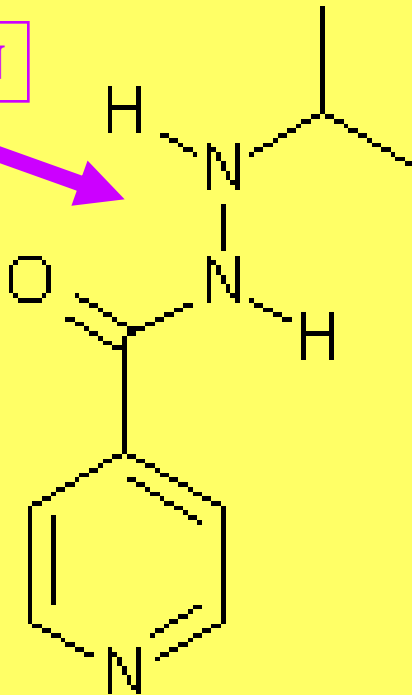


Фармакологија антидепресива

проф. др Слободан Јанковић

Историјат антидепресива

HIDRAZIN

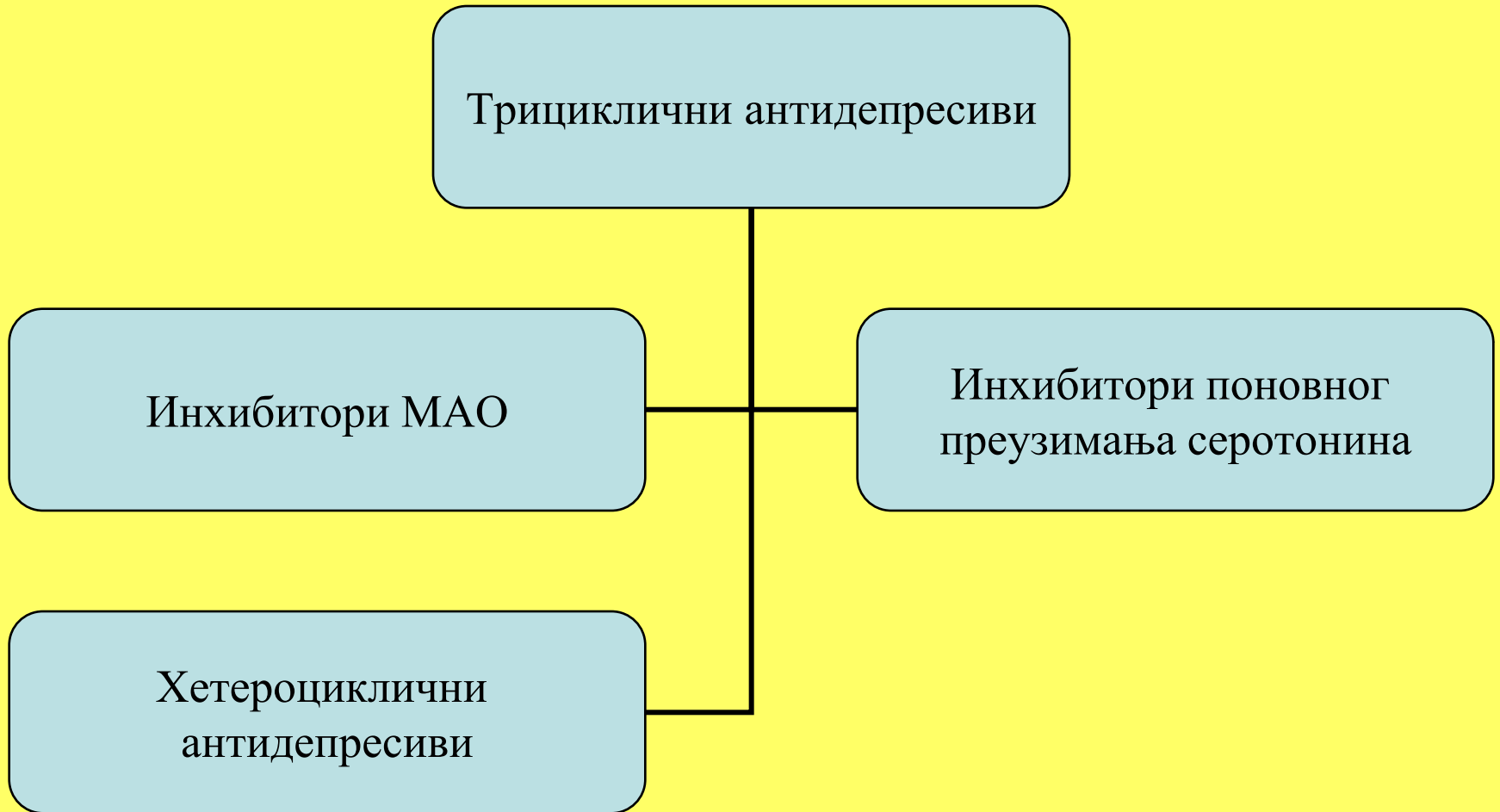


- Током 1951. године синтетисани су изониазид и његов изопропил дериват ипрониазид, као лекови за туберкулозу. Примећено је да се расположење болесника који су примали ипрониазид јако поправило, и да су постали хиперактивни...
- ...”Само крештите, госпођо!”, рече Менер Пеперкорн, “Тај оштри писак је пун живота и долази из најдубље – Пијте, окрепите поново срце-”
– “Чаробни брег”, Томас Ман

Историјат антидепресива

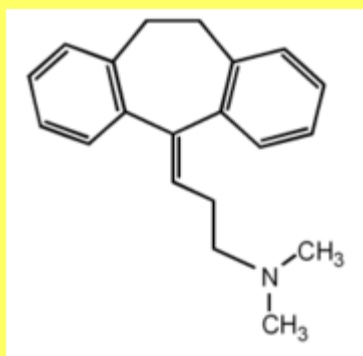
- Због хепатотоксичности, одустало се од даље употребе ипрониазида у лечењу туберкулозе
