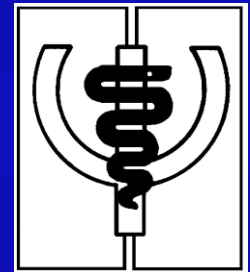


Antidepresiva



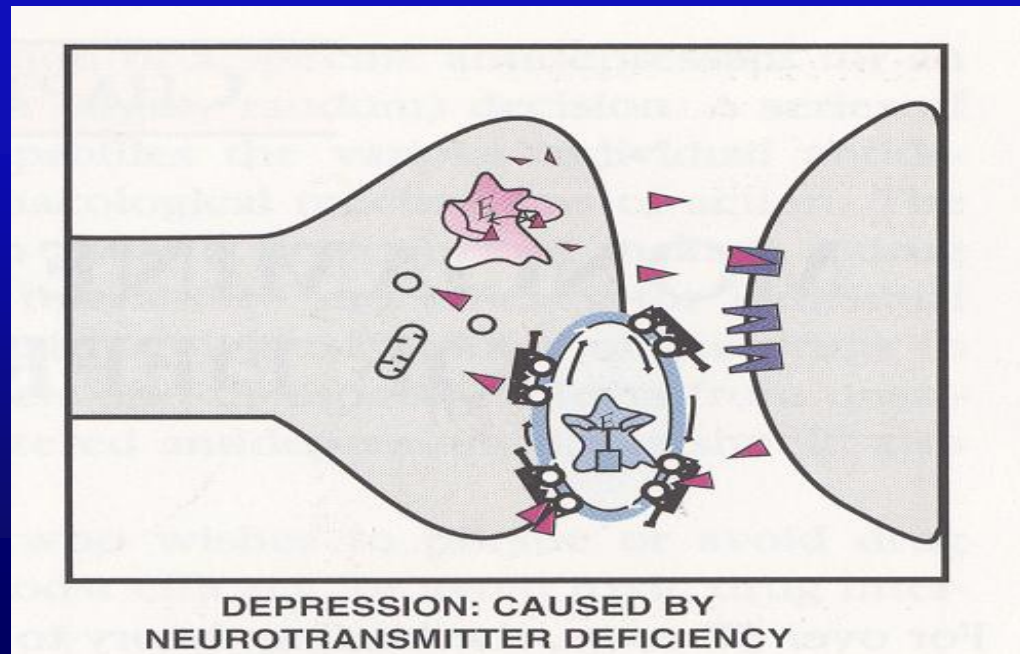
M. Kopeček



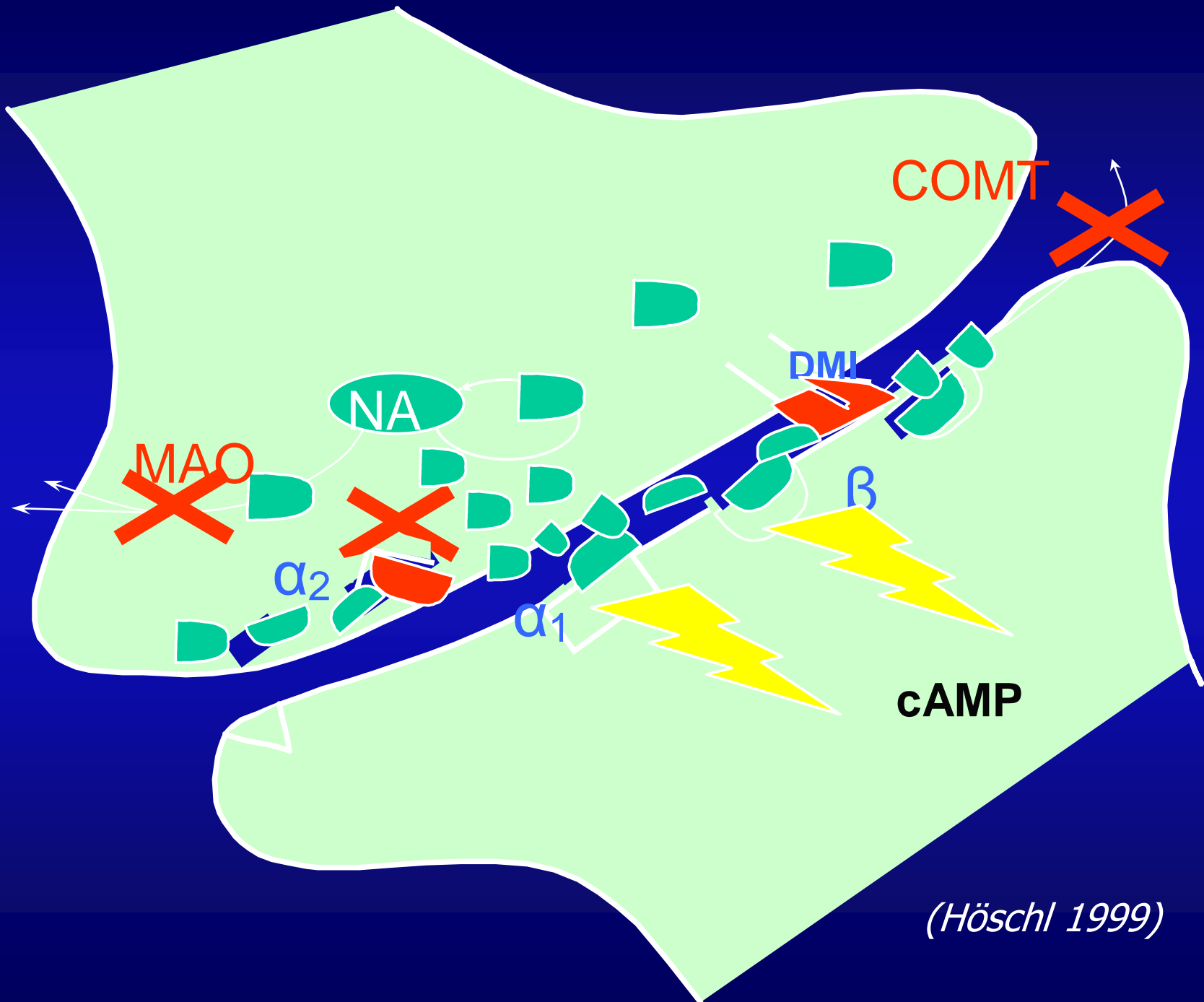
Centrum neuropsychiatrických studií
3. LF UK Praha
Psychiatrické centrum Praha

Monoaminy a deprese

- Nedostatek monoaminů → deprese
- Zvýšení monoaminů → léčí deprese

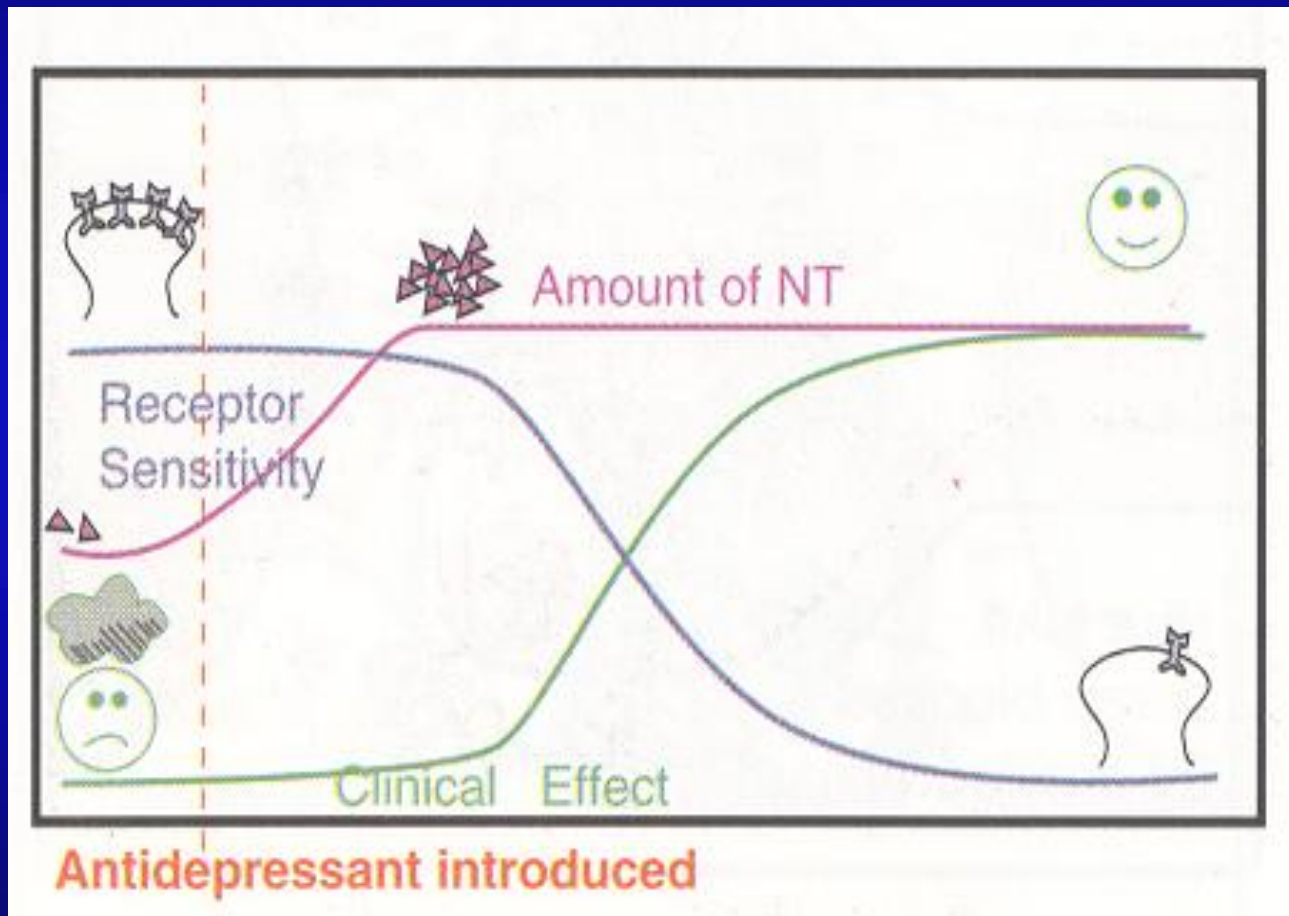


(Stahl 1997)



