Antidepressiva, Stimmungsstabilisatoren

2019

L. Köles

koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

semmelweis.hu/pharmacology

Antidepressiva (Thymoleptika)

Pharmaka für Behandlung der affektiven Störungen

- **Sie heben ein pathologisch gesenkte Grundstimmung**

van Gogh 1890

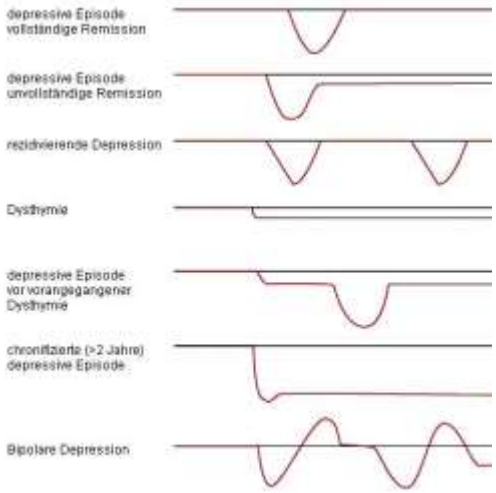
Depression – charakterisiert durch

- **Antriebshemmung, Denkhemmung**
- **Stimmungseinengung,**
- **innere Unruhe und**
- **Schlafstörungen.**

Häufige Symptome - das Gefühl der Minderwertigkeit, Hilf- und Hoffnungslosigkeit, Schuldgefühle, Müdigkeit, verringerte Konzentrations- und Entscheidungsfähigkeit, sinnloses Gedankenkreisen. Das Denken ist verlangsamt (Denkhemmung). Reizbarkeit, Ängstlichkeit. Eingeengtes Gefühlsleben, Libidoverlust.

Körperliche Symptomen - Appetitlosigkeit, Schlafstörungen, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme

Latente oder akute Suizidalität



- **Major Depression (Melancholia)**
- **Bipolare Störungen (psychosis maniaco-depressiva)**

  Typ I. – mit Manie

  Typ II – mit Hypomanie

Antidepressiva

Monoamin-Hypothese

Depressionen – verminderte noradrenerge und/oder serotoninerge Neurotransmission im ZNS

- **Antidepressiva müssen die monoaminerge Neurotransmission steigern**

(andere Hypothesen: Neurotrophine – BDNF)

Einteilung der Antidepressiva

- **Monoamin (Noradrenalin und/oder Serotonin) Wiederaufnahme Inhibitoren**
- **Monoaminooxidase (MAO) Inhibitoren**
- **α_2 Adrenozeptor Antagonisten**
- **Sonstige**

Monoamin Rückaufnahme Inhibitoren

1. Nicht selektive Monoamin (Noradrenalin und/oder Serotonin) Reuptake Inhibitoren (NSMRI)

- **Tricyclische Antidepressiva (TCA) und die pharmakologisch verwandte Substanzen**
  - **neben der Wiederaufnahme Hemmung, sie hemmen verschiedene Rezeptoren (H_1, α_1, M, 5-HT_2)**
    - ➢ **viele, zum Teil gefährliche Nebenwirkungen**

2. Selektive Monoamin Reuptake Inhibitoren

- **SSRI – selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren**
- **SNRI – selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren**
- **SSNRI – selektive Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitoren**
  - **Sie interagieren nicht (oder kaum) mit Neurotransmitterrezeptoren**
    - ➢ **weniger Nebenwirkungen**

Folgen der Monoamin (Noradrenalin und/ oder Serotonin) Aufnahme Hemmung

- **Stimmungsaufhellende Wirkung**
  - **Die antidepressivee Wirkung manifestiert sich langsam (etwa 2 Wochen), im Gegensatz zur sofort eintretenden Wiederaufnahme-Hemmung.**

