



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Farmaceutická chemie I.

2. rok stud

Antidepresiva.

Doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

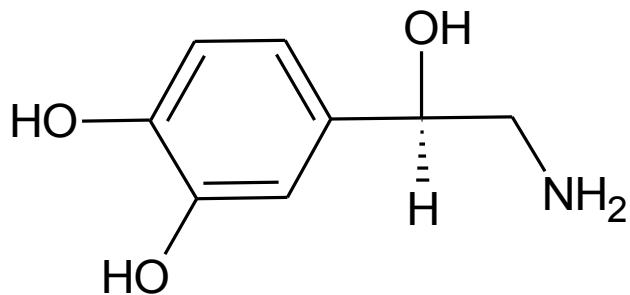
Antidepressiva

mnohdy život zachraňující léčiva

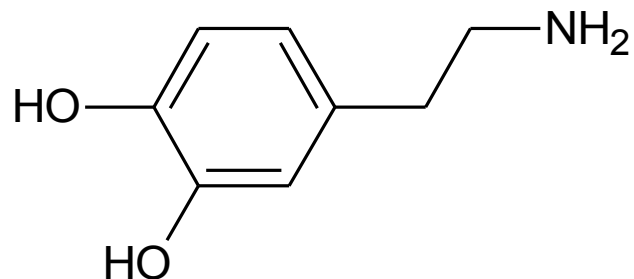
Rozdělení antidepressiv

1. Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů (tricyklická a tetracyklická antidepressiva)
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-serotoninergní antidepressiva
6. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI)
7. Soli alkalických kovů