- међутим, средином педесетих година Клине и Крејн су открили да ипрониазид има антидепресивни ефекат код особа са великим депресивним поремећајем
- Ипрониазид, инхибитор МАО, је био први антидепресив који се клинички користио

Подела антидепресива

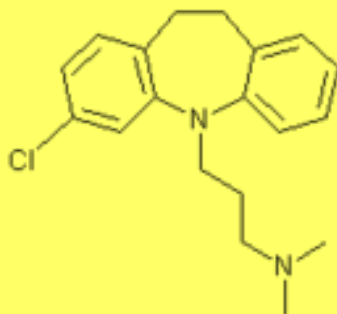


Структура трициклических антидепрессива

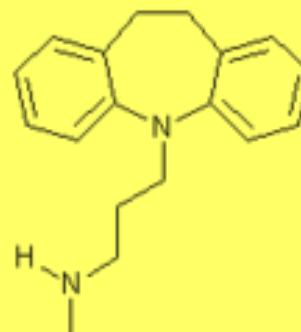
Амитриптилин



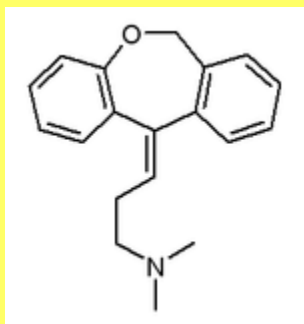
Кломипрамин



Десипрамин

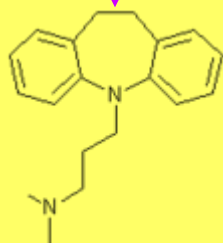


Доксепин

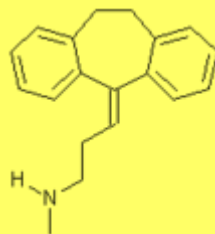


Терцијерни амини

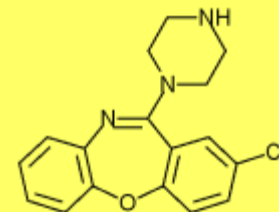
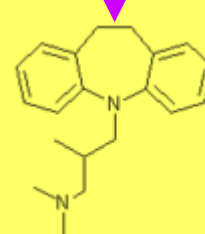
Имипрамин



