

Inovace bakalářského studijního oboru Aplikovaná chemie

<http://aplchem.upol.cz>

CZ.1.07/2.2.00/15.0247

Tento projekt je spolufinancován
Evropským sociálním fondem a státním
rozpočtem České republiky.



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost



OKRESNÍ HOSPODÁŘSKÁ
KOMORA OLOMOUC

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Antidepresiva, thymoprofylaktika

Léčba afektivních poruch



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Inovace bakalářského
studijního oboru Aplikovaná
chemie

Afektivní poruchy

- Deprese a mánie
- Monopolární – častější, depresivní epizoda nebo periodická depresivní porucha (opakované epizody)
- Bipolární – cyklické střídání epizod deprese a mánie
- Dystymie – chronická porucha nálady mírné intenzity
- Formy:
 - lehká – výkon běžné práce s lehkými potížemi
 - středně těžká – výkon běžné práce s těžkými potížemi
 - těžká bez psychotických příznaků – neschopen pokračovat v běžných aktivitách či jen omezeně
 - těžká s psychotickými příznaky – bludy, halucinace

Afektivní poruchy

Deprese

- 1x za život – 10-15% populace

- diagnostická kritéria

alespoň 1 **hlavní** příznak:

- smutná nálada

- snížení zájmu či schopnosti se radovat

+ min. 4 příznaky **vedlejší**:

- únava či ztráta energie

- pocit viny, sebeobviňování, ztráta sebevědomí

- poruchy spánku, insomnie, hypersomnie

- psychomotorické zpomalení či agitovanost

Afektivní poruchy

- poruchy myšlení, snížení koncentrace, nerozhodnost
- významné změny hmotnosti
- myšlenky na smrt či sebevraždu

Symptomy musí trvat alespoň 2 týdny, neléčená epizoda po 6 – 12 měsících sama odezní

5-15% osob s depresí ukončí svůj život sebevraždou

Mánie

- zcela opačné příznaky: nadnesená nálada, euforie, vysoké sebevědomí, pocity mimořádných schopností a síly, zvýšena psychomotorika, ale nižší kvalita myšlení, rychlé navazování často i nevhodných kontaktů, ...

Deprese

Monoaminová teorie deprese

- deprese je spojena se sníženým množstvím noradrenalinu, serotoninu i dopaminu v synapsích neuronů v CNS

- hloubka deprese koreluje s up-regulací postsynaptických, zvláště β -adrenergních a 5-HT_2 serotoninergních receptorů

=> antidepressiva různými mechanismy zvyšují množství biogenních aminů v synaptické štěrbině a postupně snižují počet a citlivost receptorů (down-regulace)

=> nástup účinku opožděn (dny, týdny)

Antidepressiva

Mechanismus účinku:

- Blokáda vychytávání serotoninu – antidepressivní působení
- Blokáda vychytávání noradrenalinu – antidepressivní efekt, tremor, poruchy erekce a ejakulace, tachykardie
- Blokáda vychytávání dopaminu – aktivace psychomotoriky, zhoršení psychotických projevů
- Blok serotoninových S2 receptorů – antidepressivní a anxiolytické účinky, poruchy ejakulace
- Blok muskarinových receptorů – poruchy akomodace, suchost sliznic, obstipace, retence moči, poruchy paměti
- Blok α 1-adrenergních receptorů – posturální hypotenze
- Blok H1 histaminových receptorů – sedace, zvýšení hmotnosti, hypotense

Antidepresiva

Thymoleptika:

1. generace – Tricyklická antidepresiva
2. generace – Heterocyklicka – objevena později, účinnost 1. generace, ale méně NÚ
3. generace – SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
4. generace – SNRI (inh. zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), NaSSA (inh. re-uptake noradrenalinu, blok S2 rec.)

Thymoeretika:

Inhibitory MAO (monoaminooxidasy)

Tricyklická antidepresiva (antidepresiva I.generace)

Dnes léčiva 2. volby – více NÚ, nebezpečnější při předávkování (sebevražda)

Využití při léčbě neuropatické bolesti, např. traumatické poškození periferních nervů, nástup účinku za týden

MÚ: nepříliš selektivně inhibují reuptake serotoninu, noradrenalinu a dopaminu do presynaptického zakončení nervu → zvýšení koncentrace monoaminů v synapsi

- účinek podmíněn také down-regulací receptorů => nástup za 10-20 dní

- inhibuje cholinergní, adrenergní a histamin. rec. – NÚ

Tricyklická antidepresiva

NÚ: kardiotoxické – podmíněny inhibicí na adrenergních a cholinergních receptorech

- riziko arytmií, náhlé srdeční zástavy, hypertenze, posturální hypotenze (nekombinovat s antiarytmiky)

anticholinergní – sucho v ústech, zácpa, poruchy akomodace oka, retence moče (do 2 týdnů ustoupí)