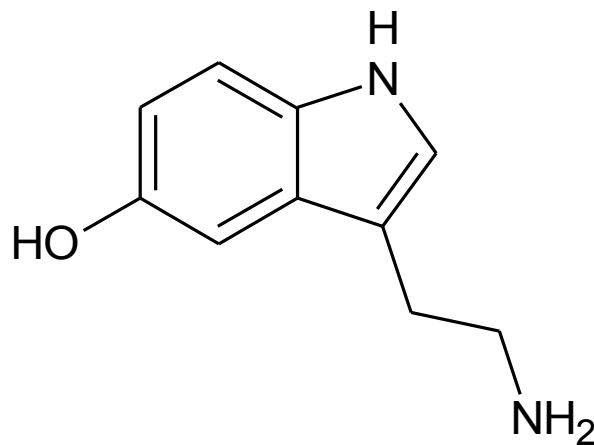
Aminy související s účinky antidepresiv



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



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

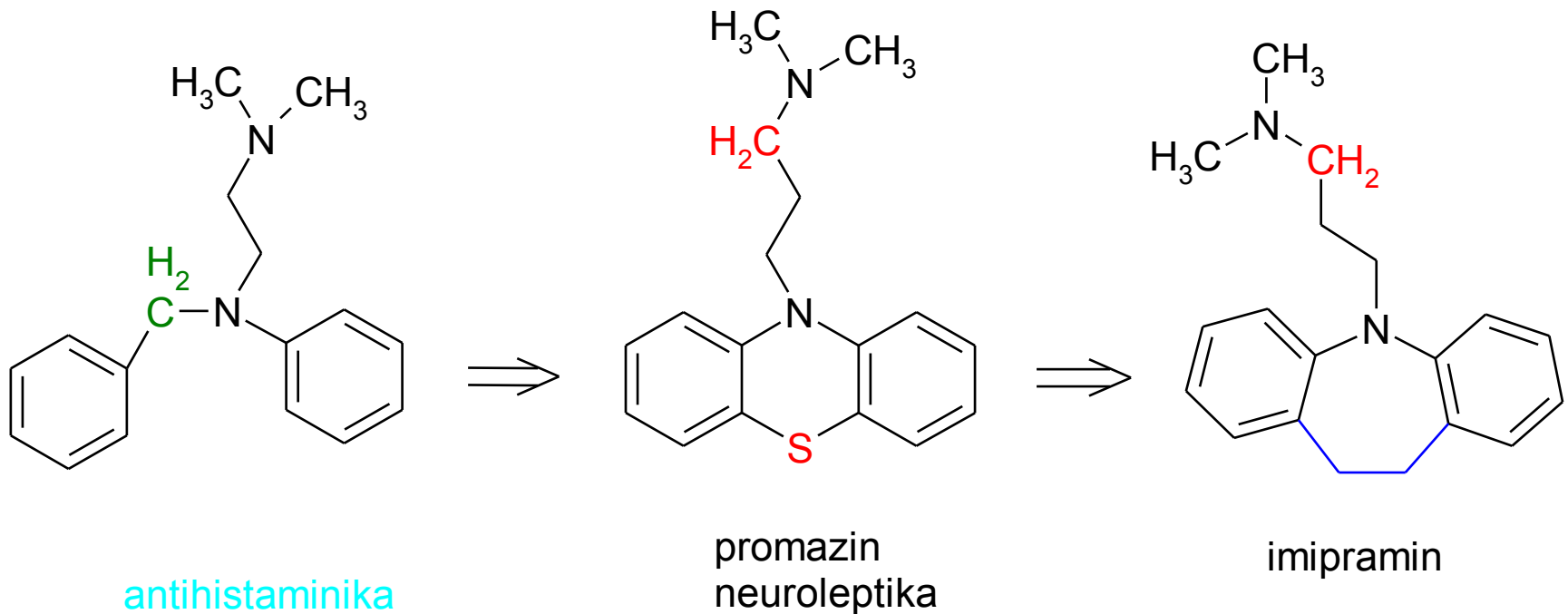


3-(2-aminoethyl)-1*H*-indol-5-ol
serotonin

1. Neselektivní inhibitory zpětného vychytávání monoaminů (tricyklická antidepresiva)

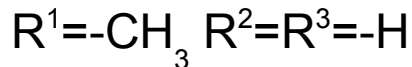
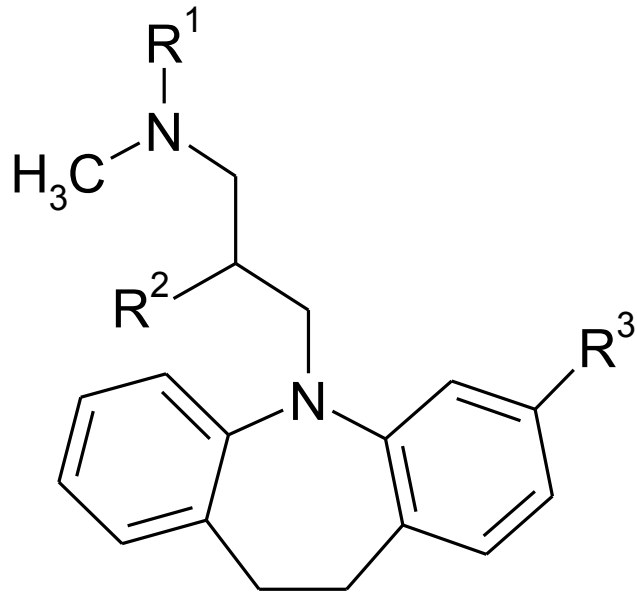
- inhibují zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu

Vznik (odvození) tricyklických antidepresiv

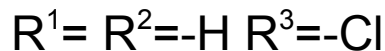
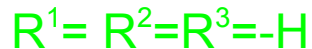


1. a 2. generace tricyklických antidepresiv

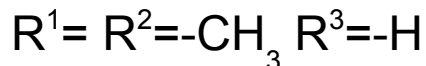
- působí inhibičně též na M, H₁, α₁, α₂, 5-HT₂ receptory
- 2. gen. zvyšuje více množství NA než 5-HT v synapsi, 1. gen. naopak