- **Antidepressiva, die die Noradrenalin Wiederaufnahme stärker hemmen als Serotonin, wirken in der Regel auch antriebsteigernd**
- **Wiederaufnahme Inhibitoren die die Noradrenalin Wiederaufnahme nicht stark hemmen, können dagegen sedativ wirken (die Ursache ist aber die H_1-Blockade)**
- **Antidepressiva, die bevorzugt die Serotonin Wiederaufnahme hemmen, haben am meistens eine ausgeprägte anxiolytische Wirkungskomponent**

Nicht selektive Monoamin Reuptake Inhibitoren (NSMRI)
Weitere potenzielle Wirkungen

H_1 Rezeptor Blockade

- Sedierung
- Erniedrigung der Krampfschwelle, erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle

α_1 Rezeptor Blockade

- vegetative Nebenwirkungen (Blutdruckabfall, Ejakulationsstörung)

M Ach Rezeptor Blockade

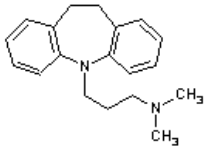
- vegetative Nebenwirkungen (Obstipation, Harnretention, Mundtrockenheit, Tachycardie, gestörte Akkomodation, usw.)

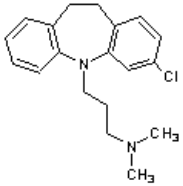
5-HT Rezeptor Blockade

- Gewichtszunahme

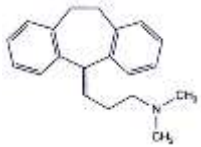
Tricyclische Antidepressiva

- **Dibenzoazepine**
  - **tertiäre Amine**
    - N,S **Imipramin**
    - N,S **Trimipramin**
    - S **Clomipramin (mit Chloride)**

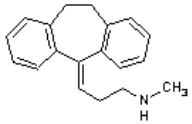




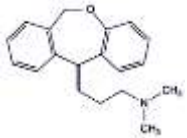
  - **sekundäre Amine**
    - N **Desipramin**
- **Dibenzocycloheptadiene**
  - **tertiäre Amine**
    - N,S **Amitriptylin**



  - **sekundäre Amine**
    - N **Nortriptylin**

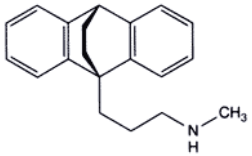


    - N **Protriptylin (Doppelbindung im mittleren Ring)**
- **Dibenzoxepin-Derivate**
  - **tertiäre Amine**
    - N,S **Doxepin**



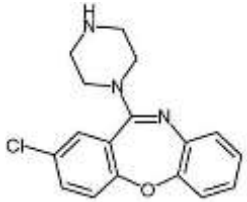
Mit TCA verwandte Antidepressiva

N **Maprotilin**



- **tetracyclisch, sekundär Amin**

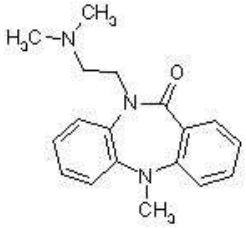
N **Amoxapin**



- **strukturell verwandt mit der Dibenzepin Antipsychotika**
- **gemischte antidepressive und antipsychotische Wirkungsmechanismus**
- **ein aktiver Metabolit wirkt antipsychotisch**

N **Dibenzepin**

- **tertiär amin, blokiert aber relativ selektiv die Noradrenalin Wiederafnahme**
- **wirkt stark antihistamin (sedierend), und auch antikolinerg**



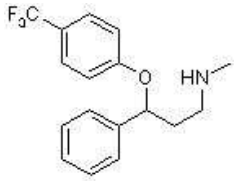
Pharmakokinetik der TCA

- hohe Lipophilie
- gute Resorption (Bioverfügbarkeit > 50%)
- hohes Verteilungsvolumen, Plasmaproteinbindung > 90%
- metabolisiserung im Leber
  - N-Demethylierung – aktive Metaboliten (e.g. Imipramin → Desipramin, Amitriptylin → Nortritpylin)
  - Oxidation, Hydroxylierung (C2-OH Metaboliten sind Cardiotoxisch)
  - Konjugation mit Glükuronsäure
  - Halbwertzeit ist am meistens > 12 Stunden
    - Nor-Metaboliten haben in der Regel eine längere Halbwertzeit
    - Protriptylin – 80 Stunden
  - Ein Amoxapin-Metabolit ist ein D_2 Antagonist (ähnlich zu Loxapin)