Нортиптилин



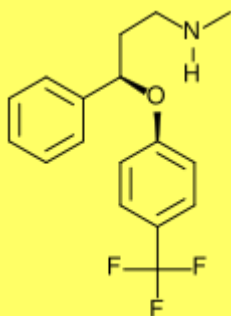
Тримипрамин



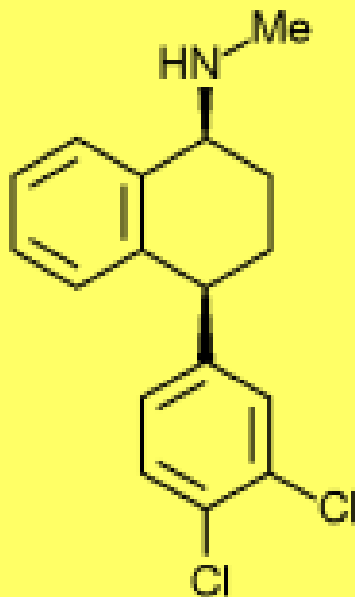
А
м
о
к
с
а
п
и
н

Блокатори поновног преузимања серотонина

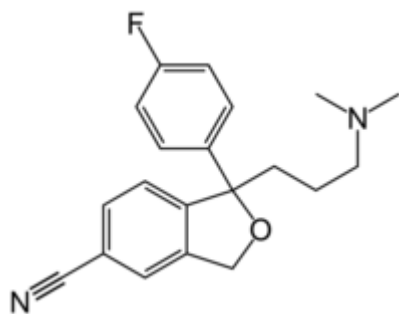
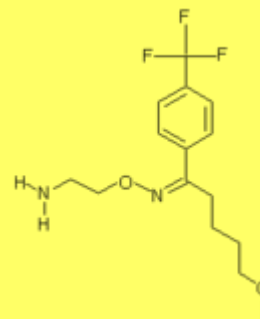
Флуоксетин



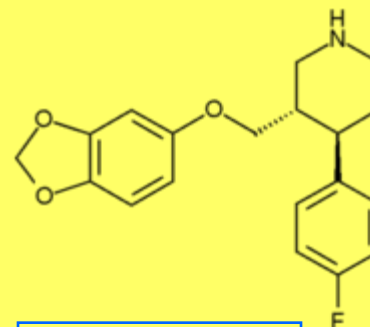
СЕРТРАЛИН



Флувоксамин



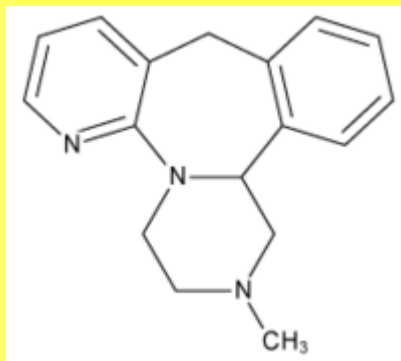
Циталопрам



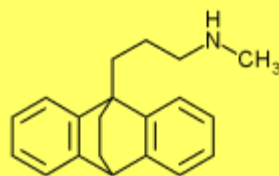
Пароксетин

Хетероциклически антидепресиви

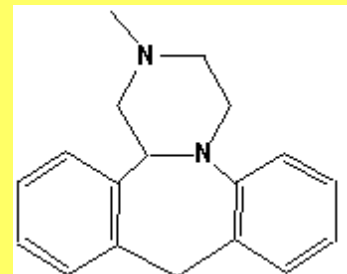
Миртазапин



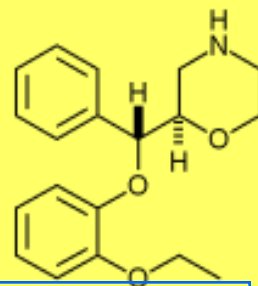
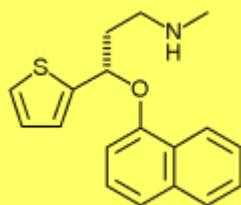
Мапротилин