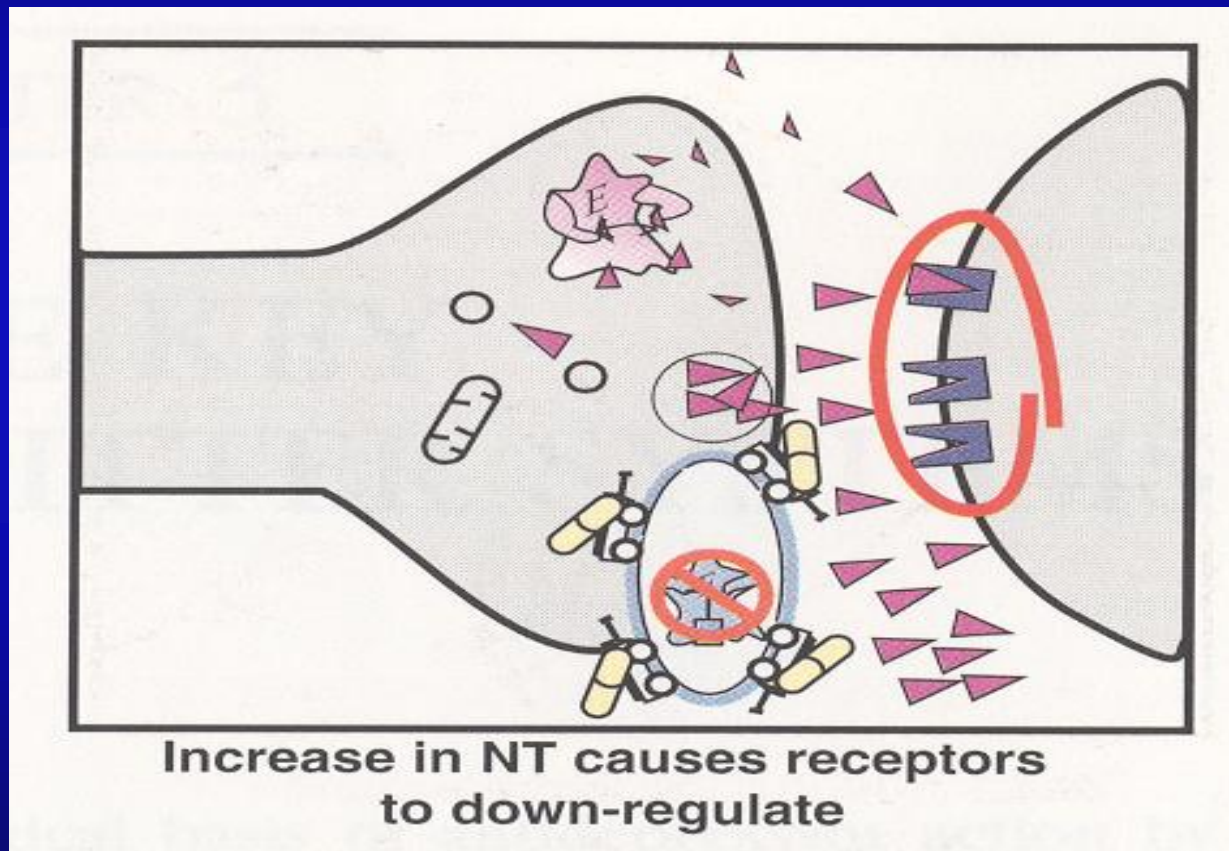
(Höschl 1999)

Nástup účinku antidepresiv



(Stahl 1997)

Monoaminergní receptory



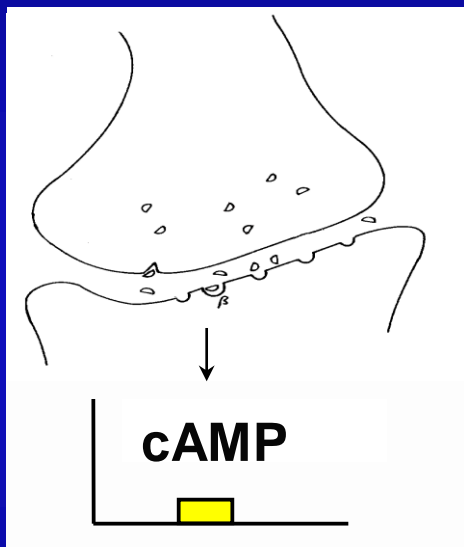
(Stahl 1997)

Receptorová hypotéza deprese

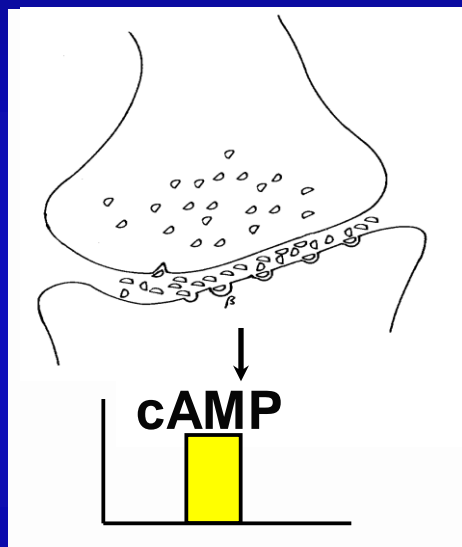
- receptorový antagonisté nejsou efektivní
- AD → down-regulation receptorů
- ECT → up-regulace receptorů