Tofranil®



Anafranil®



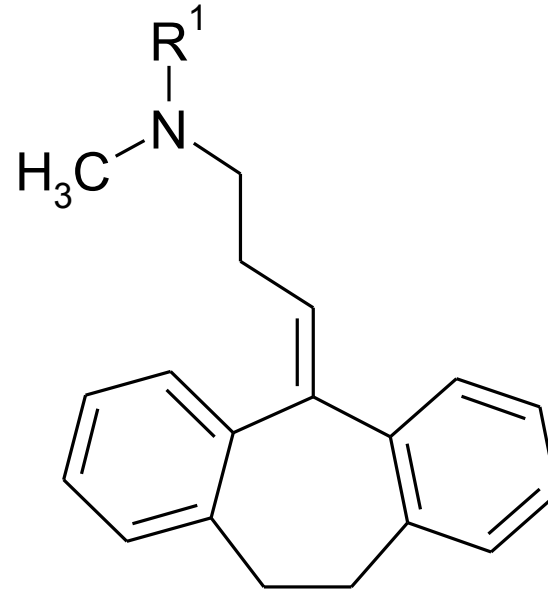
Surmontil®

imipramin

desipramin

klomipramin

trimipramin

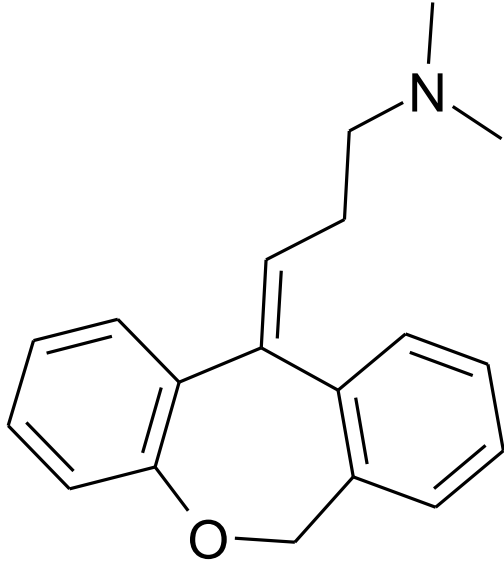


Elavil®, Endep®

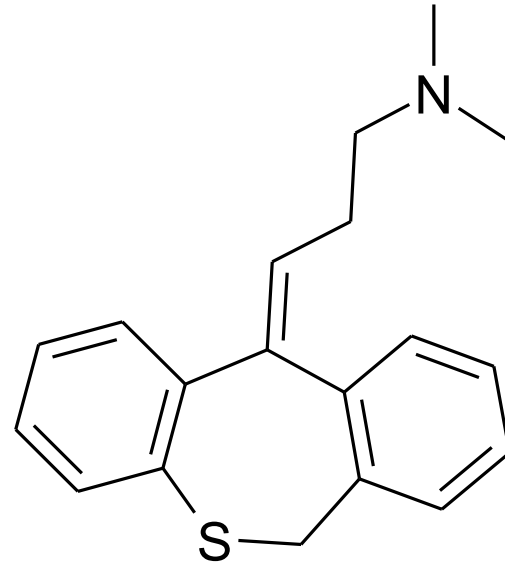


Pamelor®

1. generace tricyklických antidepresiv



cidoxepin [INN]
syn. doxepin [USAN]



dosulepin [INN]
syn. dothiepin [USAN]
Prothiaden ® 25

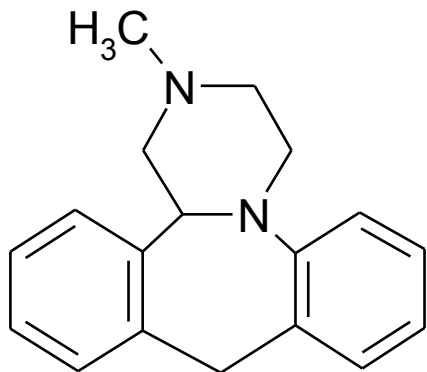
Mechanismus účinku:

- 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“)

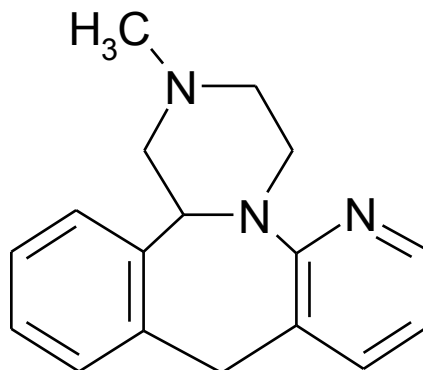


mianserin

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

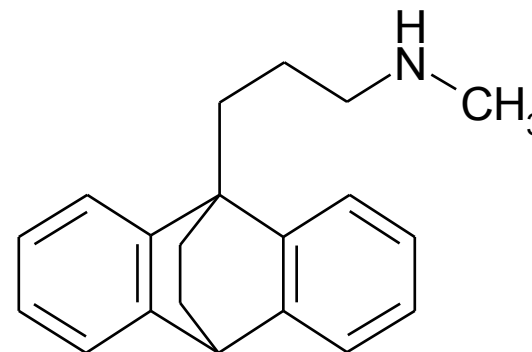
- inhibuje též α_1 -rp. $\Rightarrow \downarrow$ TK