antihistaminové – sedace, zvýšení tělesné hmotnosti

- potenciace účinku alkoholu – deprese dýchání

- přesmyk deprese do mánie

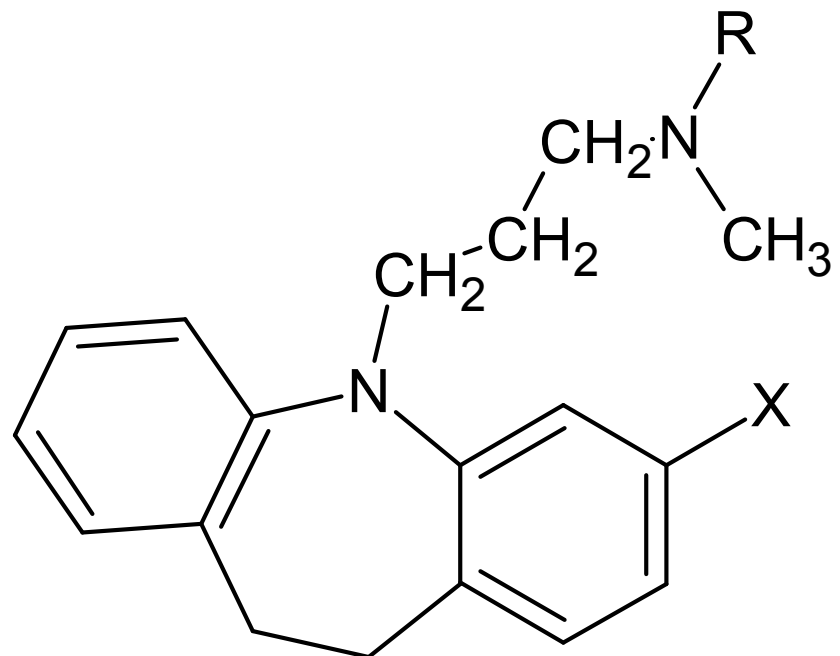
- nízký terapeutický index – sebevraždy

KI: I. tlumící CNS, glaukom, hypertrofie prostaty

Tricyklická antidepresiva

- Deriváty dibenz[b,f]azepinu a jejich analoga – tricyklický systém s vnějšími jádry benzenovými a prostředním kruhem sedmičlenným
- Objeveny ve 2. polovině 50. let při studiu fenothiazinových neuroleptik (rozšíření prostředního kruhu náhradou síry ethylenovým řetězcem)
- Kvalitativní změna účinku se vysvětluje větším prostorovým vychýlením benzenových jader
- Společným znakem (s výjimkou tricyklu) je postranní bazický řetězec obsahující 3 atomy uhlíku
- Účinné jsou i poněkud odlišné tetracyklické struktury

Tricyklická antidepresiva



Imipramin ($R = -\text{CH}_3$, $X = \text{H}$)

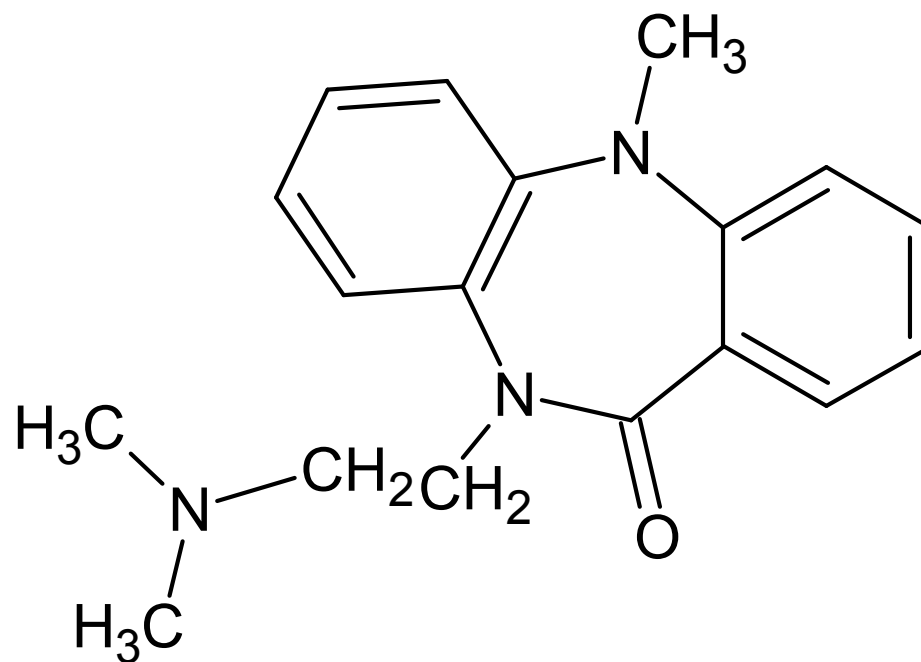
Desipramin ($R = \text{H}$, $X = \text{H}$)

Klomipramin ($R = -\text{CH}_3$, $X = \text{Cl}$)

Tricyklická antidepresiva

Náhradou methylové skupiny v poloze 10 atomem dusíku byla od dibenzazepinů odvozena thymoleptika dibenzo[b,e]diazepinové řady

Nejvýznamnější zástupce je dibenzepin

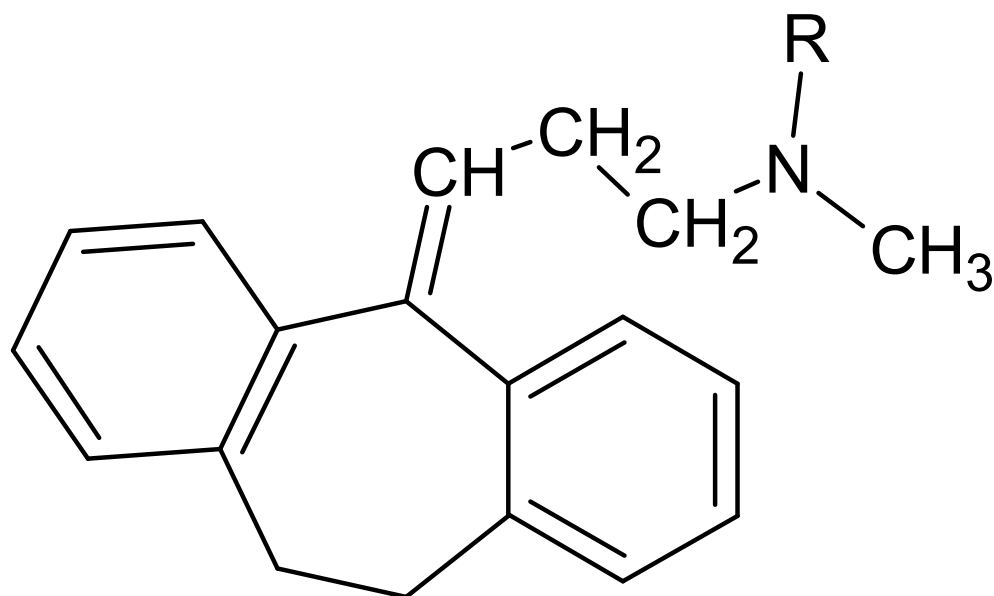


Tricyklická antidepresiva

Thymoleptika dibenzo[a,d]cykloheptadienové řady

- vynechání atomu dusíku v prostředním kruhu
- postranní řetězec připojen dvojnou vazbou