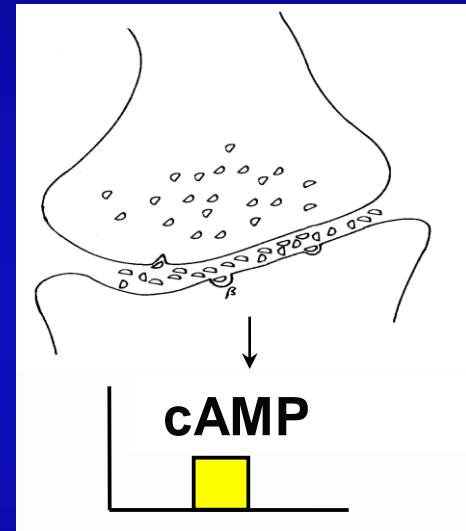
Postreceptorové mechanismy účinku AD



Deprese



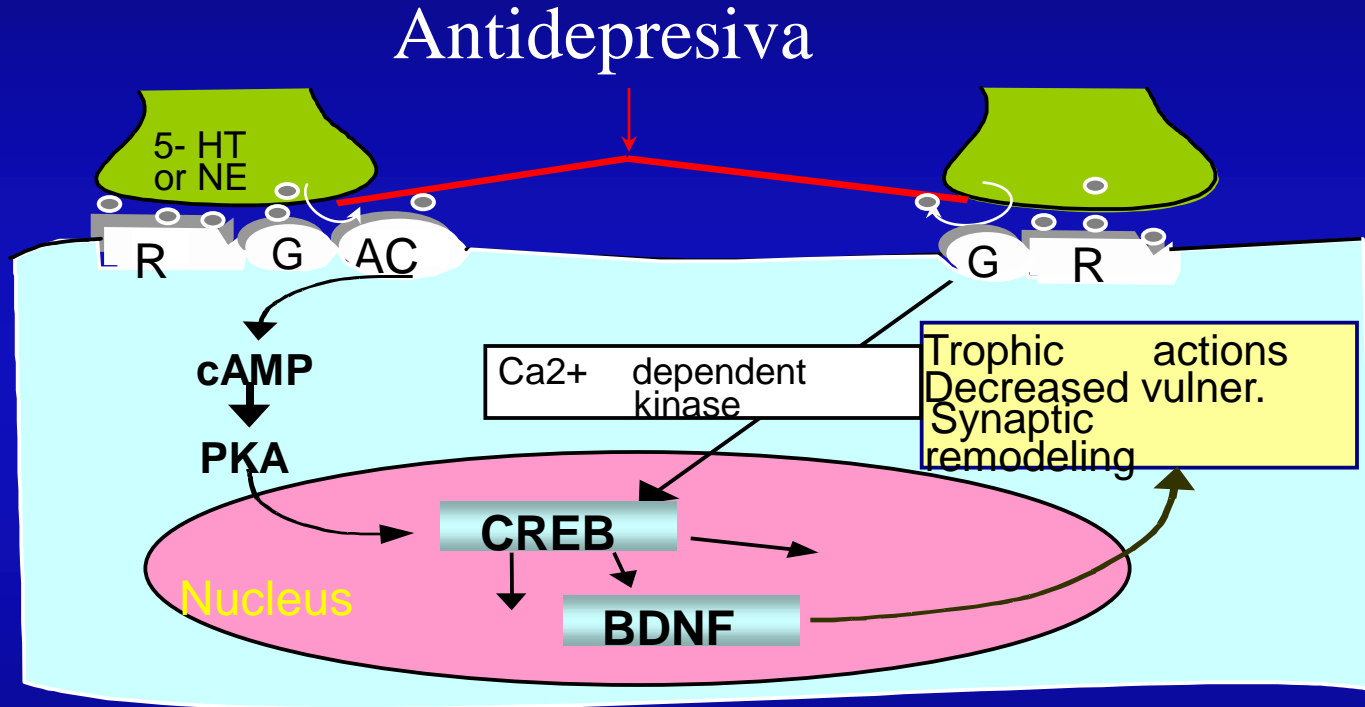
Akutní léčba



Chronická léčba

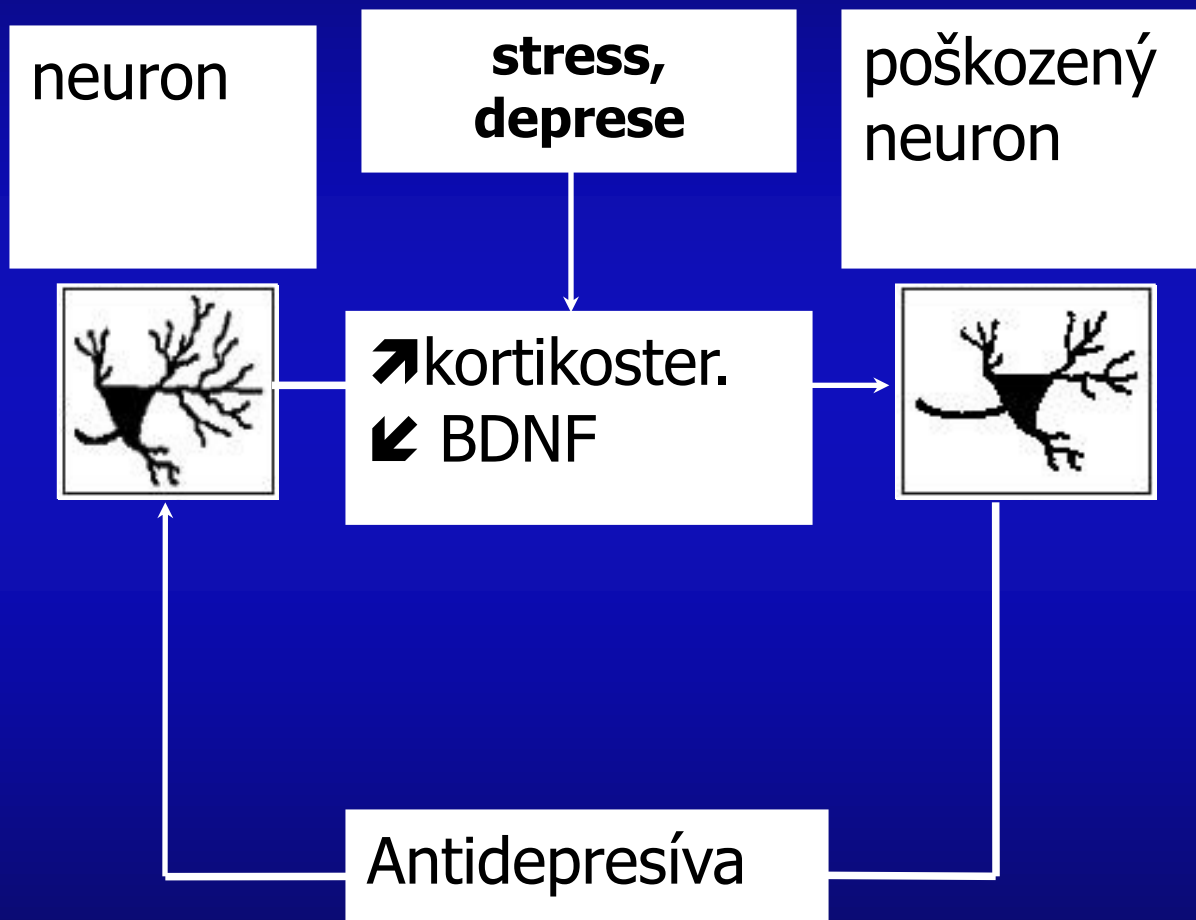
Podle *Dumana et al., 1997*

Genomické účinky antidepressiv

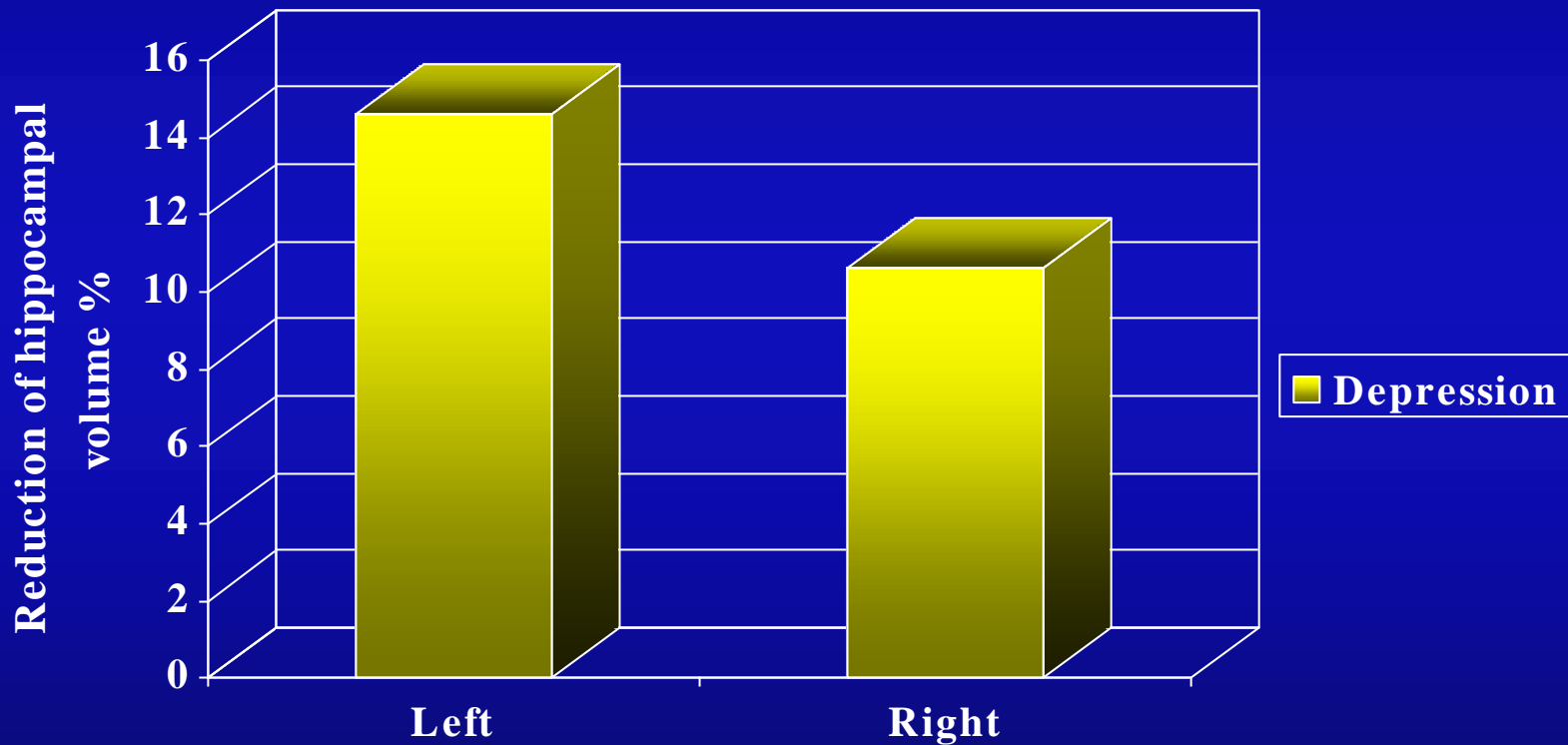


(Höschl 1996)

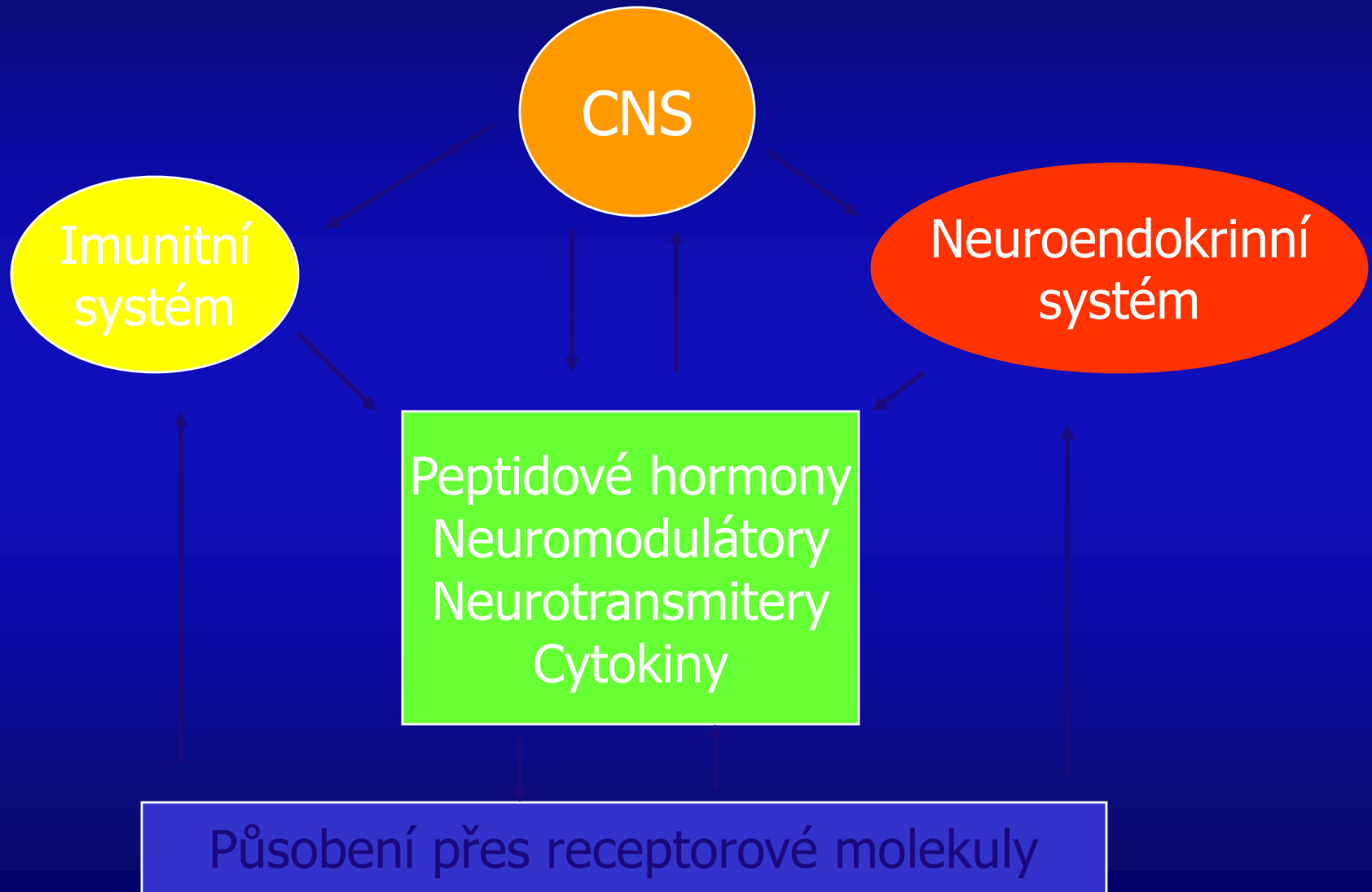
Deprese a neurodegenerace



Poškození hipokampů u deprese



Neuro-immuno-endokrinní interakce



„sickness behaviour“

- Symptomy infekčních onemocnění
- Pocit nemoci
- Ztráta energie
- Ztráta zájmu o obvyklé aktivity
- Hypoprosexie
- Snížený apetit a snížení hmotnosti
- Změny spánku
- Horečka
- Shodný účinek prozánětlivých (TH1) cytokinů na CNS
- $\text{INF-}\gamma$, IL 1,2,6, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{TNF-}\beta$
- Produkovány hlavně makrofágy, v CNS mikroglíí
- Stimulace produkce CRF, ACTH a produkce glukortikoidů
- zvyšují obrat a uvolňování neurotransmiterů
- produkce pod tonickým vlivem sympatického nervstva
- prozánětlivé cytokiny narušují indukci LTP, růst neuronálních výběžků i neurogenezu (Vereker 2001,