Lerivon ® , Miabene ®



mirtazapin

Esprital ® , Mirtazapin ® *firma*



maprotilin

inhibuje zpětné vychytávání především noradrenalinu

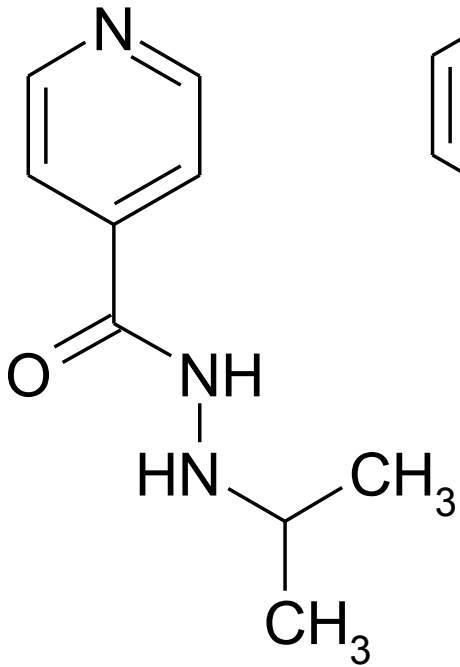
- mírné účinky anticholinergní, výrazné antihistaminové (sedativní)

Ludiomil ®

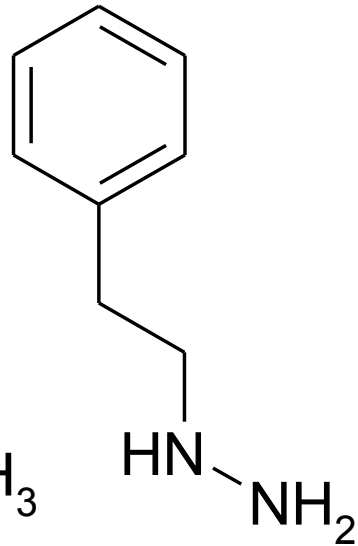
2. Inhibitory monoaminoxidas (MAO) – též thymoeretika

- 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

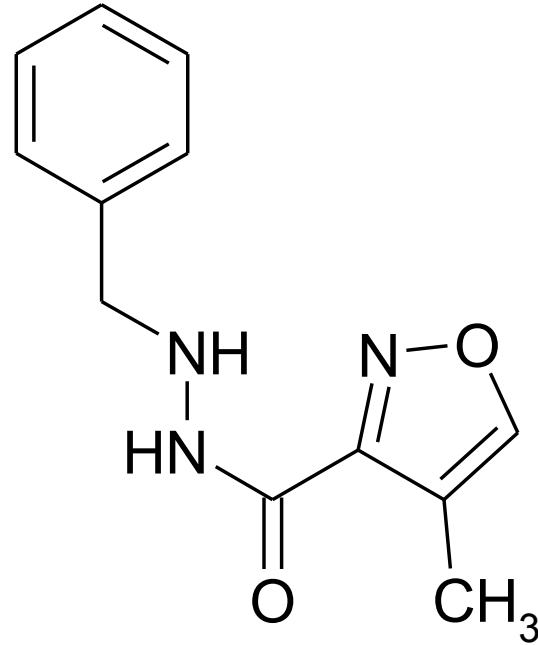
2.1 Neselektivní inhibitory MAO



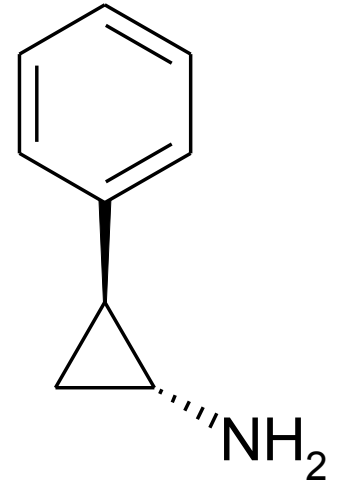
N'-isopropylhydrazid
isonikotinové kys.
iproniazid