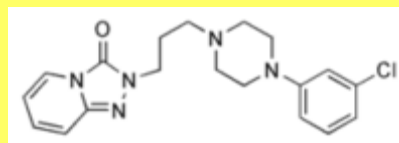
Миансерин



Дулоксетин

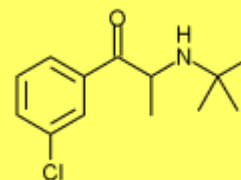


Ребоксетин

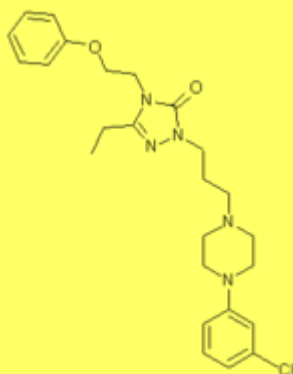


Тразодон

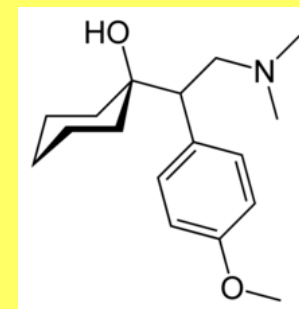
Бупропион



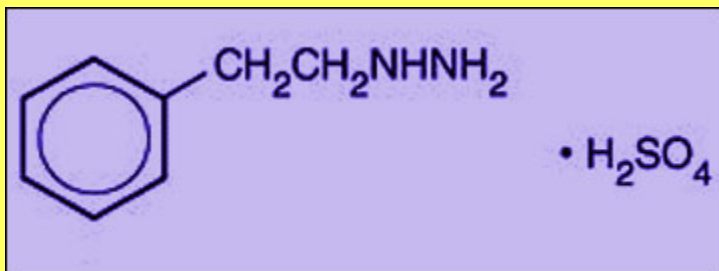
Нефазодон



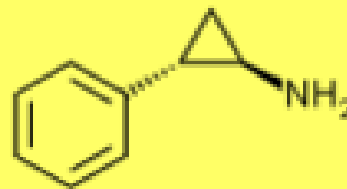
Венлафаксин



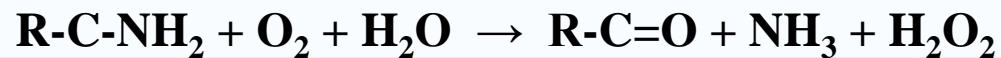
Инхибитори МАО



Фенелзин



Транилципромин



Веза између структуре и активности

- Трициклични антидепресиви са секундарним аминима у бочном ланцу, Н-деметиљирани (НОР) метаболити трициклика са терцијерним амином и ребоксетин селективно инхибирају преузимање норадреналина
- Механизам дејства блокатора преузимања норадреналина:
 - прво активација, затим десензитизација пресинаптичких алфа рецептора
 - нисходна регулација постсинаптичких бета-рецептора
 - прво блокада постсинаптичких алфа-рецептора, потом они постају више осетљиви на дејство агонисте

Механизам дејства блокатора преузимања серотонина

- стимулација 5-ХТ₃ (мучнина и повраћање, одложен оргазам) и 5-ХТ_{2ц} (агитација) постсинаптичких рецептора
- прво активација, потом десензитизација пресинаптичких 5-ХТ_{1д} рецептора
- нисходна регулација постсинаптичких 5-ХТ_{1А} рецептора

МАО инхибитори

- МАО се налази у мембрани митохондрија
- налази се у нервним завршцима, јетри, слузокожи црева, тромбоцитима и другде
- у централном нервном систему МАО-А се налази предоминантно у норадренергичким неуронима, а МАО-Б у серотонергичким и хистаминергичким неуронима

Апсорпција антидепресива

- сви се **одлично апсорбују** после оралне примене, осим нефазодона, чија је биоискористљивост само 20%
- Интравенски се примењује кломипрамин, а интрамускуларно амитриптилин.
Парентерална примена се изузетно користи код пацијената са тешком депресијом , анорексичних, који одбијају да гутају лекове

Дистрибуција антидепресива

- сви су липофилни, и у високом проценту се везују за протеине плазме
- имају веома велики волумен дистрибуције (и до 50 л/кг)
- хидрокси-метаболити трицикличних антидепресива се накупљају у миокарду, где делују токсично на ћелије
- само код неколико антидепресива постоји јасна корелација између концентрације у крви и терапијског ефекта (амитриптилин, имипрамин, десипрамин, нортриптилин)

Метаболизам антидепресива

- сви антидепресиви осим МАО инхибитора се метаболишу у јетри под дејством цитохром оксидазе, а затим се метаболити коњугују са глукуронском киселином
- Н-деметилисани метаболити (нор) и хидрокси метаболити су фармаколошки активни
- **сертралин** се издваја по томе што његов Н-деметилирани метаболит норсертралин није значајно фармаколошки активан; то олакшава клиничку примену лека и даје му предност над другим антидепресивима

Цитохром оксидаза

- вечина трициклика се оксидише на ЦИП1А2
- циталопрам, имипрамин и метаболити тразодона и нефазодона се оксидишу на ЦИП2С19
- дулоксетин, миртазапин, сертралин, пароксетин, тразодон и неки трициклици се оксидишу на ЦИП2Д6
- нефазодон, трициклици и многи сел. блокатори преузимања серотонина се оксидишу на ЦИП3А3/4