Rothwell 2000)

cytokiny-produkce leukocyty, pleotrofní síť, v CNS neuromodulátory, regulují amplitudu a trvání imunitní odpovědi, Th1/TH2 cytokiny

Antidepresiva, imunitní a endokrinní funkce

- normalizace funkce hypothalamo-hypofyzární osy (hladiny CRF, ACTH a kortikosteronu) po léčbě SSRI (Jongsma 2005)
- Elevace hladin cAMP snižuje produkci prozánětlivých cytokinů (antidepresivní efekt rolipramu) (Zhu 2001)
- clomipramin, imipramin a citalopram výrazně **suprimují produkci prozánětlivých IL 1, IL-2 a INF- γ T lymfocyty a monocyty** (Xia 1996), klomipramin, sertralin a trazodon v terapeutických koncentracích mají supresivní efekt na poměr INF- γ /IL-10 (Maes 1999)
- jiné studie toto jednoznačně neprokazují, elevace cytokinů koreluje s tíží deprese a mohou být považovány za "state marker" či odpovídat chronicitě onemocnění (Anissman 2001, Haddad 2002)

Molekulární psychiatrie

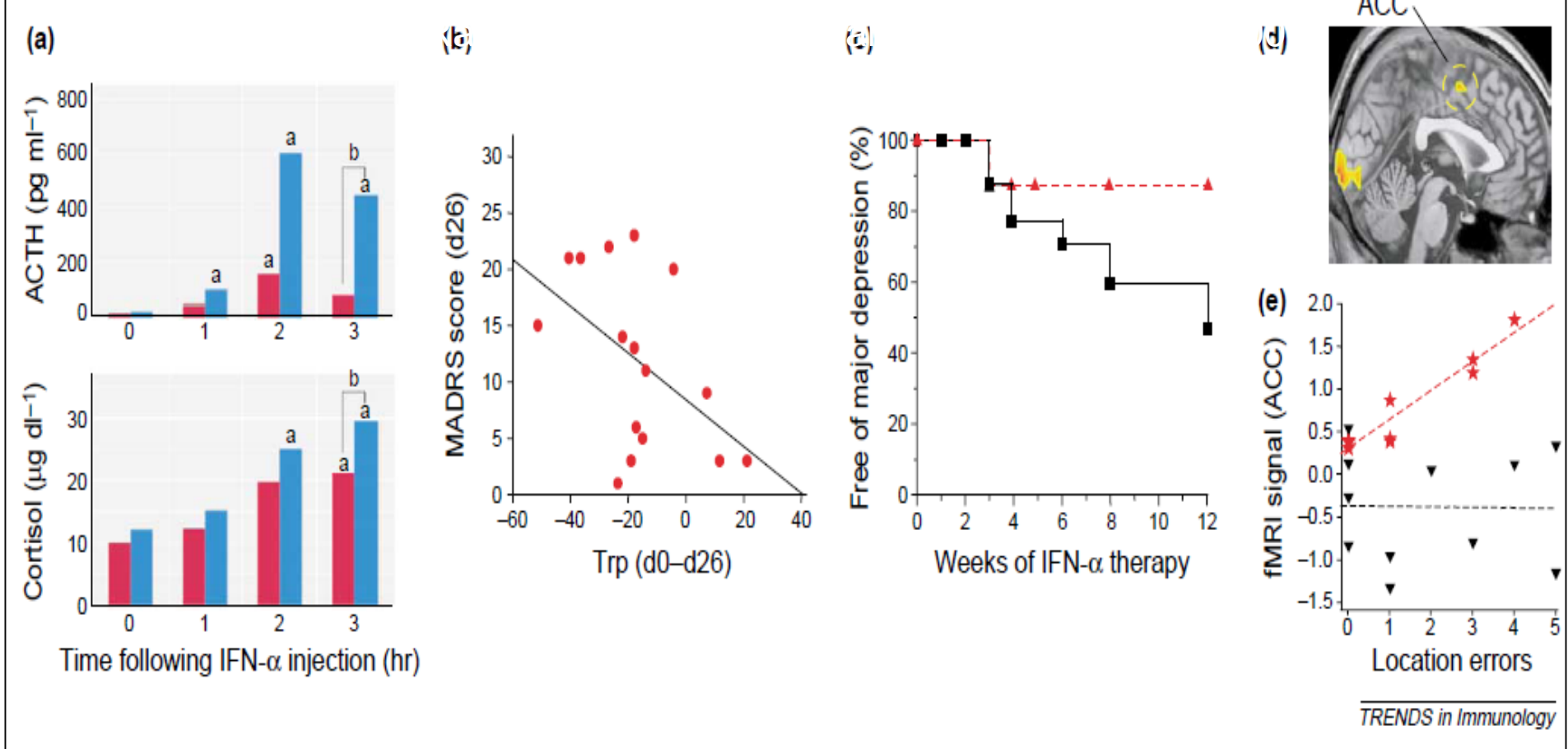
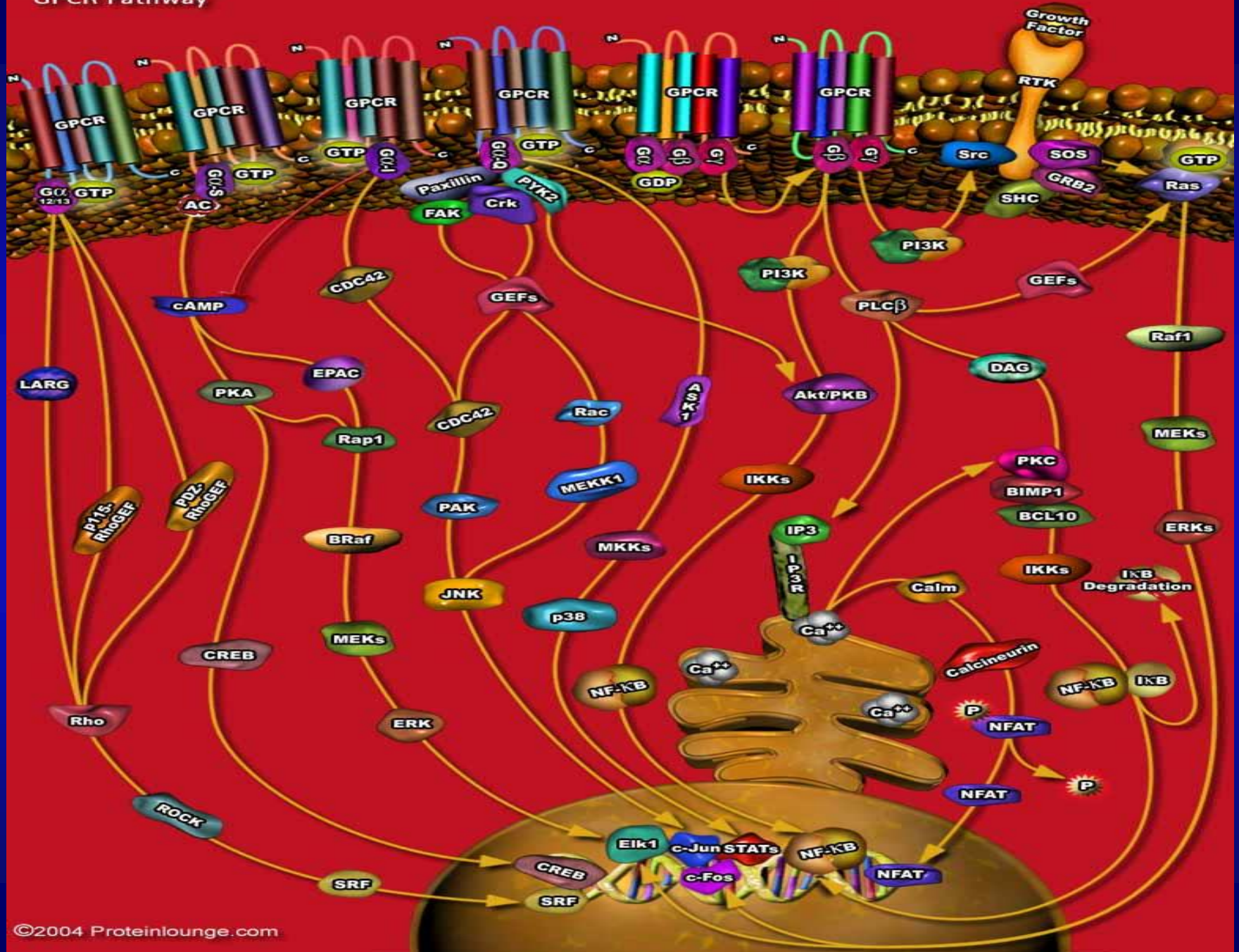