Nebenwirkungen der TCA

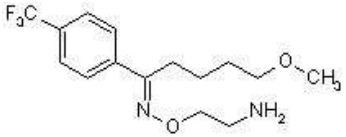
- die periphere vegetative Nebenwirkungen stehen im Vordergrund (in der Regel etwas stärker ausgeprägt bei der tertiären als bei der sekundären Amine)
  - Blockade von Muscarinrezeptoren
    - Mundtrockenheit, Akkomodationsstörung, Mydriasis (Galukomgefahr), Obstipation, Harnretention, Tachycardie
    - Delirium
  - Blockade von α_1 Rezetoren
    - orthostatische Hypotonie, Reflextachycardie
  - Chinidinartige (Na-Kanal blockierende) Wirkungen am Herzen
    - Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien
  - Blockade von H_1 Rezeptoren (besonders stark bei der tertiären Amine und Maprotilin)
    - Sedation, Schläfrigkeit
    - gesenkte Krampfschwelle (besonders Maprotilin)
  - Blockade von 5-HT_2 (und H_1) Rezeptoren
    - Gewichtszunahme
- Vergiftung (Suizidversuch)
  - lebensbedrohlich (Arrhythmien, epileptische Krämpfe, besonders die Kinder sind sehr gefährdet)

Selektive Monoamin Wiederaufnahme Inhibitoren – SSRI



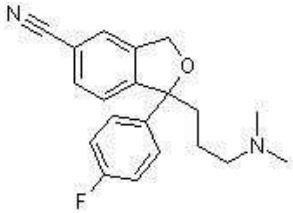
Fluoxetin

Fluvoxamin



Paroxetin

Sertralin



Citalopram

Escitalopram

- **(S)-Enantiomer of Citalopram**

- **Sie sind selektiv auf die Serotonin-Wiederaufnahme gegenüber Noradrenalin, und selektiv auf die Weideraufnahme-Hemmung gegenüber der Rezeptor-Blockaden**
- **Sie wirken nicht sedativ, haben aber eine anxiolytische Wirkungskomponent (mit 2 Wochen Latenzzeit)**
- **Sie sind nicht wirksamer als die TCA, sind aber viel weniger gefährlich (größere therepeutische Breite)**

Selektive Monoamin Wiederaufnahme Inhibitoren – SSRI

Nebenwirkungen

- durch erhöhte Serotonin
  - Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen (5-HT_3),
  - sexuelle Störungen (verzögerte Ejakulation in Männer, gestörte Orgasm in Frauen),
  - Agitiertheit (5-HT_{2C}),
  - Kopfschmerzen
- Na^+ und Ca^{2+} Kanal Blockade am Herzen ist möglich
- Sie wirken antriebssteigernd und können damit das Suizidrisiko zu Beginn der Therapie erhöhen (besonders bei Kinder?)
- Bei Intoxikation ein Serotoninsyndrom kann auftereten
  - Hyperthermie, Erbrechen, Verwirrtheit, psychomotorische Unruhe, Tremor, Myoklonus, epileptische Krämpfe, Koma
  - gefährliche Interaktionen z.B. mit MAO-I → Serotoninsyndrom

- Sie wirken aber nicht sedierend, verursachen keine (weniger)Gewichtszunahme, anticholinerge oder cardiovaskuläre Effekte, und nur selten Krampanfälle.