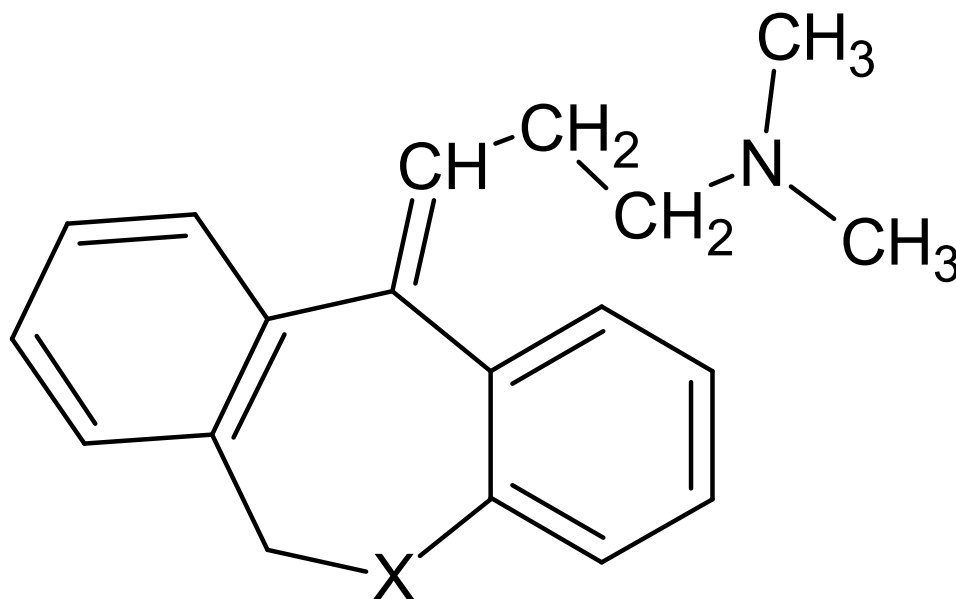
Amitryptilin (R= CH₃), Nortryptilin (R= H)



Tricyklická antidepresiva

Thymoleptika dibenzothiepinové a dibenzoxepinové řady vznikly izosterní záměnou methylové skupiny v poloze 11 atomem síry, případně kyslíku

Dosulepin (X= S), Doxepin (X= O)

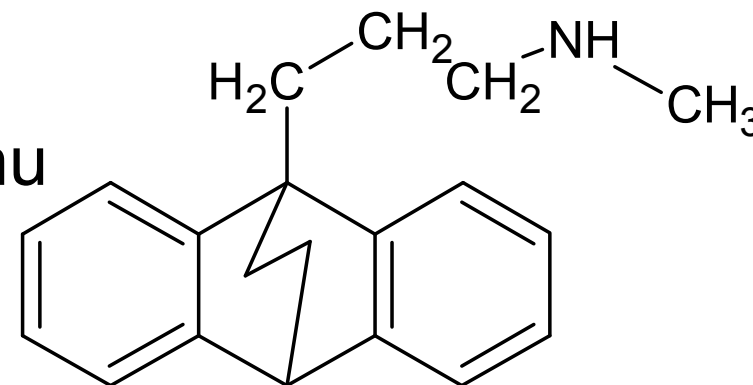


Thymoleptika 2. generace

- Tetracyklické:

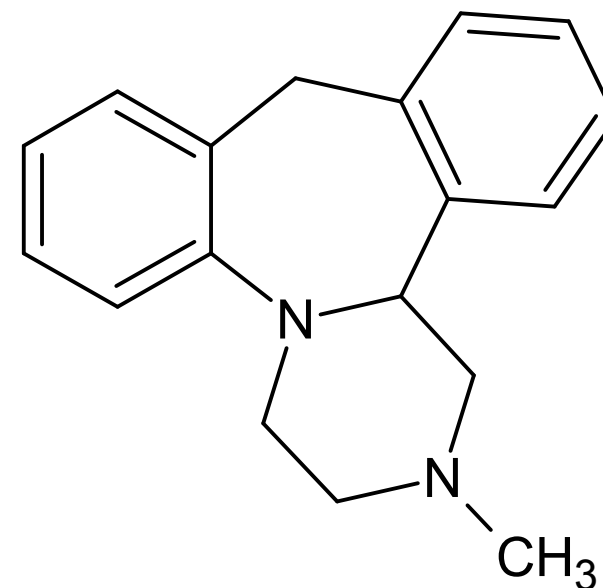
maprotilin – inhibuje zpětné vychytávání především noradrenalinu

- mírné účinky anticholinergní,
výrazné antihistaminové (sedativní)



mianserin – na vychytávání monoaminů ze synapsí působí minimálně, je selektivním antagonistou

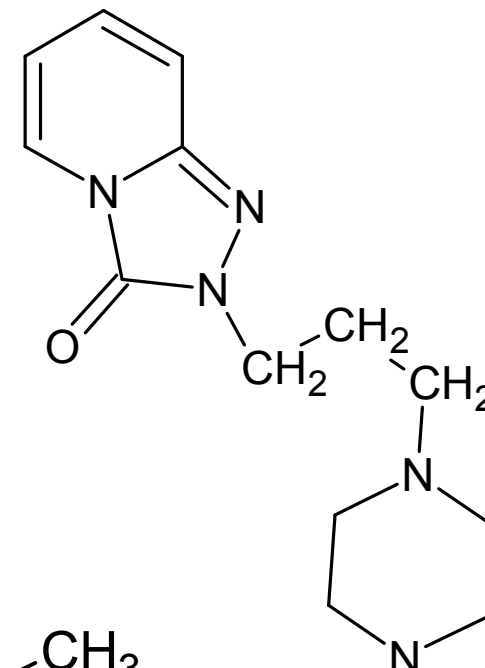
α_2 -adrenergních autoreceptorů, které plní inhibiční úlohu pro uvolňování noradrenalinu