1-(2-fenylethyl)hydrazin
fenelzin

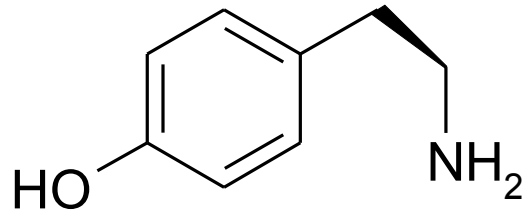


N'-benzylhydrazid 4-
methylisoxazol-3-
karboxylové kys.
isokarboxazid



trans-2-fenylcyklopropylamin
tranilcypromin

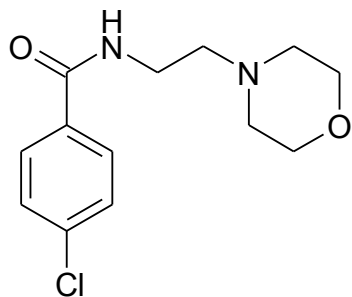
•nebezpečná interakce s „budivými aminy“ v potravě (zrající sýry), zejména tyraminem⇒↑ TK až hypertenzní krize



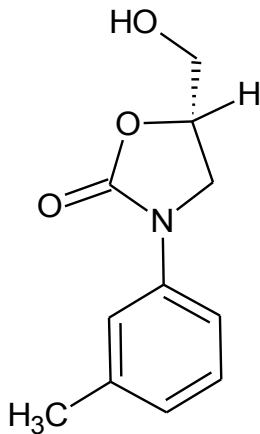
tyramin

2.2 Selektivní inhibitory MAO A

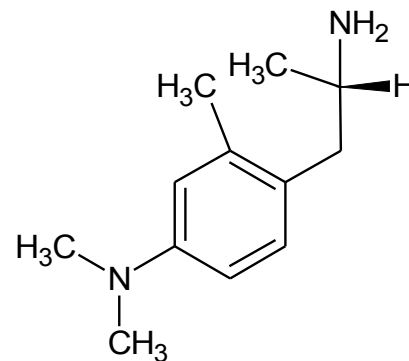
- MAO A odbourává především endogenní NA a 5-HT



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



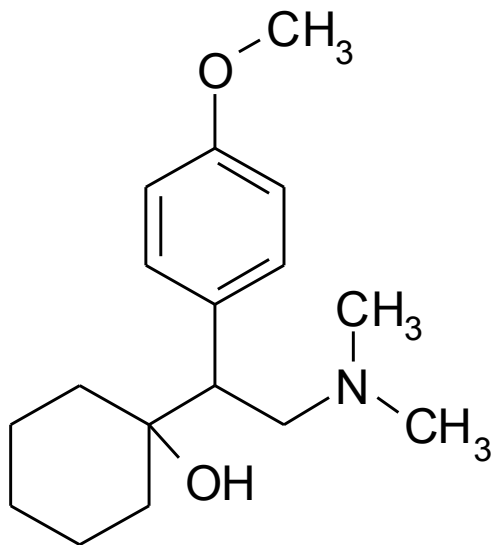
toloxaton



amiflamin

3. Inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SNRI)

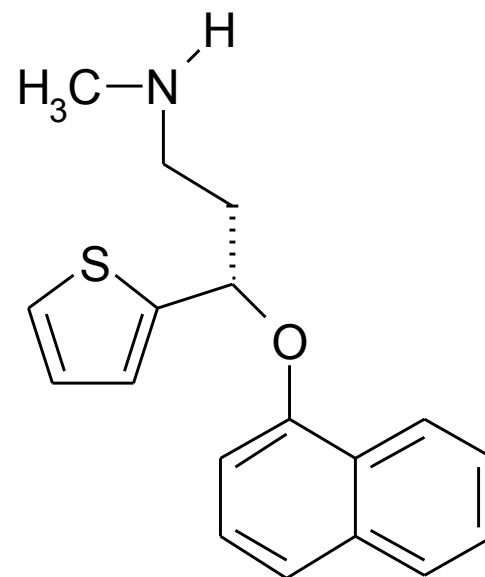
· nepřímí centrální agonisté adrenergních i 5HT receptorů