Selektive Monoamin Wiederaufnahme Inhibitoren – SSRI

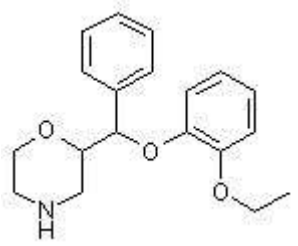
Pharmakokinetik

- Gute Resorption
- Metabolisierung im Leber
  - Halbwertzeit ist in der Regel 1-1,5 Tagen, nur bei Fluoxetin länger (2-4 Tagen)
  - Fluoxetin und Sertralin haben demethylierte (Nor-) aktive Metaboliten
  - Norfluoxetin wird sehr langsam eliminiert (Halbwertzeit – 7 Tagen)

Selektive Monoamin Wiederaufnahme Inhibitoren – SNRI

Reboxetin

- selektiv auf die Noradrenalin-Wiederaufnahme gegenüber Serotonin, und selektiv auf die Weideraufnahme-Hemmung gegenüber der Rezeptor-Blockaden
- hat keine vegetative Nebenwirkungen
- wirkt nicht sedativ, sondern stark antriebssteigernd (potenzielle Suizidgefahr zu Beginn der Therapie)



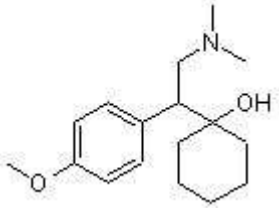
Atomoxetin

- verwendet bei hyperkinetischen Verhaltensstörungen in Kindheit und Jugend
- kurze Halbwertzeit (5 Stunden)

Selektive Monoamin Wiederaufnahme Inhibitoren – SSNRI

Venlafaxin, Desvenlafaxin

- selektiv auf die Weideraufnahme-Hemmung gegenüber der Rezeptor-Blockaden (blockiert die Serotonin-Wiederaufnahme etwas stärker als die Noradrenalin-Wiederaufnahme) – niedrig dosiert eher SSRI, höher dosiert SSNRI
- hat keine vegetative Nebenwirkungen
- wirkt nicht sedativ, sondern antriebssteigernd (potenzielle Suizidgefahr zu Beginn der Therapie)



- hat eine kurze Halbwertzeit (5 Stunden), aktive Metaboliten (Hydroxy- und Desmethyl-Derivaten – mit 11 Std Hwz)

Duloxetin – Dosis-unabhängig SSNRI

Milnacipran, Levomilnacipran – Depression und Fibromyalgia

Monoaminoxidase (MAO) Inhibitoren

MAO-A

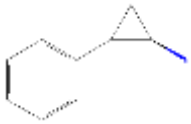
- **spaltet vor allem Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin**
- **im ZNS befindet sich in noradrenergen Neuronen**
- **im Leber spielt eine wichtige Rolle in Abbau der exogenen Aminen, wie Tyramin. Dadurch schützt vor dem sympathomimetischer Effekt von Tyramin, wenn man Käse ißt oder Rotwein trinkt**

MAO-B

- **spaltet bevorzugt Phenylethylamin (auch Dopamin)**
- **im ZNS befindet sich in serotoninergen und histaminergen Neurononen und in Gliazellen**

Irreversibel, nicht-selektive MAO Inhibitoren

Tranylcypromin



- Amphetamin-Derivat
- kann Noradrelin-Freisetzung auslösen, wie die indirekte Sympathomimetika
- wirkt stark zental stimulierend

Hydrazid-Derivaten

- Iproniazid (Nebedprodukt of Tuberkulose-Forschung, strukturell verwandt mit Isoniazid)
- Phenelzin, Isocarboxazid
- nicht mehr im Handel (Gefahr der epileptische Anfälle)

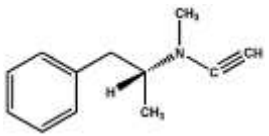
- **Problemen, Nebenwirkungen**
  - man darf nicht tyraminreichen Nahrungs- oder Genussmitteln essen/drinken (Gefahr von „cheese effect")
  - man darf nicht irreversibel MAO-Inhibitoren mit Antidepressiva der anderen Gruppen kombinieren
    - ➢ Gefahr von hypertensive Krise, schwere Erregung, Krampanfälle
    - ➢ Gefahr von Serotoninsyndrom (auch mit Meperidin, Amphetamin, Kokain, Buspiron, Ergot-Alkaloiden, Sumatriptan, Lithium oder ECT)