Thymoleptika 2. generace

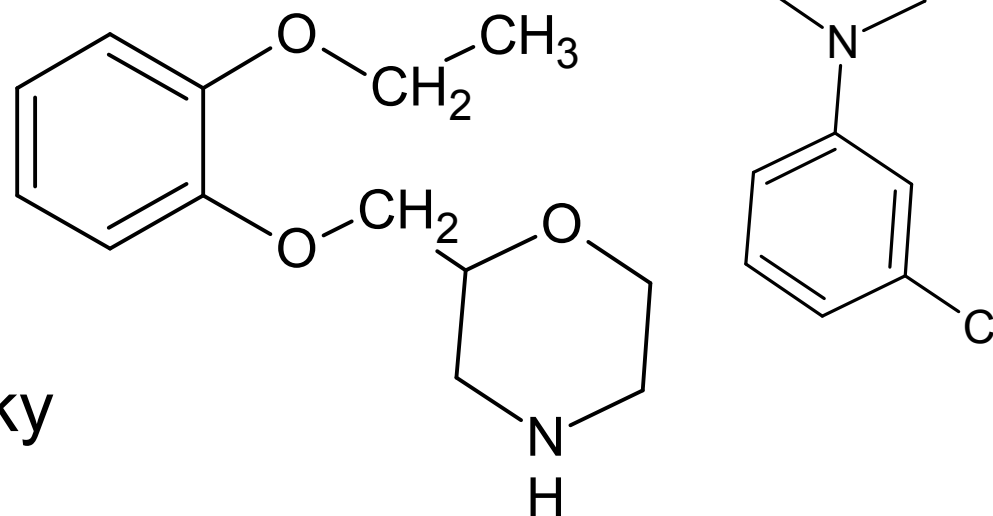
- Bicyklické:

trazodon – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a zároveň antagonist 5-HT₂, α₁ a H₁ receptorů (i jako hypnosedativum)



viloxazin – inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu

- nepůsobí sedativně
- nemá anticholinergní účinky



SSRI

(thymoleptika 3.generace)

- = Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
- Účinnost SSRI a TCA je srovnatelná v léčbě lehké a středně těžké deprese, pouze u těžké TCA účinnější
- SSRI dnes nejběžnější antidepressiva
- Výhody: - dobrá snášenlivost (méně NÚ)
 - bezpečnost při předávkování (suicidum)
 - jednodušší dávkování
 - široké indikační spektrum
 - nepotencují účinek alkoholu
- Nevýhody: - vyšší cena, vyšší NÚ na sexuální funkce
- Účinnost jednotlivých SSRI se zásadně neliší, ale interindividuální rozdíly → při neúspěchu nebo netoleranci možné převedení na jiné

SSRI

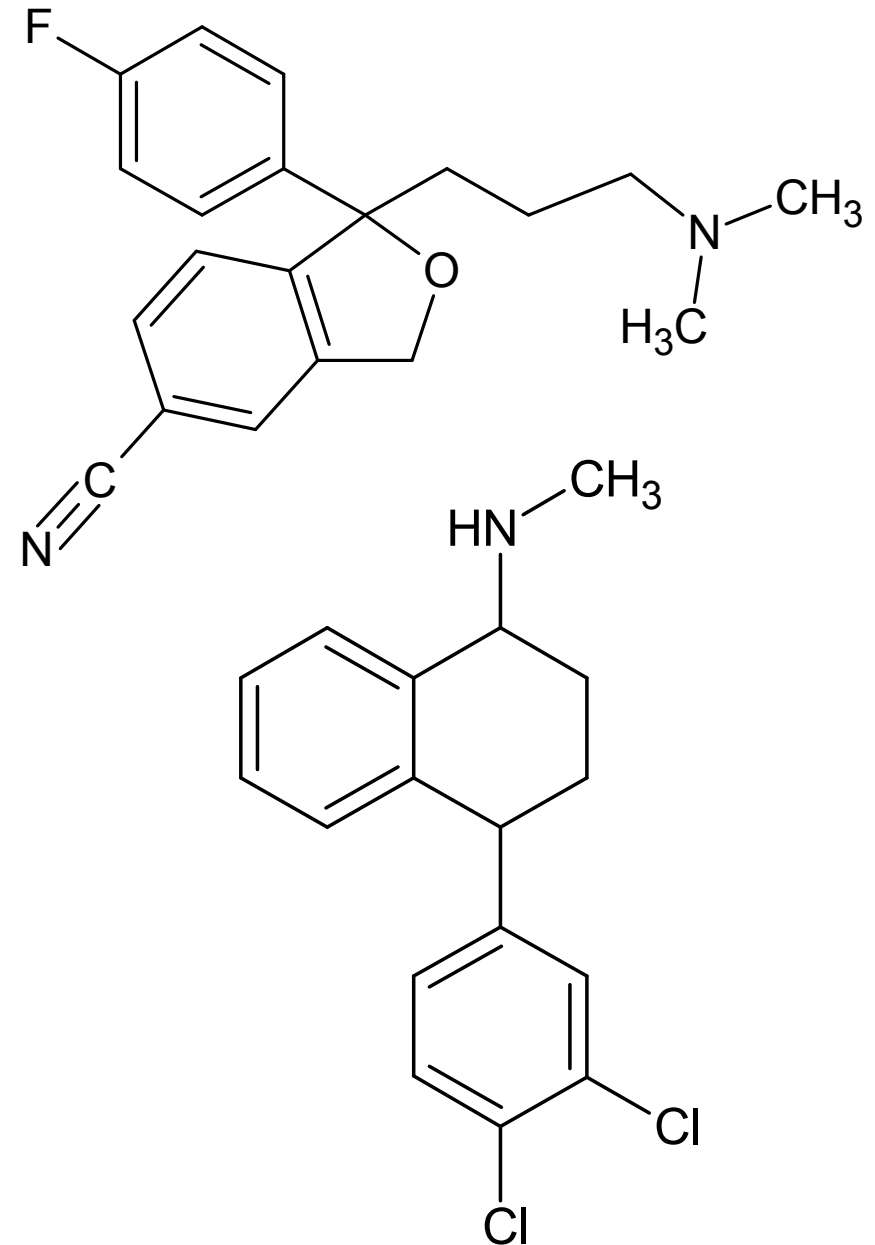
- **Indikace:** depresivní porucha, obsedantně-kompulzivní poruchy, panická porucha, sociální fobie, poruchy příjmu potravy, posttraumatický stres, léčba závislosti (anti-craving)
- **NÚ:** způsobeny zvýšenou nabídkou serotoninu a stimulací 5-HT receptorů jak v mozku, tak v GITu
 - serotonergní - dočasné, většinou zmizí do 2-3 dnů
 - nevolnost, zvracení, průjem
 - serotoninový syndrom – po nadměrném vzestupu hladiny serotoninu, do 24h po předávkování či interakci
 - zmatenost, agitovanost, průjem, pocení, tremor, křeče; kóma a smrt výjimečně – při kombinaci s IMAO
 - afektivní tenze – insomnie, menší chuť k jídlu, tremor
 - sexuální dysfunkce – u 8-34% pacientů, oddálení či ztráta orgasmu či ejakulace, někdy libida
 - přesmyk do mánie, anticholinergní NÚ (méně než po TCA)
 - syndrom z náhlého vysazení