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

venlafaxin

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

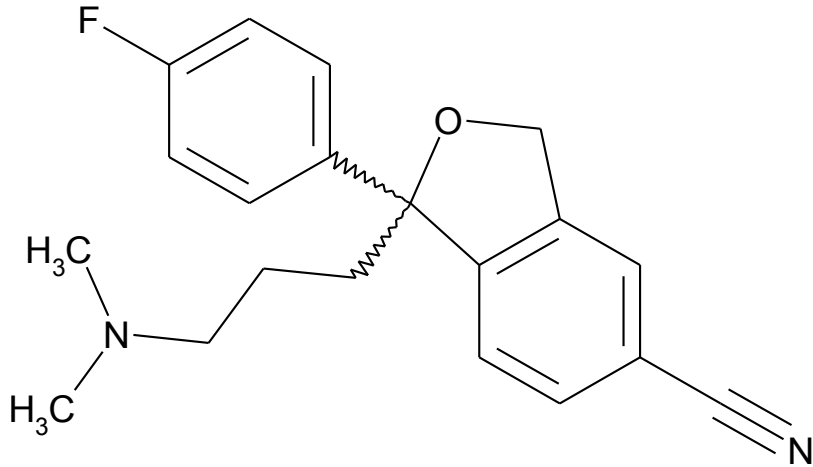


(3S)-1-methylamino-3-(1-naftyl)oxy-3-(
thien-2-yl)propan

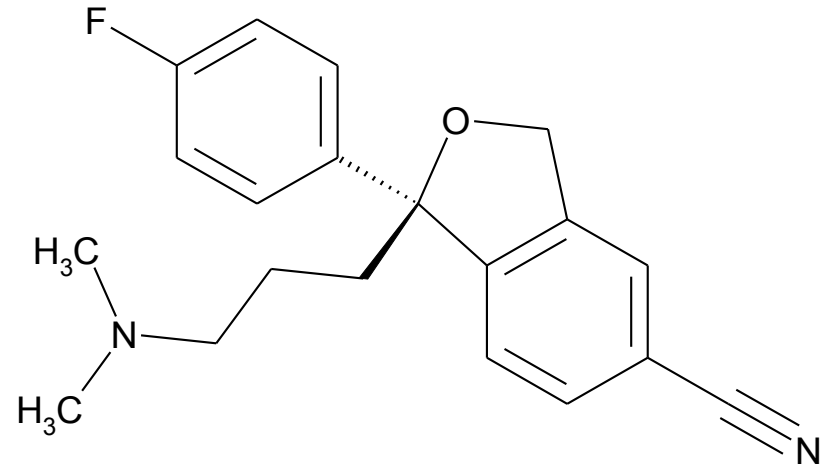
duloxetin

Cymbalta ® , Xeristar ®

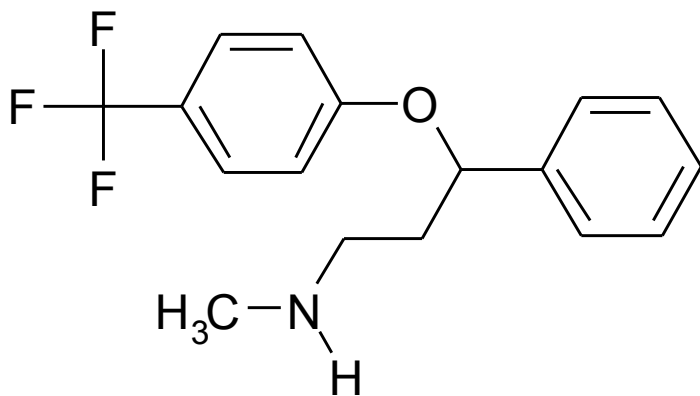
4. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)