  - beim Wechseln von einem Reuptake-Inhibitor auf einen MAO-Inhibitor (oder umgekehrt) muss sogar ein Zeitabstand (2-5 Wochen) eingehalten werden
  - Nebenwirkungen: Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Tremor, Verwirrtheit, orthostatische Blutdruckabfall, hypertone Blutdruckkrisen

MAO Inhibitoren

- **Irreversibel, selektiv für MAO-B**

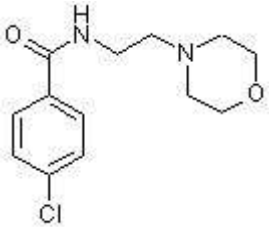
Selegilin



- **Amphetamin-Derivat**
- **verwendet als Antiparkinsonmittel**
- **in der Zukunft könnte auch bei Depression verwendet werden**
- **in selektiven Dosis kein Käsereaktion**

- **Reversibel, selektiv für MAO-A**

Moclobemid

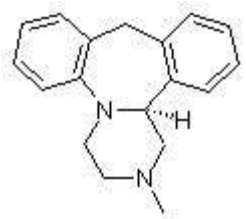


- **weniger wirksam als die Reuptake-Inhibitoren und die irreversibel MAO-Inhibitoren**
- **wirk antriebssteigernd**
- **kein Käsereaktion**
- **die Kombination mit anderen Antidepressiva ist aber nicht empfohlen**
- **ähnliche Nebenwirkungen wie bei irreversibel MAO-Inhibitoren, ohne schwere Blutdruck Veränderungen**

Wie die Wiederaufnahme Hemmstoffe, die MAO-Inhibitoren wirken auch erst nach Wochen stimmungsaufhellend, antriebssteigernd aber sofort – zu Beginn der Therapie: erhöhte Suizidgefahr

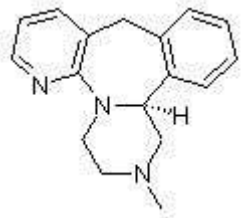
α_2-Antagonisten

Mianserin



- **hemmt die Noradrenalin-Aufnahme schwach**
- **blockiert presynaptische α_2 und 5-HT Rezeptoren**
  - ➢ **erhöhte Monoamin Freisetzung**
- **blockiert H_1 Rezeptoren**
  - ➢ **wirkt stark sedierend**
- **kann auch Gewichtzunahme, orthostatische Hypotonie und Myelosuppression verursachen**

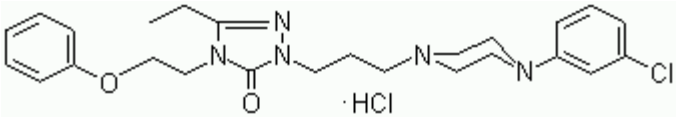
Mirtazapin



- **hemmt die Monoamin-Aufnahme überhaupt nicht**
- **blockiert presynaptische α_2 und 5-HT Rezeptoren**
  - ➢ **erhöhte Monoamin Freisetzung**
- **blockiert H_1 Rezeptoren**
  - ➢ **wirkt stark sedierend**
- **kann auch Gewichtzunahme, orthostatische Hypotonie und Blutbildveränderungen verursachen**

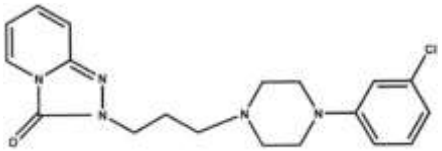
Sonstige Antidepressiva - 5-HT-Antagonisten