Figure 2. IFN- α : modeling of cytokine-induced depression. Therapeutic administration of IFN- α is associated with depression in 30–50% of patients, depending on the dose [61,62]. IFN- α -induced depression is associated with pathophysiological changes that overlap with those found in medically healthy depressed patients, including activation of neuroendocrine (HPA axis) pathways (a), alterations in neurotransmitter metabolism (b), responsiveness to antidepressant treatment (c) and alterations in brain circuitry relevant to information processing (d). (a) The initial injection of IFN- α to patients with malignant melanoma is associated with a marked induction of ACTH and cortisol, which was significantly higher in patients who eventually developed depression (blue) than in those who never became depressed during IFN- α treatment (red). a, significantly different from 0 hours; $P < 0.01$; b, significant difference between groups, $P < 0.01$. (b) The relationship between the severity of depressive symptoms [as measured by the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS)] and changes in plasma tryptophan (TRP) concentrations during IFN- α therapy for cancer. TRP is the primary amino acid precursor of serotonin, a major regulator of limbic brain circuitry that subserves emotion. Decreases in TRP were significantly correlated ($R = -0.50$, $P < 0.05$) with increases in depression severity scores during IFN- α treatment. (c) Patients who received the serotonin reuptake inhibitor paroxetine, a commonly used antidepressant, before and during IFN- α therapy for malignant melanoma (red triangles), were significantly more likely to remain free of depression during IFN- α administration than a placebo-treated control group (black squares). (d) Significantly greater activation (yellow and orange) of the dorsal ACC, as measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI) during a task of visuospatial attention was found in IFN- α -treated patients compared with controls. (e) A significant linear relationship was found between activation of the ACC and the number of task-related errors in IFN- α -treated patients (red stars) but not in control subjects (black

GPCR Pathway



Shrnutí

- Monoamíny (NA, serotonin) hrají úlohu v patogenezi deprese
- Antidepresiva zvyšují množství monoaminů
- Dlouhodobá léčba AD vede k metabolickým, postreceptorovým, genomickým změnám (BDNF)
- BDNF napravuje neurodegeneraci způsobenou depresí
- AD mají protizánětlivý efekt

antidepresiva

- dělení dle chemické struktury
- dle receptorového působení
- dle klinického profilu
 - žádoucího – tlumivá – hypnotický efekt
 - nežádoucího - hmotnost, sex, anticholi.
 -

Antidepresiva

- I. generace (tricyklicka, špinavá AD)
- II. generace (méně antichol. účinků)
- III. generace (inhib. zpět vych. S či NA)
- IV. generace (inhibitory NA a S - SNRI)
- V. generace (SNDRI)
- Mimo generace IMAO, alfa 2 nebo 5HT2 blok, antipsychotika

Antidepressiva

- I. gen. (amitriptylin, clomipramin)
- II. gen. (maprotilin, dibenzepin)
- III. gen. (citalopram, fluoxetin, reboxetin)
- IV. gen. (effectin, bupropion)
- V. gen. (?)

Antidepressiva

Inhibitory zpětného vychytávání monoaminů

1. generace antidepresiv (TCA, TeCA)

<i>Generický název</i>	<i>Firemní název</i>	<i>Průměrné dávky (mg)</i>	<i>Mechanismus účinku</i>
amitriptylin	AMITRIPTYLIN	75-200	inhibice serotoninu a noradrenalinu s následným zvýšením jejich koncentrace v synaptické šterbině
nortriptylin	NORTRILEN	50-150	
imipramin	MELIPRAMIN	75-250	
klomipramin	ANAFRANIL, HYDIPHEN	75-225	
dosulepin	PROTHIADEN	100-300	
dibenzepin	NOVERIL	240-720	
maprotilin	LUDIOMIL, MAPROTILINE	75-150	

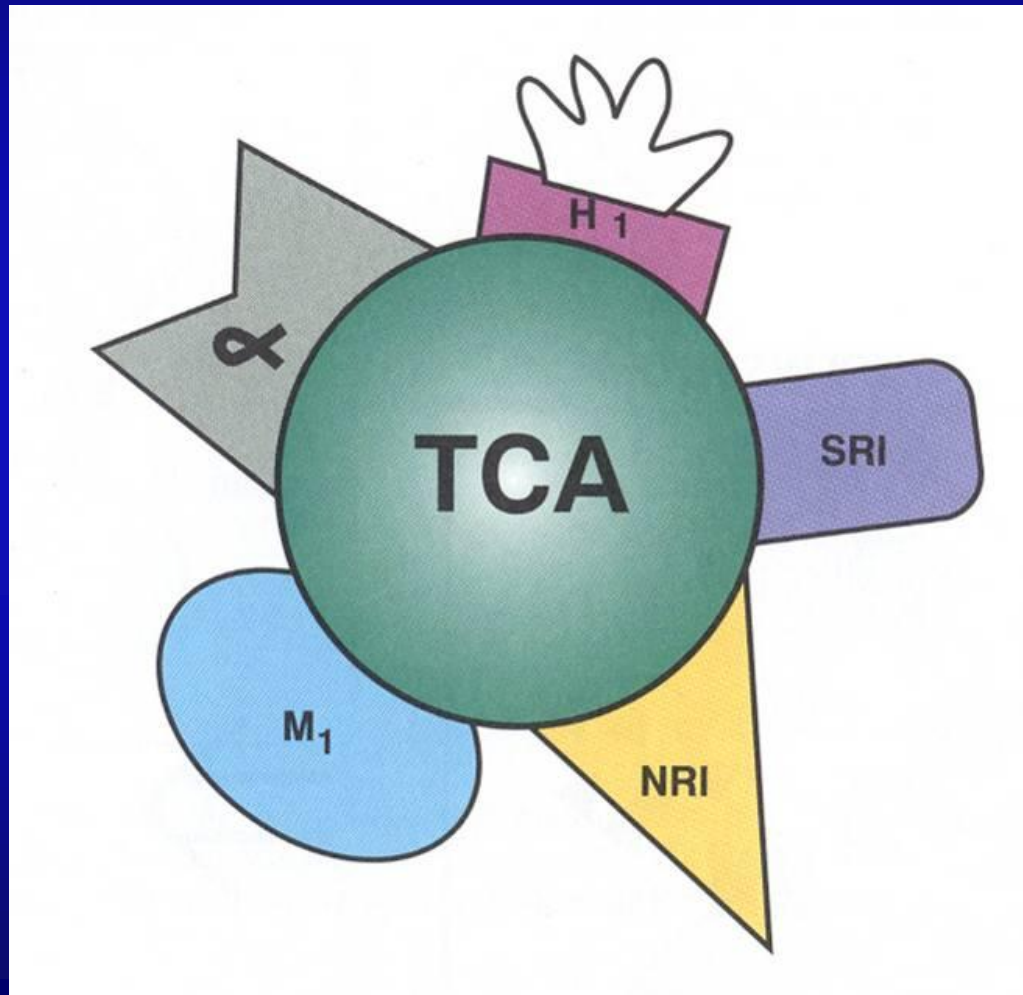
1. generace antidepressiv

- blokují muskarinové receptory
- histaminové H1 receptory
- alfa 1 adrenergní receptory
- alfa 2 adrenergní receptory
- mnoho nežádoucích účinků
- nebezpečí intoxikace
- četné interakce
- účinek za 3 - 6 týdnů

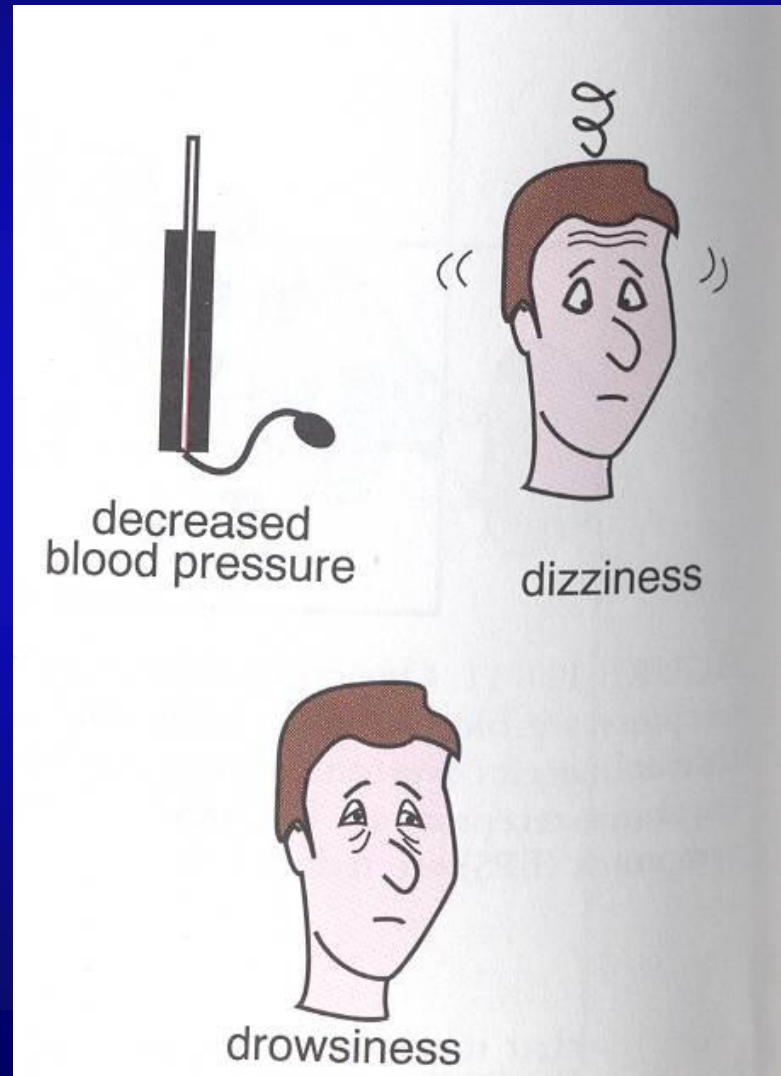
Antidepressiva

- S, NA, D, Ach, H, alfa1 (amitriptylin)
- S (fluoxetin, citalopram)
- NA (reboxetin)
- S, NA (effectin)
- NA, D (bupropion)