citalopram
Citalex®



escitalopram
(S)-citalopram
Depresinal® , Elicea®

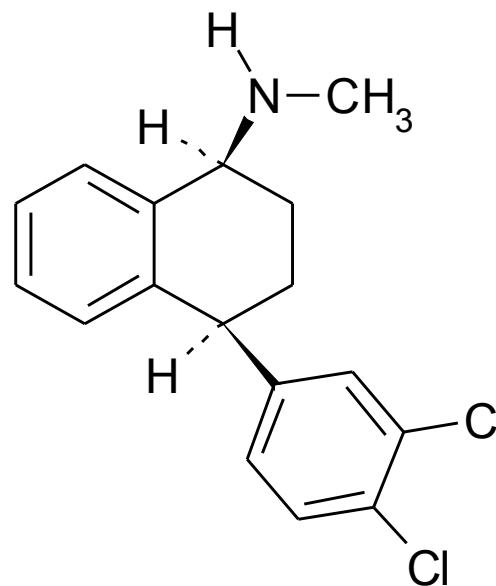


3-fenyl-3-(4-trifluorfenoxy)-1-
methylaminopropan

fluoxetin

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

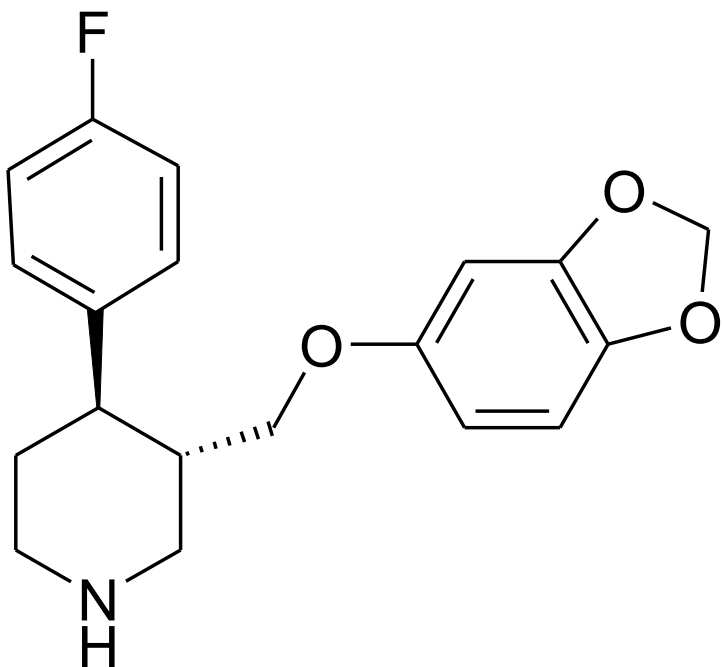
- lehce aktivuje, při podání
večer může narušit spánek,
možný nárůst tenze a
úzkosti, dlouhý poločas –
bezproblémové vysazení či
vynechání dávky