Nefazodon



- hemmt die Serotonin Wiederaufnahme schwach
- blockiert (presynaptische?) 5-HT Rezeptoren
- blockiert H_1 Rezeptoren, wirkt sedierend, kann gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen
- Bioverfügbarkeit liegt nur bei 20%, kurze Halbwertzeit (3 Stunden)
- selten schwere Hepatotoxizität

Trazodon



- hemmt die Serotonin Aufnahme schwach
- blockiert (presynaptische?) 5-HT Rezeptoren
- blockiert α_1 und H_1 Rezeptoren, wirkt sedierend, kann Priapism verusrsachen
- kann gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen
- kurze Halbwertzeit (6 Stunden)

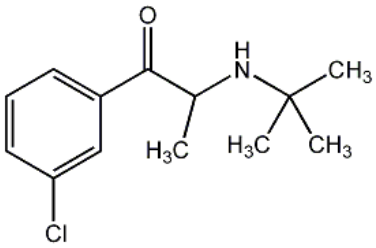
Vortioxetin

- Serotinmodulator: hemmt die 5-HT Wiederaufnahme, beeinflusst mehrere Serotoninrezeptoren (antagonistisch an den 5-HT_3-, 5-HT_7-, und 5-HT_{1D}-Rezeptoren, partiell agonistisch am 5-HT_{1B}-Rezeptor, agonistisch am 5-HT_{1A}-Rezeptor)

Sonstige Antidepressiva

Bupropion

- hemmt die Noradrenalin und Dopamin Wiederaufnahme
- aktive Metaboliten mit Amphetamin-ähnliche Eigenschaften
- wirkt stark antriebsteigernd, stimulierend
- kann epileptische Kräpfe auslösen, hat gastrointestinale Nebenwirkungen
- nACh Antagonist, gegen Rauchen eingesetzt



Sonstige Antidepressiva

Tianeptin

- Richtige Wirkungsmechanismus nicht bekannt (es fördert schwach die Aufnahme von 5HT?)
- Es hat eine anxiolytische Wirkungskomponent, sonst änliche Nebenwirkungen als TCA-s aber schwächer

Vilazodon

- 5-HT Wiederaufnahme hemmer, partielle 5-HT_{1A} Agonist

Agomelatin

- MT1 und MT2 (Melotonin) Rezeptor agonist
- Es hemmt auch $5HT_{2C}$ Rezeptoren – fördert 5HT und NA Freisetzung
- Es resynchronisiert das Zyrkadian-Rhytmus (Grundsache von Depression könnte die Störung vom Zyrkadian-Rhytmus sein?)

Jochanniskraut Extrakt

- Rezeptfrei erreichbar, wahrscheinlich auch Wiederaufnahme hemmer
- Kann GI probleme, sexuelle Dysfunktionen, Mundtrockenheit, Unruhe und Kopfschmerzen verursachen; gefährliche CYP Interaktionen

Indikationen der Antidepressiva

- Hauptindikationsgebiet: depressive Syndrome (unipolar depressive oder bipolar affektive Erkrankungen)
  - sedierende Antidepressiva bei einem agitiert-ängstlichen depressiven Syndrom
  - nicht sedierende Antidepressiva bei einem gehemmt-apathischen depressiven Syndrom
  - SSRI sind Mittel der Wahl (das Risiko tödlicher Intoxikationen ist geringer)
- Angstsyndrome (Panikattacken, generalisierte Angststörung) – SSRI, Clomipramin, Imipramin
- phobische Störungen (SSRI, bei sozialen Phobien auch MAO-Inhibitoren)
- Zwangssyndrome (SSRI)
- chronische Schmerzen (TCA)
- posttraumatische Stress Syndrom (SSRI)
- Bulimie (Fluoxetin, Desipramin, Imipramin)
- Enuresis (TCA)
- hyperkinetische Verhaltensstörungen in Kindheit und Jugend („attention-deficit/hyperactivity disorder" – TCA, SNRI)
- Migräne Prophylaxe
- Ejaculatio praecox – Dapoxetin (neuer kurzwirkender SSRI)

