4. blokáda postsynaptických 5-HT<sub>2A</sub>
5. α<sub>1</sub>-adrenolytický účinek
6. H<sub>1</sub> antagonist



### Pozitiva:

- anxiolytický účinek
- zlepšení struktury spánku (u **insomnií**)
- nízké riziko rozvoje **sexuálních NÚ**

## 4. SNRI

- **inhibice transportérů SERT a NAT = ↑ aktivity NA, 5-HT a částečně i D**
- **„aktivace“ pacienta, kognitivní zlepšení**
- **potenciace účinku analgetik**
- **zvýšení rizika suicidia zejména u mladších pacientů**
- **snížení chuti k jídlu, anxieta, sex. dysfunkce, hypertenze**
- **venlafloxin, duloxetin**

## 5. NASSA

### mianserin

- inhibitor zpětného vychytávání NA
- blokáda 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>
- blokáda α<sub>2</sub> presynaptických autoreceptorů
- blokáda α<sub>1</sub> receptorů
- blokáda H<sub>1</sub> receptorů
- ↓ anticholinergní účinky – slabé vegetativní příznaky

disinhibice  
uvolňování NA  
a 5-HT

sedativní účinek

### mirtazapin

- **neinhibuje reuptake monoaminů**, jinak stejný jako mianserin

## 6. MASSA

### agomelatin

1. **agonista MT-1 a MT-2** receptorů (melatonergní)
  2. **antagonista 5-HT<sub>2c</sub>** receptorů
- **neinterferuje s vychytáváním monoaminů**
  - nemá afinitu vůči  $\alpha$ ,  $\beta$ , H<sub>1</sub>, M, DA, GABA receptorům
  - **podáván večer/na noc**, krátký poločas
  - metabolizace **CYP1A2**, výrazný **1st pass effect**

### Indikace:

- deprese s mnoha příznaky (**nespavost, úzkost**, změny hmotnosti, atd.)

# 7. SMS

## vortioxetin

**MÚ:** **Multimodální**

1. **SRI** – inhibuje reuptake 5-HT
  - neovlivňuje transport NA, DA
2. **agonismus 5-HT<sub>1A</sub>** (0,96)
  - dlouhodobá stimul. = down-regulace rc → ↑ 5-HT
3. **parciální agonismus 5-HT<sub>1B</sub>** (0,55)
4. **antagonismus 5-HT<sub>3</sub>** (antiemetický úč.), **5-HT<sub>1D</sub>**, **5-HT<sub>7</sub>**

**FK:** 2D6 – neaktivní metabolity

T<sub>1/2</sub>=66 hod

**NÚ:** Serotoninový syndrom

Sexuální dysfunkce: SSRI > **vortioxetin** > trazodon, mirtazapin

## 8. NDRI

### bupropion

- inhibice **NAT, DAT**
- minimálně ovlivňuje vychytávání serotoninu

#### Pozitiva:

- neovlivňuje **sex. funkce**
- **méně NÚ** anticholinergních, KVS, anti H1 (vzestup hmotnosti)

#### NÚ:

- vyšší riziko **epileptiformních** záchvatů (↑ dávky)
- zhoršení/aktivace psychotických příznaků

#### Indikace:

- depresivní epizody + **prevence relapsu** a rekurence episod
- **anticravingová látka** - k odvykání kouření

# 11. iMAO

## 1. generace

- neselektivní, ireverzibilní
- **nepoužívá se**, NU – hypertenzní krize, hepatotoxicita, dieta
- tranylcypromin

## 2. generace

- **selektivní**
- MAO<sub>A</sub> – **moklobemid** – reverzibilní, antidepresivum
- MAO<sub>B</sub> - **selegilin**, rasigilin – ireverzibilní, Parkinsonova ch.

## Příčiny selhání léčby

- 25% riziko selhání farmakoterapie
- non compliance
- špatně zvolené dávkování
- další léčiva
- abusus (alkohol, kofein)
- faktory prostředí

### **nástup účinku inhibitorů zpětného vychytávání monoaminů:**

- za 2-3 týdny
- pokud po 4-6týdenní aplikaci žádné zlepšení → změna AD