SSRI

- Chemicky nesourodá skupina léků

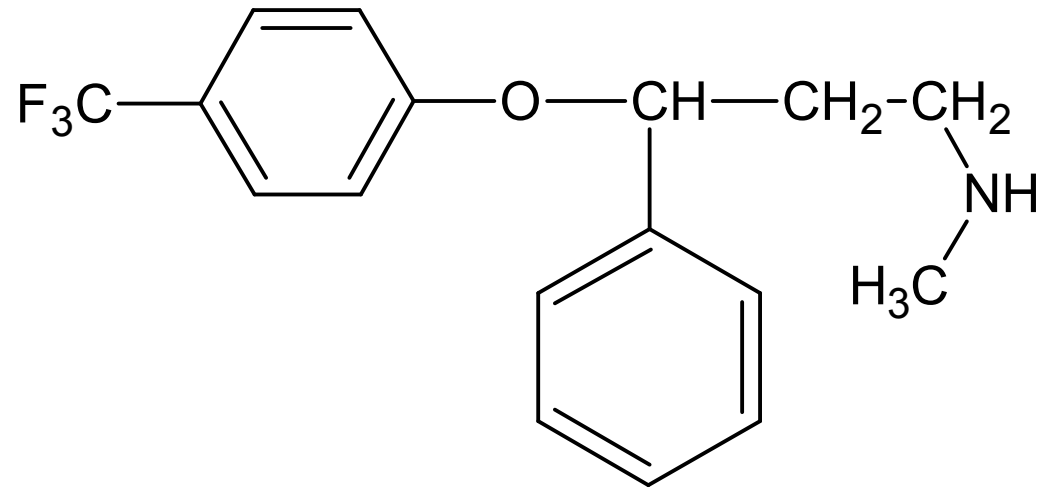
Citalopram –
nejselektivnější, min. NÚ
(dnes i čistý enantiomer –
Escitalopram)