Behandlung der Manie

Stimmungsstabilisatoren, Behandlung manischer Episode

- bei manischer Episode sind die Antidepressiva unwirksam
- bipolare Störungen – extreme Stimmungsschwankungen, eine schnelle Umgang aus Depression ins Mania ist möglich (als potenzielle Nebenwirkung der Antidepressiva ist auch diskutiert - z.B. TCA können Manie provozieren, oder Phasenfrequenz erhöhen)
- Stimmungstabilisatoren dämpfen die extreme Stimmungsschwankungen
    - Lithium
    - einige Antiepileptika (Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin)
    - einige atypische Antipsychotika (Olanzapin)
- während akuter manischen Episode die Gabe von weiteren Antipsychotika (Phenothiazine, Butirophenone) ist auch häufig nötig

Lithium

- Alkalikation, oral anwendet als Li-Carbonat, -Sulfat, -Acetat oder -Aspartat
- Wirkmechanismus ist nicht geklärt
  - Li^+ kann Na^+ ersetzen → Elektrolytveranderungen (Na^+↓, K^+↓ → Veränderungen der Speicherung, Freisetzung, Biotransformation und Wiederaufnahme der Neurotransmitter
  - Einfluss auf Phosphoinositol Stoffwechsel → verminderte Aktivität der Neuronen mit PLC-PIP_2-gekoppelten Rezeptorsystemen
- Therapeutische Wirkungen und Indikationen
  - akute antimanische Wirkung (Latenzzeit: 1-2 Wochen)
  - stimmungstabilisierende (prophylaktisch gegen manische und depressive Rezidive) Wirkung (Latenzzeit 6-12 Monaten)
  - verstärkt die Wirkung der Antidepressiva
  - suizidprophylaktische Wirkung
- Pharmakokinetik
  - einfach (gut resorbiert, unverädert renal ausgeschieden, HWZ – 24 Stunden)
  - nach Filtration wird mit Na konkurrierend rückresorbiert
    - ➢ Hyponatremie – erhöhte Rückresorption – erhöhte Intoxikationsrisiko
  - dialisierbar

Lithium

- Li^+ hat eine geringe therapeutische Breite
- Nebenwirkungen
  - neurologische Störungen (Tremor, Müdigkeit, gesenkte Krampschwelle, Ataxie)
  - euthyreote Struma
  - nephrogenes Diabetes insipidus (Polyurie, Polydipsie)
  - Gewichtszunahme, Ödemen, Na-Retention
  - Arrhythmien
  - Teratogen (Gefahr von Herzfehlbildungen)
  - Acne, dermatologische Problemen
- Behandlung einer Intoxikation
  - forcierte Diurese/Hämodialyse,
  - Ausgleich des Elektrolithaushaltes,
  - symptomatische Maßnahmen

Behandlungsschema affektiver Krankheiten

Behandlung unipolarer depressiver Episoden

- **Akutbehandlung** (bis zur Remission),
- **Erhaltungstherapie** (etwa 6 Monaten) und
- **Rezidivprophylaxe** (mehrere Jahren) umfassen

Behandlungsschema affektiver Krankheiten

- **Akutbehandlung einer depressiven Episode im Rahmen einer bipolaren Störung**
  - **Basistherapie: Stimmungstabilisator (Lithium/Carbamazepin/Valproat/Lamotrigin)**
  - **Adjuvant: SSRI – sehr vorsichtig (Gefahr von Manie – TCA-Gabe ist zu vermeiden!)**

- **Akutbehandlung einer manischen Episode im Rahmen einer bipolaren Störung**
  - **Basistherapie: Stimmungstabilisator (Lithium/Carbamazepin/Valproat/Lamotrigin)**
  - **Antipsychotikum**

- **Langzeitbehandlung bipolarer Störungen**
  - **Lithium**
  - **bei Lithium-Nonrespondern oder Lithium-Noncomplience Carbamazepin oder Valproat**