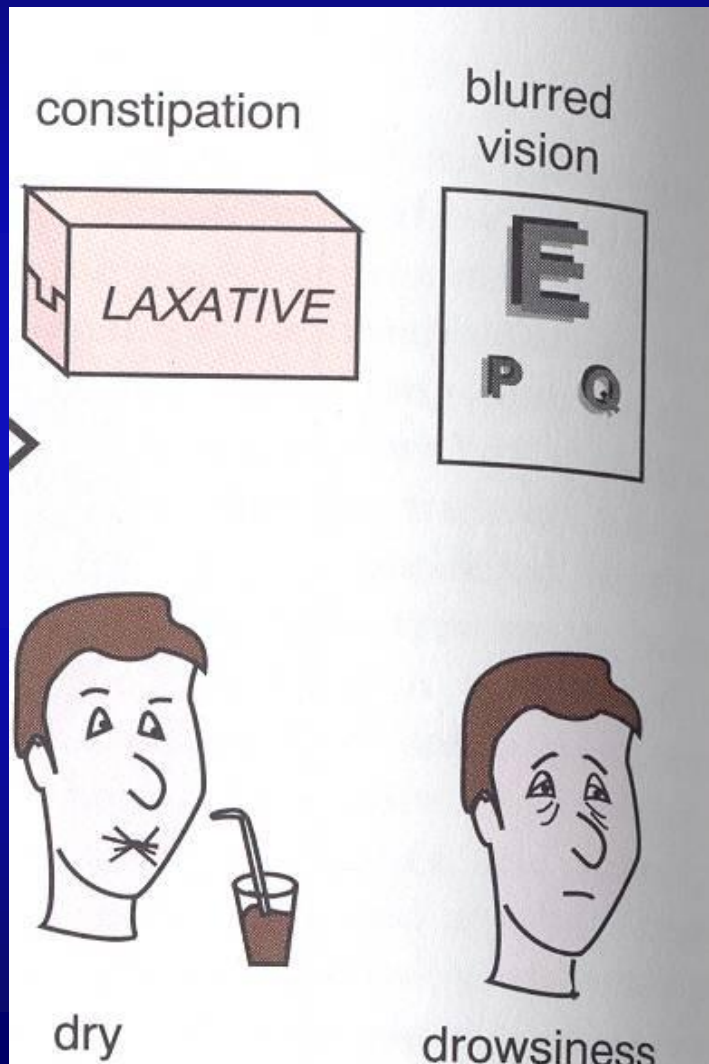
Tricyklická AD (Amitriptylin, Nortriptylin, Imipramin)



blokáda Alfa 1 adrenoreceptoru



anticholinergní účinky



+ poruchy paměti

Léky vyvolávající sucho
v ústech mohou působit
poruchy paměti !!!

(Stahl 1997)

antihistaminové účinky



weight gain



drowsiness

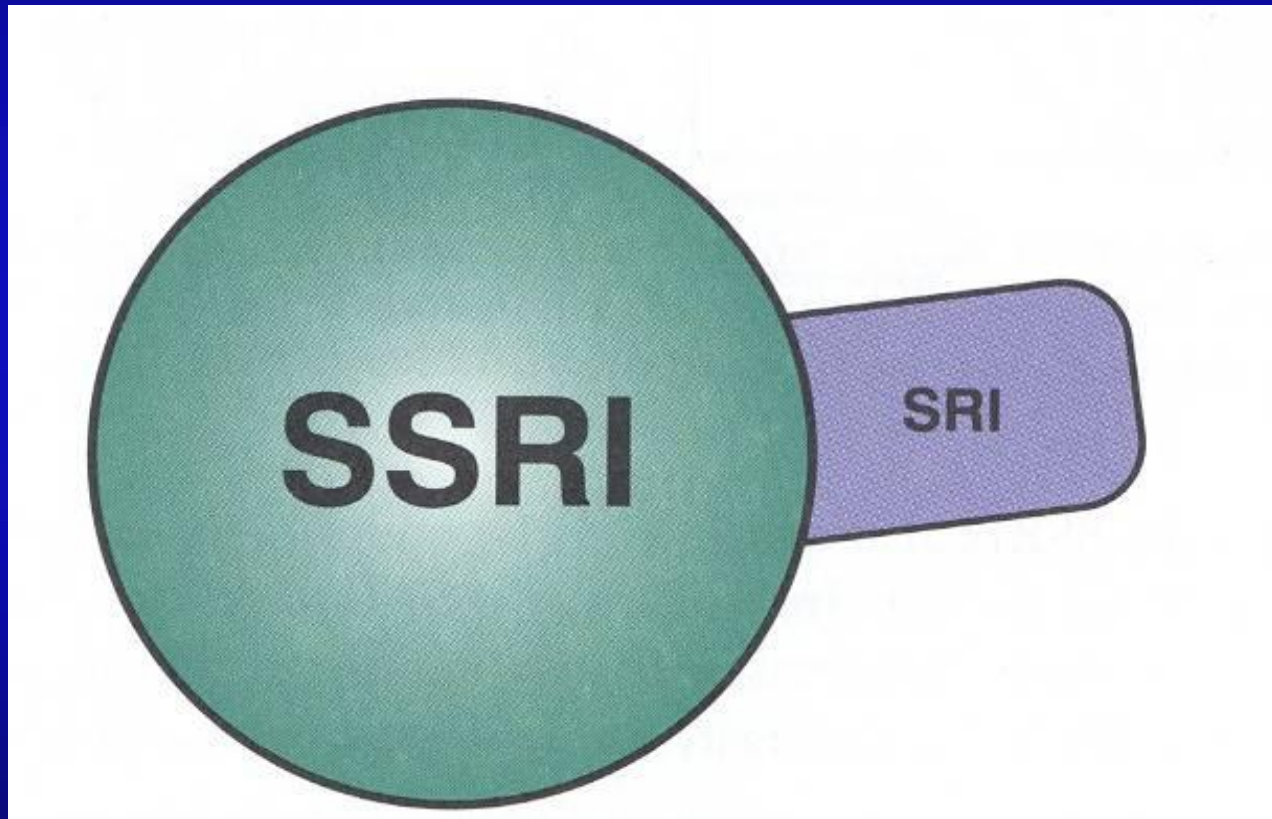
Rozdělení antidepresiv

Gp	Drug	Adult max. dose mg/d	Eld. max. dose mg/d	Relative side-effects at average dose					
				Anti-cholin-ergic	Cardiac	Nausea *	Sedation	Over-dose §	Pro-convulsant
Tricyclics									
1a	Amitriptyline	150	<Ad	●●●	●●●	●●	●●●	●●●	●●
1a	Amoxapine	300	150	●●●	●	●	●	●●●	●●●
1a	Clomipramine	150+	75	●●●	●●	●●	●●	●	●●
1a	Dothiepin (dosulepin)	150	<Ad	●●	●●	○	●●●	●●●	●●
1a	Doxepin	300	<Ad	●	●●	●	●●	●●	●●
1a	Imipramine	300	50	●●	●●	●●	●	●●●	●●
1a	Lofepramine	210	<Ad	●●	●	●	●	○	○
1b	Maprotiline	150	(75)	●●	●●	●●	●	●●●	●●●
1a	Nortriptyline	150	(50)	●●	●	●●	●	●●	●
1a	Protriptyline	60	CA20	●●●	●●	●	○	●●	●
1a	Trimipramine	300	<Ad	●●●	●●	●	●●	●●	●
Selective serotonin reuptake inhibitors									
2a	Citalopram ▼	60	40	○	○	●●	○	○	○
2b	Fluoxetine	—	—	○	○	●●	○	○	○
2c	Fluvoxamine	300	300	●	○	●●●	●	○	○
2d	Paroxetine	50	40	○	○	●●	○	○	○
2e	Sertraline	200	200	○	○	●●	○	○	○
Mono-amine oxidase inhibitors									
3a	Isocarboxazid	60	<Ad	●●	●●	●●	○	●●	○
3a	Phenelzine	90	(90)	●	●	●●	○	●●	○
3b	Tranlycypromine	30+	(30)	●	●	●●	●	●●●	○
Others									
4	Mianserin	90+	<Ad	●	○	○	●●●	○	○
5	Mirtazapine ▼	15-45	45	○	○	○	●●	○	○
6	Moclobemide	600	600	●	○	●	○	○	?
7	Flupenthixol	3	2	●●	○	○	●	●	?
8	Nefazodone	600	400	●	○	●●	●	?	?
9	Reboxetine ▼	10	NR	●	●	●	○	○	○
8	Trazodone	600	≅300	●	●	●●●	●●	●	○
10	Tryptophan ▼	6g	6g	○	○	●	●●	●	○
11	Venlafaxine ▼	375	375	○	●●	●●	●	?	●
12	Viloxazine	400	<Ad	●	●	●●●	●	●●	○

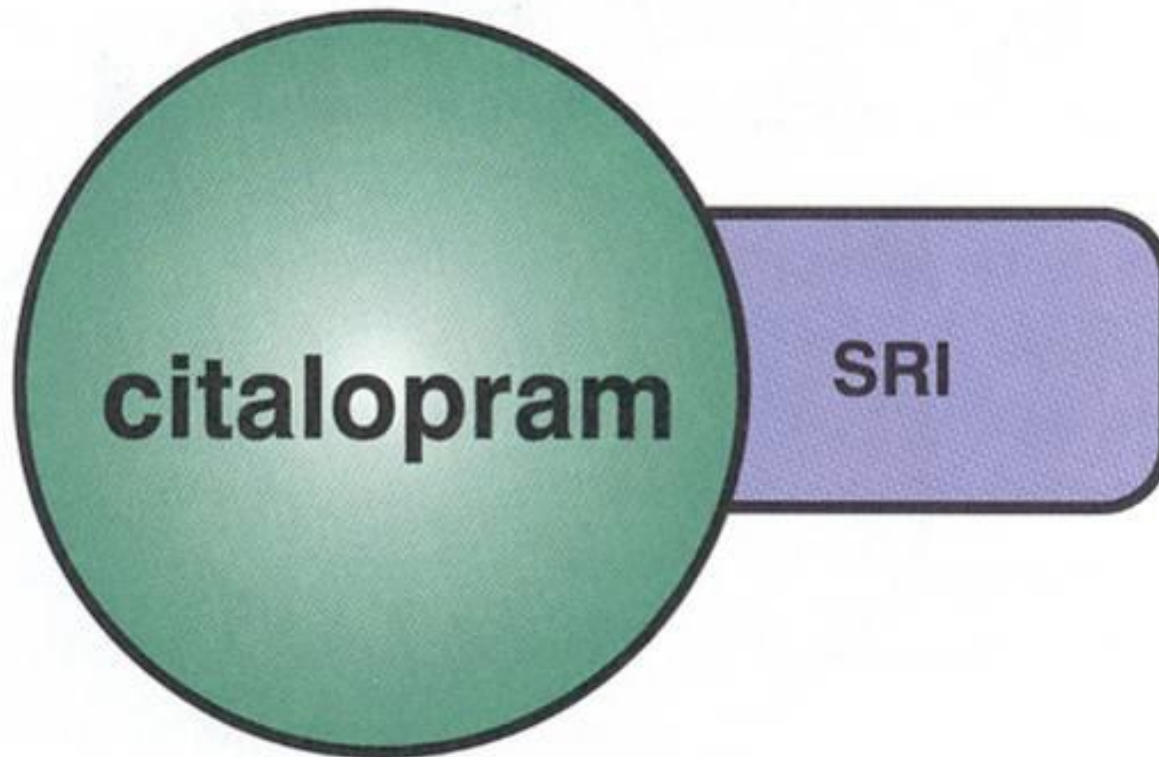
2. generace antidepresiv

2. generace antidepresiv			
<i>Generický název</i>	<i>Firmní název</i>	<i>Průměrné dávky (mg)</i>	<i>Mechanismus účinku</i>
viloxazin	VIVALAN	100-300	inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu

III. generace - SSRI

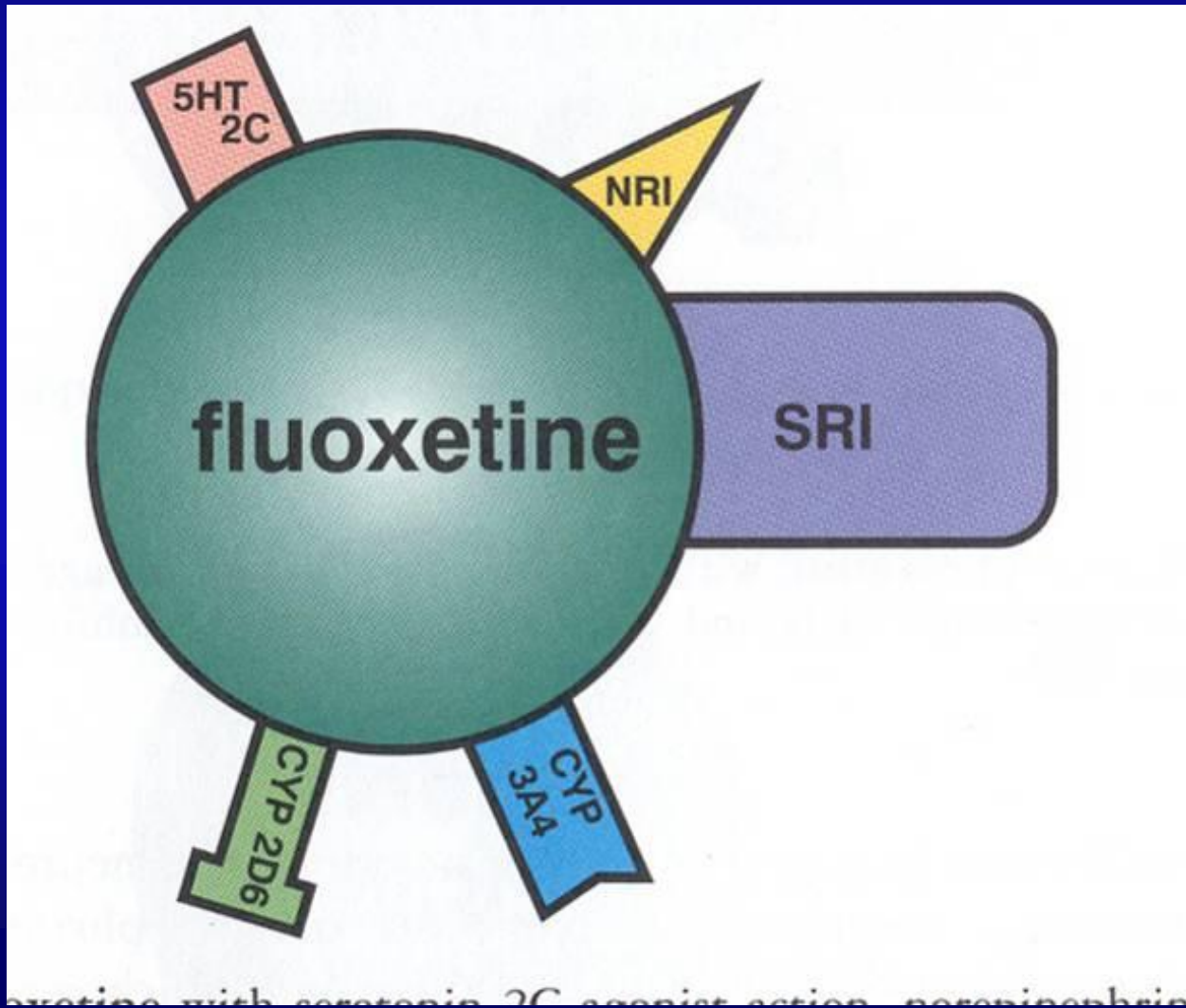


citalopram – Seropram, Citalec

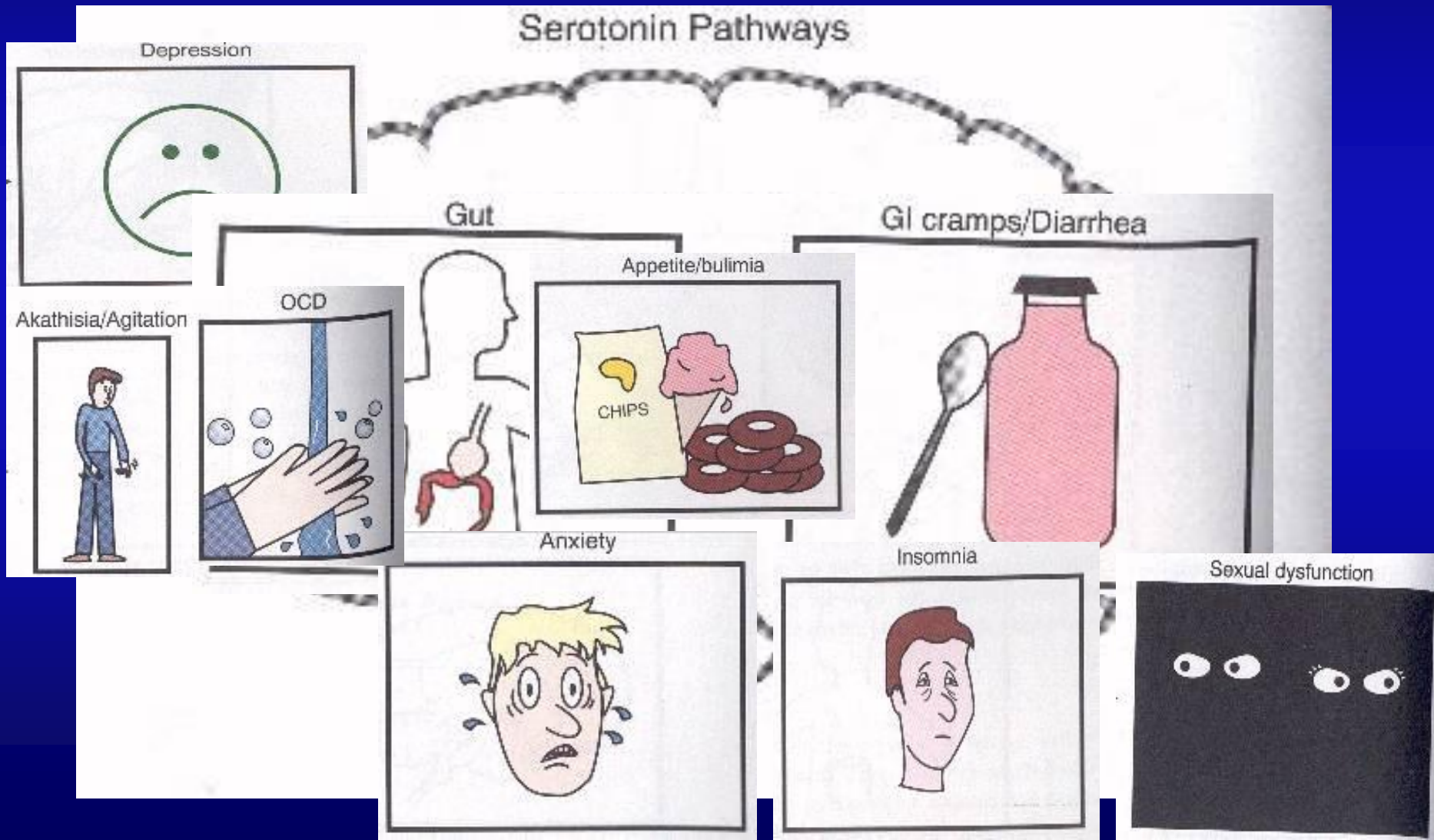


citalopram, relatively selective for serotonin reuptake inhibition

fluoxetine (Prozac, Portal, Deprex)