Метаболизам антидепресива

- време полу-елиминације већине антидепресива је дуго (неколико дана), што омогућава примену у једној дневној дози
- изузетак су тразодон, нефазодон и венлафаксин, чије време полу-елиминације је свега 3-6 часова
- антидепресиве деца метаболишу брже, а старе особе (више од 65 година) спорије од средовечних одраслих

Метаболизам антидепресива

- Инхибитори МАО се метаболишу ацетилацијом, посебно они са хидразином у себи
- око 50% популације Европе чине спори ацетилатори

Интеракције антидепресива на цитохром оксидази

- дулоксетин инхибира метаболизам лекова као што је десипрамин, које оксидише ЦИП2Д6; његов метаболизам инхибирају неки блокатори преузимања серотонина, као што је пароксетин
- флувоксамин повећава концентрацију бензодиазепина, клозапина, теофилина и варфарина
- флуоксетин повећава концентрацију у крви бензодиазепина, клозапина и варфарина
- пароксетин повећава ниво клозапина, теофилина и варфарина
- флуоксетин такође потенцира дејство трициклика и неке антиаритмике групе 1ц.
- блокатори преузимања серотонина могу да потенцирају дејство лекова који се метаболишу преко ЦИП1А2 (бета-блокатори, кофеин, неки антипсихотици и трициклици). ЦИП2С9 (карбамазепин), ЦИП2С19 (барбитурати, имипрамин, пропранолол, фенитоин), ЦИП2Д6 (бета блокатори, неки антипсихотици и антидепресиви), ЦИП3А3/4 (бензодиазепини, карбамазепин, многи антидепресиви, неки антибиотици).
- **СЕРТРАЛИН, ВЕНЛАФАКСИН И ЦИТАЛОПРАМ** знатно ређе изазивају овакве интеракције

Толеранција

- толеранција се развија на мучнину која се јавља код сертралина и других блокатора преузимања серотонина
- известан степен толеранције се јавља и на аутономне ефекте трицикличних антидепресива
- толеранција на жељени ефекат се јавља највише код блокатора преузимања серотонина, и може се превазићи:
 - повећањем дозе, или
 - привременим додавањем литијума, или
 - променом антидепресива

Физичка зависност

- физичка зависност се понекад јавља код трициклика: после наглог престанка примене јављају се слабост, дрхтавица, секреција из носа, болови у мишићима и поремећај сна
- од блокатора преузимања серотонина, само је за пароксетин и венлафаксин показано постојање физичке зависности: после наглог престанка примене јављају се гастроинтестиналне тегобе, парестезије и иритабилност
- нагли прекид узимања МАО инхибитора се јавља после латенције од 1-3 дана: мучнина, повраћање, слабост, ноћне море, агитација, психозе, конвулзије

Ризик од рецидива депресије и маничних реакција

- понекад нагли прекид примене антидепресива изазива маничне или агитиране реакције
- неколико месеци после нагле примене антидепресива пацијент је под повећаним ризиком од рецидива депресивне епизоде
- златно правило: примену антидепресива прекидати постепено, кроз неколико недеља

Нежељена дејства трицикличних антидепресива

- антимускарински ефекти (сува уста, метални укус, опстипација, тахикардија, парализа акомодације, ретенција урина)
- накупљају се у миокарду, где блокирају канале за натријум, па могу изазвати аритмије; не користити их после инфаркта миокарда, код успореног спровођења у срцу или када пацијент прима антипсихотике са кардиодепресивним дејством (нпр. тиоридазин) – у таквим ситуацијама користити сертралин или друге блокаторе преузимања серотонина
- постурална хипотензија, због блокаде алфа1 рецептора
- слабост и замор, код терцијерних амина, због централног антихистаминског ефекта
- конфузија, делиријум, конвулзије
- ексцесивно знојење
- пораст телесне тежине
- прелазак у манично стање

Нежељена дејства блокатора преузимања серотонина

- гастроинтестиналне тегобе: мучнина, повраћање
- одложени оргазам код жена, инхибиција ејакулације код мушкараца
- не доводе до пораста тежине!
- флуоксетин изазива агитацију
- изазивају хипонатремију, због претеране секреције АДХ
- прелазак у манично стање (ређе него код трициклика)