Sertralin – neovlivňuje
psychomotoriku, časté
sexuální NÚ

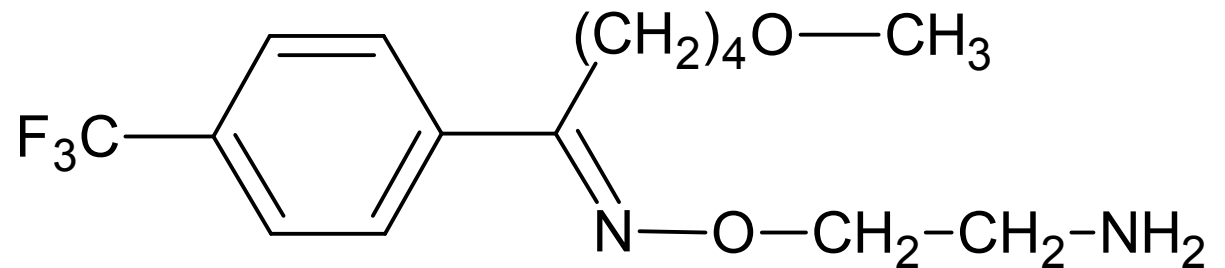


SSRI

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

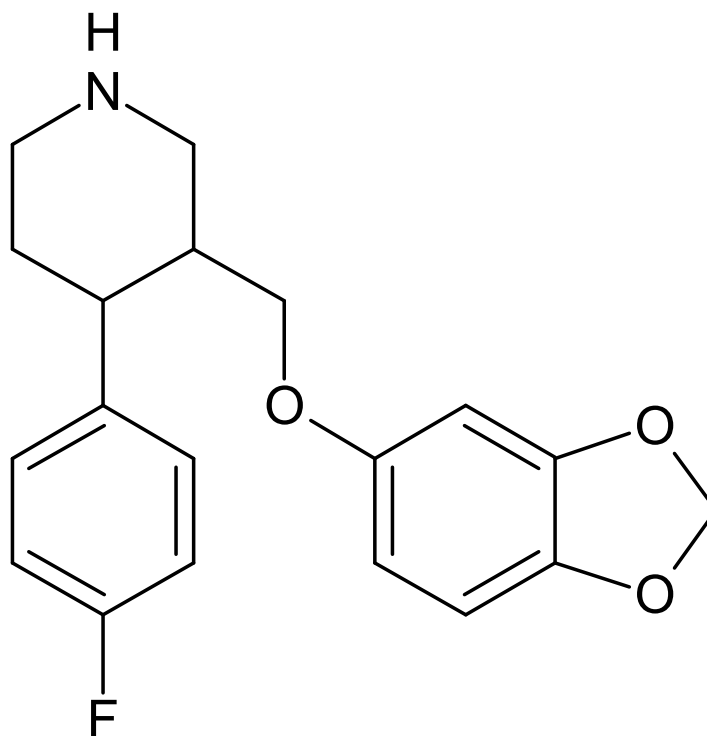


Fluvoxamin – tlumivé účinky, podání na noc, vhodný pro neklidné nemocné, potlačení sebevražedných tendencí



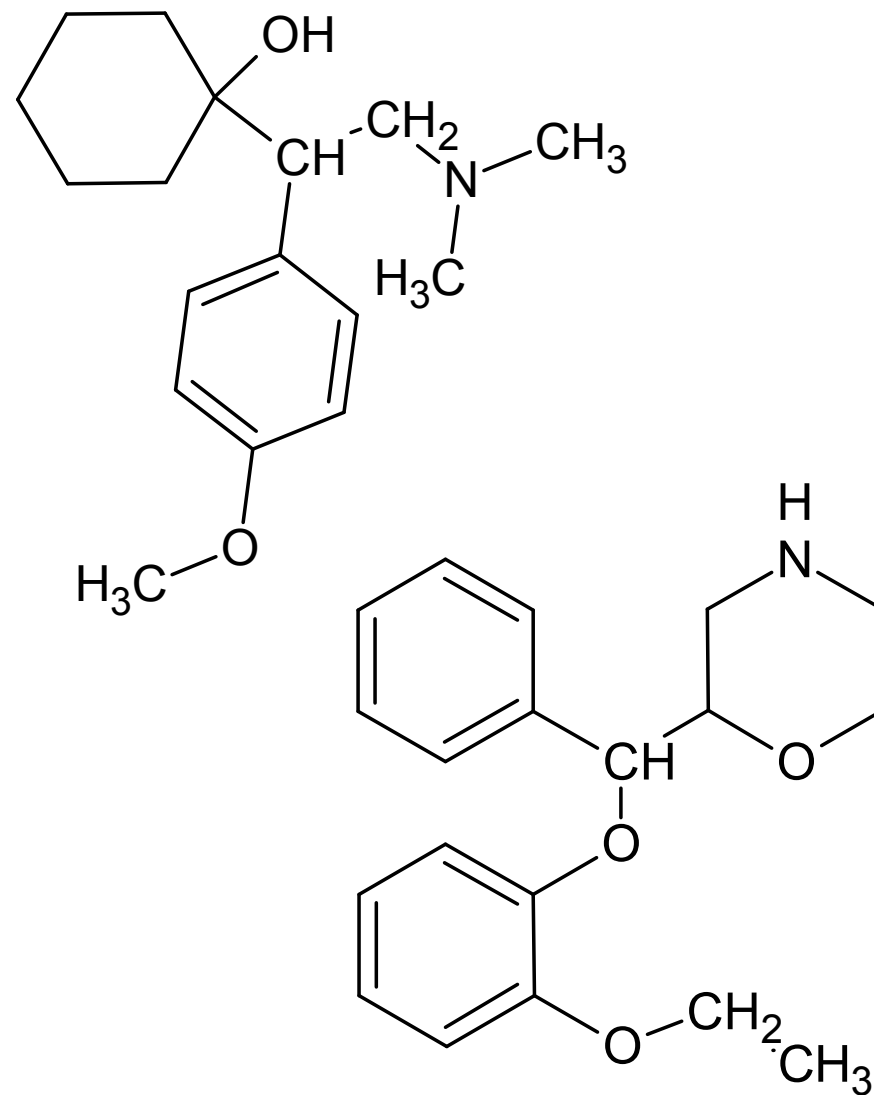
SSRI

Paroxetin – méně selektivní, vyšší riziko NÚ, nejvyšší anxiolytický efekt ze všech SSRI



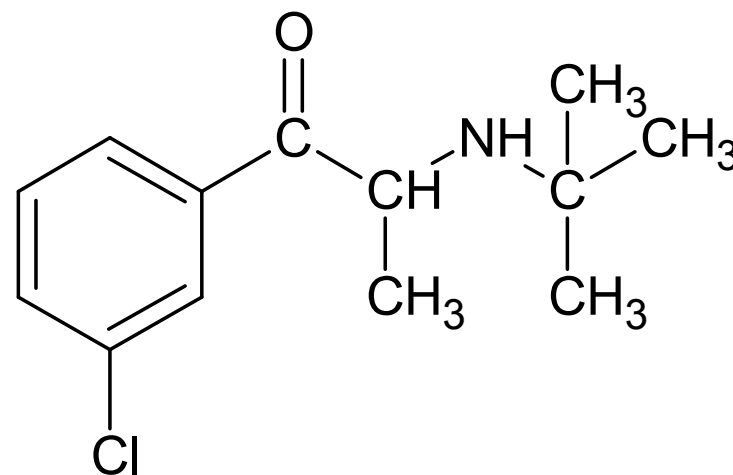
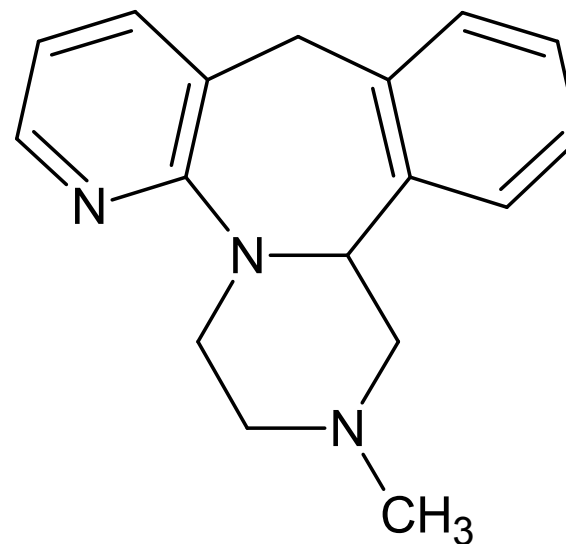
Thymoleptika 4. generace