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

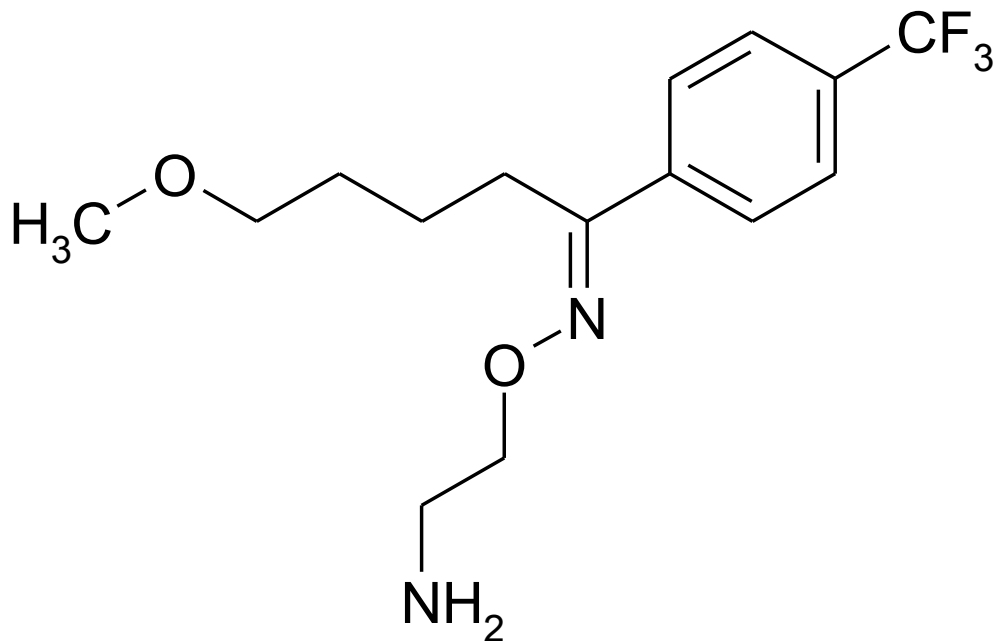
sertralin

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



paroxetin

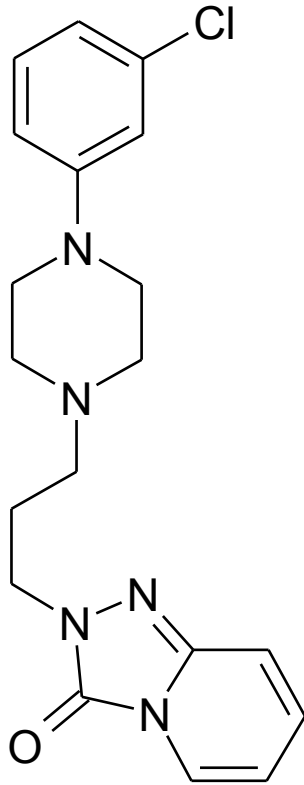
Arketis ® , Parolex ®



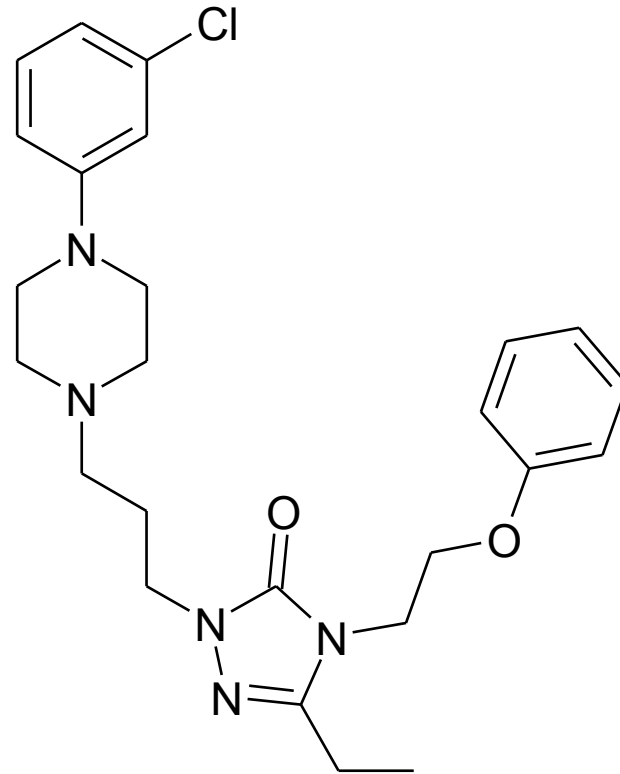
fluvoxamin

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

5. Duálně-serotoninergní antidepresiva



trazodon



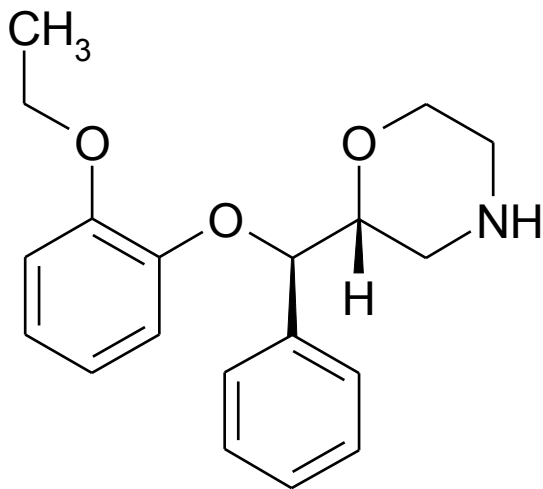
nefazodon

inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
a zároveň antagonisté 5-HT₂ receptorů

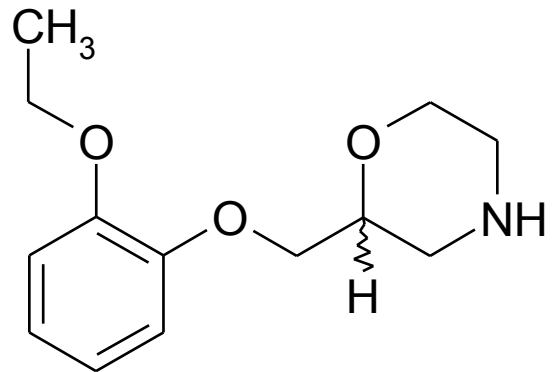
•výrazně sedativní
Trittico AC ®

•těž inhibice zpětného
vychytávání NA

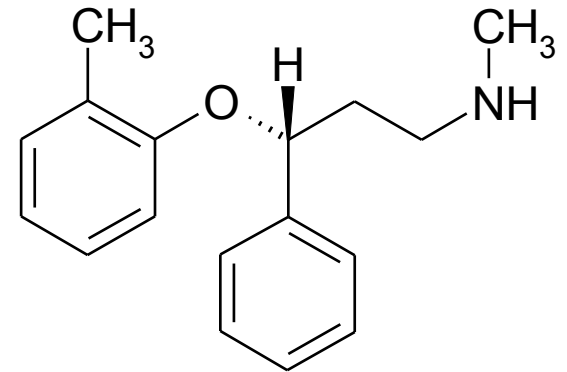
6. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání noradrenalinu (SNRI)



reboxetin
•R,R



viloxazin
•racemát



atomoxetin
•R
Strattera®

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

7. 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