SEROTONINERGNI SYSTÉM



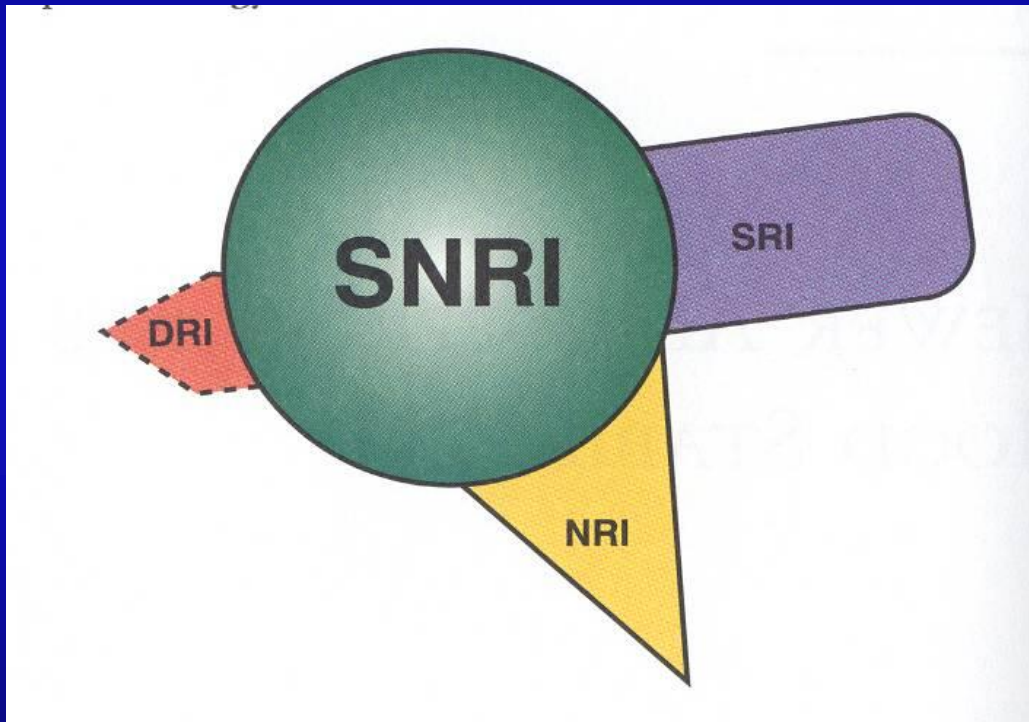
3. generace antidepresiv

<i>Generický název</i>	<i>Firemní název</i>	<i>Průměrné dávky (mg)</i>	<i>Mechanismus účinku</i>
SSRI			
fluvoxamin	FEVARIN	100-300	inhibice zpětného vychytávání serotoninu
fluoxetin	DEPREX, DEPRENON, PROZAC, PORTAL, FLOXET, FLUXONIL, MAGRILAN	20-60	
citalopram	SEROPRAM, CITALEC	20-60	
escitalopram	CIPRALEX	10-20	
paroxetin	SEROXAT, PAROLEX	20-60	
sertralin	ZOLOFT, SERLIFT, ASENTRA	50-200	

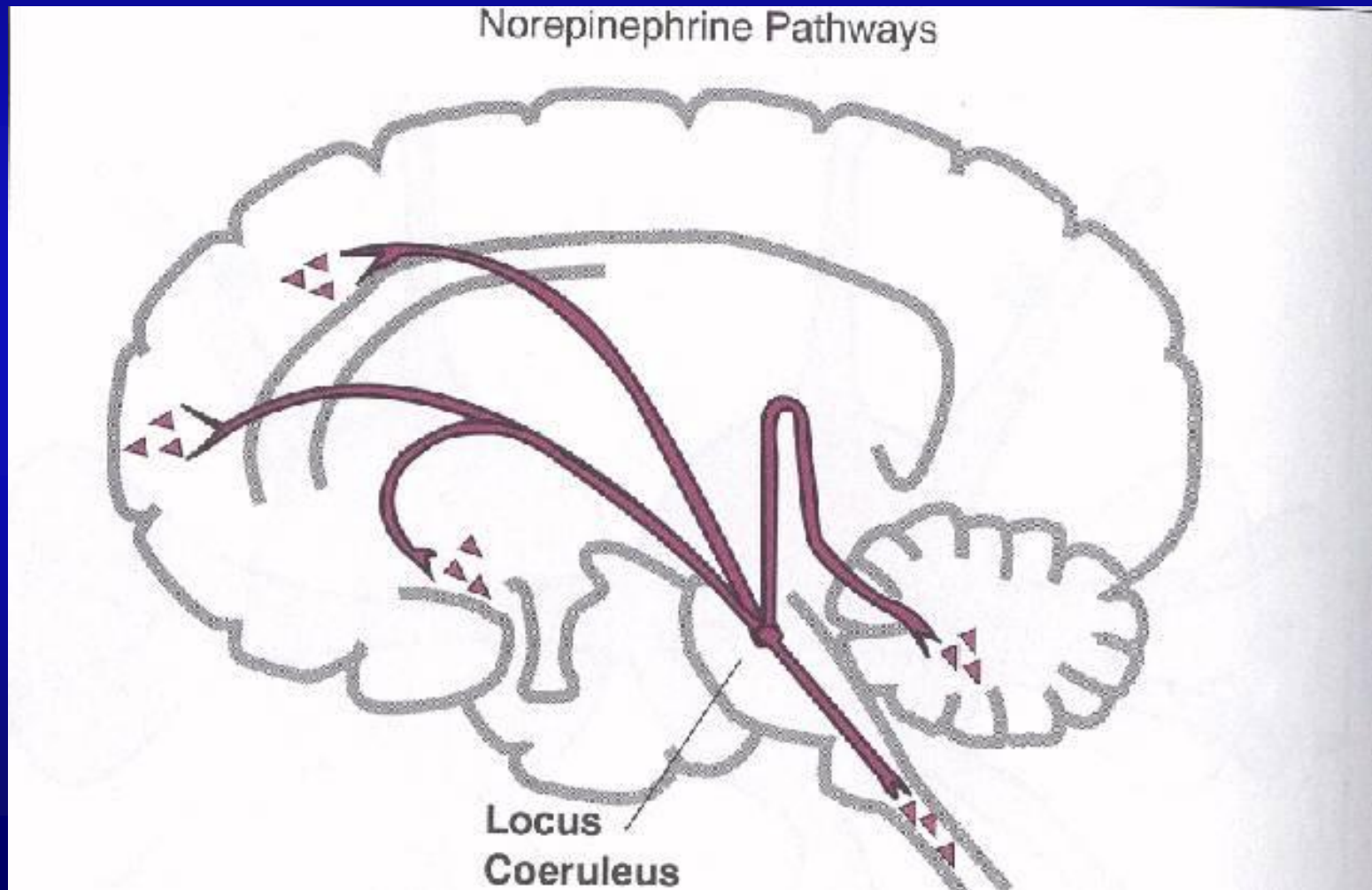
3. generace antidepresiv

<i>Generický název</i>	<i>Firemní název</i>	<i>Průměrné dávky (mg)</i>	<i>Mechanismus účinku</i>
SARI			
Antidepresiva se zdvojeným serotoninovým působením			
trazodon	TRITTICO AC	4-8	
nefazodon	SERZONE, DUTONIN	100-300	
NARI			
reboxetin	EDRONAX	4-8	inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu
tianeptin	COAXIL	75	zvyšuje zpětné vychytávání serotoninu

IV. generace - SNRI



NORADRENERGNI SYSTÉM





anxiety



dilated pupil



tachycardia



tremor



sweating



4. generace antidepresiv

Dual acting antidepressants

Mixed reuptake inhibitors

<i>Generický název</i>	<i>Firemní název</i>	<i>Průměrné dávky (mg)</i>	<i>Mechanismus účinku</i>
SNRI			
venlafaxin	EFECTIN	75-375	
venlafaxin ER (extended release)	EFECTIN ER	75-225	
milnacipran	IXEL	50-100	
DNRI			
bupropion	WELLBUTRIN ZYBAN	150-300	

4. generace antidepresiv

<i>Generický název</i>	<i>Firemní název</i>	<i>Průměrné dávky (mg)</i>	<i>Mechanismus účinku</i>
Blokující α_2-receptory			
mianserin	LERIVON, MIABENE	60-90	zvyšují syntézu a uvolňování noradrenalinu blokují alfa 2 zakončení na serotoninových neuronech se zvyšující se tvorbou a uvolňováním serotoninu
mirtazapin	REMERON	15-45	
Jiné inhibitory zpětného vychytávání monoaminů			
hypericum perforatum	JARSIN	900	slabý inhibitor NA, 5-HT, DA

Inhibitory MAO

Neselektivní a ireverzibilní: (IMAO A a IMAO B)

fenelzin	NARDIL
isocarboxazid	MARPLAN
nialamid	NIAMID, NUREDAL
tranylcypromin	PARNATE

Selektivní a reverzibilní

MAO A	moklobemid	AURORIX
	brofaromin	CONSONAR
	toloxaton	HUMORYL
MAO B	selegilin (L-deprenyl)	SEPATREM, JUMEX

Rozdělení antidepresiv

Gp	Drug	Adult max. dose mg/d	Eld. max. dose mg/d	Relative side-effects at average dose					
				Anti-cholin-ergic	Cardiac	Nausea *	Sedation	Over-dose §	Pro-convulsant
Tricyclics									
1a	Amitriptyline	150	<Ad	●●●	●●●	●●	●●●	●●●	●●
1a	Amoxapine	300	150	●●●	●	●	●	●●●	●●●
1a	Clomipramine	150+	75	●●●	●●	●●	●●	●	●●
1a	Dothiepin (dosulepin)	150	<Ad	●●	●●	○	●●●	●●●	●●
1a	Doxepin	300	<Ad	●	●●	●	●●	●●	●●
1a	Imipramine	300	50	●●	●●	●●	●	●●●	●●
1a	Lofepramine	210	<Ad	●●	●	●	●	○	○
1b	Maprotiline	150	(75)	●●	●●	●●	●	●●●	●●●
1a	Nortriptyline	150	(50)	●●	●	●●	●	●●	●
1a	Protriptyline	60	CA20	●●●	●●	●	○	●●	●
1a	Trimipramine	300	<Ad	●●●	●●	●	●●	●●	●
Selective serotonin reuptake inhibitors									
2a	Citalopram ▼	60	40	○	○	●●	○	○	○
2b	Fluoxetine	—	—	○	○	●●	○	○	○
2c	Fluvoxamine	300	300	●	○	●●●	●	○	○
2d	Paroxetine	50	40	○	○	●●	○	○	○
2e	Sertraline	200	200	○	○	●●	○	○	○
Mono-amine oxidase inhibitors									
3a	Isocarboxazid	60	<Ad	●●	●●	●●	○	●●	○
3a	Phenelzine	90	(90)	●	●	●●	○	●●	○
3b	Tranlycypromine	30+	(30)	●	●	●●	●	●●●	○
Others									
4	Mianserin	90+	<Ad	●	○	○	●●●	○	○
5	Mirtazapine ▼	15-45	45	○	○	○	●●	○	○
6	Moclobemide	600	600	●	○	●	○	○	?
7	Flupenthixol	3	2	●●	○	○	●	●	?
8	Nefazodone	600	400	●	○	●●	●	?	?
9	Reboxetine ▼	10	NR	●	●	●	○	○	○
8	Trazodone	600	≅300	●	●	●●●	●●	●	○
10	Tryptophan ▼	6g	6g	○	○	●	●●	●	○
11	Venlafaxine ▼	375	375	○	●●	●●	●	?	●
12	Viloxazine	400	<Ad	●	●	●●●	●	●●	○

Děkuji Vám za pozornost

<http://www.webpark.cz/kopecek>