- Moderní látky
- Rychlejší nástup účinku
- **SNRI** (inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu) – **venlafaxin**
– méně NÚ, účinek u části rezistentních depresí
- milnacipran
- **NRI** (inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu) – **reboxetin**



Thymoleptika 4. generace

- **NaSSA** (re-uptake noradrenalinu a blok S2 rec.) – **mirtazapin** – dobré sedativní účinky
- **NDRI** (inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu) – **bupropion** – vhodné u abstinenčního syndromu osob závislých na nikotinu a jiných dopaminergně působících drogách



Inhibitory MAO (Thymoeretika)

- MAO = monoaminoxidasa – enzymový systém, který odbourává biogenní aminy => jeho blokáda vede ke zvýšení hladiny mediátorů v CNS (hl. noradrenalinu a serotoninu)
- Nejdříve to byly **ireverzibilní** a **neselektivní** inhibitory obou známých izoenzymů MAO-A a MAO-B (fenelzin, tranylcypromin, iproniazid, isokarboxazid) – více NÚ než tricyklická antidepresiva
- Pro terapii deprese výhodnější **selektivní reverzibilní** inhibitory **MAO-A** (odbourává převážně endogenní aminy NA, serotonin) – moklobemid, toloxaton, amiflamin

Inhibitory MAO

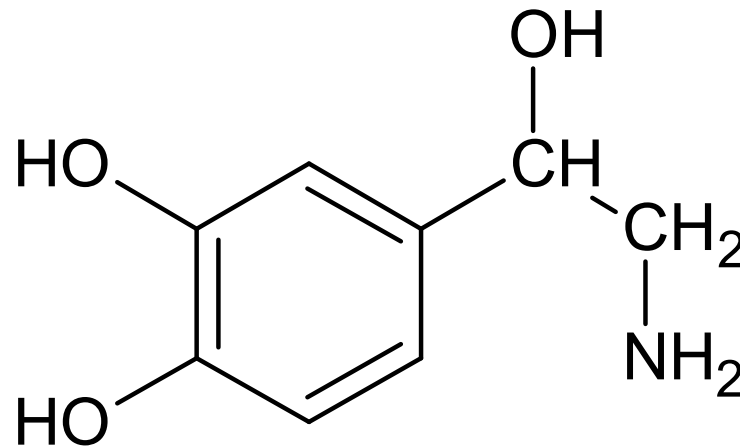
NÚ a IT: NÚ plynou z inhibice monooxidázového systému, ke kterému dochází nejen v CNS, tzn. zvyšuje se koncentrace aminů i v jiných orgánech

- KI veškerých sympatomimeticky působících látek (i tricyklická antidepresiva a ostatní thymoleptika)
- důležitý exogenně přijímaný tyramin (aromatické sýry, kvasnice, pivo, červené víno, banány, ...) – při inhibici MAO – převážně neselektivními inhibitory (více odbouráván MAO-B) se zvyšuje jeho biologická dostupnost → sympatomimetické účinky → vzniká:
 - hypertenzní krize (intrakraniální krvácení, arytmie,...)
 - posturální hypotenze
 - agitovanost, nespavost, tremor, pocení, úbytek hmotnosti

Inhibitory MAO

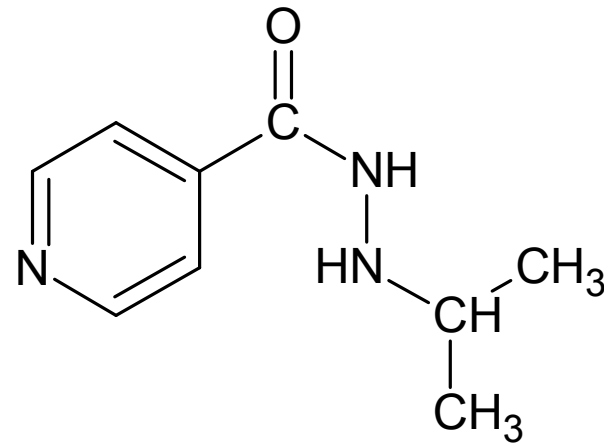
- Strukturou odvozené od katecholaminů
- Většinou obměna prim. aminoskupiny za hydrazid, hydrazin či jiná obměna struktury