Нежељена дејства хетероцикличних антидепресива

- бупропион у дозама већим од 450 мг изазива конвулзије; такође може деловати као стимуланс – агитација, анорексија, несаница
- миртазапин има централни антихистамински ефекат
- тразодон и нефазодон селују седативно
- тразодон изазива пријапизам код мушкараца
- нефазодон посебно често делује хепатотоксично

Нежељена дејства МАО инхибитора

- седација или ексцитација
- постурална хипотензија
- реакција на стари сир, димљену рибу и квасац — храну која садржи пуно тирамина

Антидепресиви и деца

- тератогеност није доказана; дојење се не препоручује
- деца су посебно осетљива на конвулзивно и кардиотоксично дејство антидепресива
- описано је више случајева напрасне смрти код преадолесцената који су узимали десипрамин
- за трициклике предност над плацебом није доказана
- од блокатора преузимања серотонина, ефикасност код деце је доказана само за сертралин и флуоксетин
- деца метаболишу антидепресиве брже од одраслих, па по килограму телесне тежине треба дати и двоструко већу дозу
- блокатори преузимања серотонина могу повећати ризик од суицида код преадолесцената

Антидепресиви и стари

- стари пацијенти много боље подносе блокаторе преузимања серотонина (нпр. сертралин) од трициклика, због антихолинергичких нежељених дејстава
- клиренс антидепресива је знатно мањи код старих

Серотонински синдром

- изазива га комбинација МАО инхибитора са блокаторима преузимања серотонина или било којим другим леком који потенцира активност серотонина (меперидин, пентазоцин, декстрометорфан, фенфлурамин, ретко и трициклици, л-триптофан, буспирон, суматриптан, дихидроерготамин, амфетамин, кокаин)
- Састоји се од: акатизије, миоклонуса, хиперрефлексије, знојења, ерекције, дрхтања, тремора. Потом настају конвулзије и кома.
- Углавном сам пролази по прекуду примене лекова
- да би се избегао серотонински синдром, не уводити инхибиторе МАО док не прође 5 недеља од прекида примене блокатора преузимања серотонина, и не уводити друге антидепресиве док не прође 2-3 недеље од престанка примене инхибитора МАО

Хипертензивна реакција после примене инхибитора МАО

- истовремена примена инхибитора МАО и индиректних симпатомиметика може изазвати хипертензивну кризу
- индиректни симпатомиметици су присутни у капима за нос и лековима против грипа који се продају без рецепта

Индикације за антидепресиве

- велики депресивни поремећај
- ноћно мокрење код деце и старих
- дулоксетин је ефикасан код уринарне стрес инконтиненције
- поремећај дефицит пажње/хиперактивност
- десипрамин и нортриптилин код поремећајима са тиковима
- анксиозни поремећаји (панични поремећај са агорафобијом, генерализовани анксиозни поремећај, социјална фобија, опсесивно-компулзивни поремећај)
 - код анксиозних поремећаја је кључно полако повећавање доза
- пост-трауматски стресни поремећај
- хронични бол, неуропатије, фибромиалгија, хронични умор, апнеа у сну, мигрена, иритабилни синдром црева

Избор антидепресива

- блокатори преузимања серотонина (сертралин) су први избор, посебно за пацијенте са органским болестима, старе и младе пацијенте, и пацијенте са ризиком од суицида
- МАО инхибитори се дају тек пошто није било ефекта са блокатором преузимања серотонина или хетероцикликом и са трицикличним антидепресивом
- од трициклика, нортриптилин и десипрамин имају мање антихолинергичких нежељених ефеката, па су погоднији за старе пацијенте

Трајање лечења антидепресивима

- депресивне епизоде теже да прођу спонтано за 6 – 12 месеци
- после престанка примене антидепресива ризик од рецидива болести је 50% у првих 6 месеци, 65-70% у првој години, и чак 85% у року од 3 године
- да би се минимизирао ризик од рецидива, антидепресиве треба давати најмање 6 месеци од јасног клиничког опоравка
- пацијенти са 3 или више тешких епизода депресије су кандидати за дуготрајну терапију
 - до сада је тестирана петогодишња терапија имипрамином
 - јако мало података има о ефектима примене нових антидепресива дуже од годину дана

Колико очекујемо од антидепресива?

“Антидепресив сигурно делује. Не изгледате више толико нерасположено, господине Смрт:”