noradrenalin

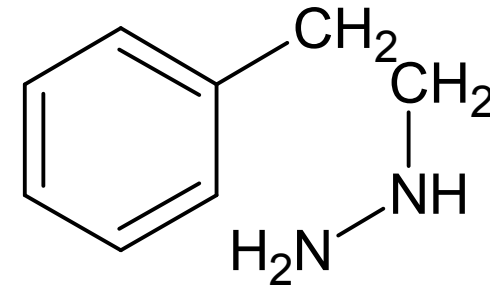


Inhibitory MAO

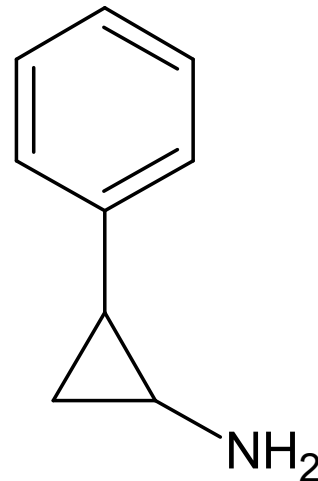
- Neselektivní:
iproniazid



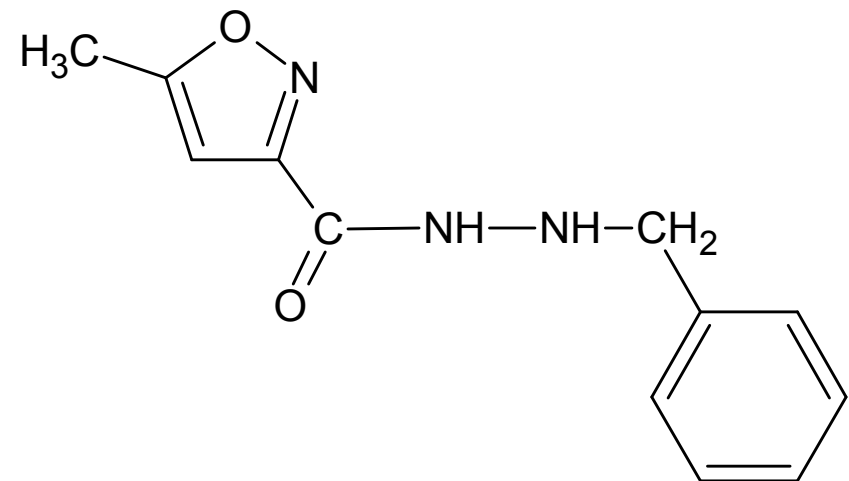
fenzelzin



tranylcypromin

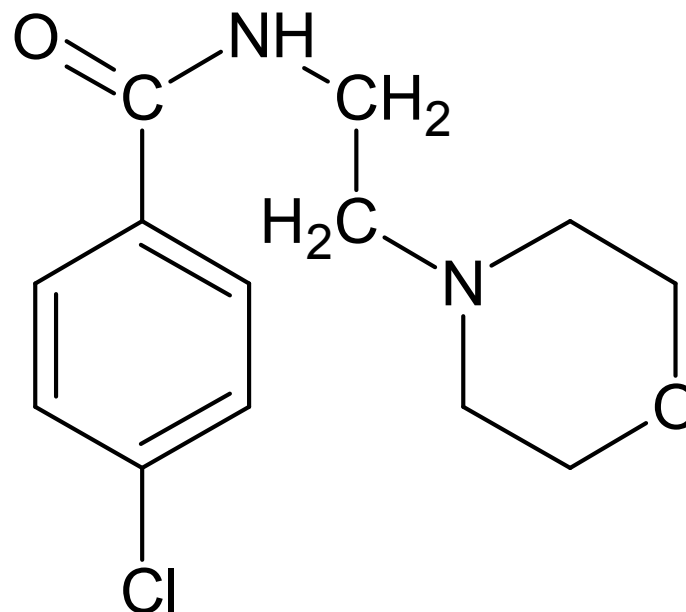


isokarboxazid



Inhibitory MAO

- Selektivní:
moklobemid (poněkud odlišná struktura)



Léčba antidepresivy

Akutní léčebná perioda:

- 6-8 týdnů – potlačení symptomů + dosažení remise
- Kombinace farmakoterapie a psychoterapie
- Výběr: Léky 1. volby v primární péči jsou SSRI
- Edukace pacienta: princip a délka léčby, možné NÚ a jejich přechodnost (ovlivnění sex. funkcí – počkáme dosažení remise)
- Postupné zvyšování dávky – léčba se zahajuje poloviční dávkou, než je obvyklá
- Překlenovací symptomatická léčba – anxiolytický účinek se projeví až po 2-3 týdenní léčbě, proto vhodné benzodiazepiny na úvod jako anxiolytika
- Při nespavosti – hypnotika, postupně vysazovat
- Změna antidepresiva při neúspěchu – po 4 týdnech

Léčba antidepresivy

Pokračovací léčba:

- 3 měsíce
- Zabránění relapsu
- Dávka stejná jako v akutní fázi
- Nutné věnovat pozornost NÚ a spolupráce s pacientem – jinak vysadí (poučení o sexuálních NÚ, váhový přírůstek)

Ukončení léčby:

- Pacienti s 1 epizodou, u ostatních profylaktická léčba – 2 epizody – 2 roky, 3 a více epizod 5 let, někdy doživotně
- Syndrom z vysazení – snižovat dávky postupně o 25% týdně (neplatí pro fluoxetin, venlafaxin – dlouhý biologický poločas)

Fytofarmaka

- Třezalka tečkovaná
 - slabé antidepresivum
 - inhibuje reuptake noradrenalinu a serotoninu
 - podávat 3x denně
 - u těžké deprese není účinek vyšší než při podávání placebo
 - nekombinovat s SSRI – sčítání NÚ
 - možné lékové interakce: inhibice cytochromu P450

Thymoprofylaktika

= antimanikum, stabilizátor nálady

- Léčba a profylaxe mánie či bipolární poruchy

Lithium (Li_2CO_3)

- MÚ: není zcela jasný

- vstupuje do buněk kanály pro Na, není však vyčerpáváno Na-K- ATPásou – kumulace v buňce, následné snížení transdukce signálu, vliv na přenos informace 2. posly (cAMP, IP_3)

- Vstřebává se pomalu, ale úplně

- Nemetabolizuje se, vylučování močí

Thymoprolaktika

Lithium

- Zpoždění léčebného účinku 1-2 týdny
- Pro praxi nezbytné monitorování plazmatických hladin (0,6 – 1,2 mmol/l, nad 1,5 mmol/l zvýšené riziko toxicity)
- NÚ: - tremor, polyurie, srdeční arytmie, křeče, zmatenost, eufunkční struma
- letální koncentrace: 3-5 mmol/l
- Zvýšení plazmatických hladin – interakce s NSA, diuretiky