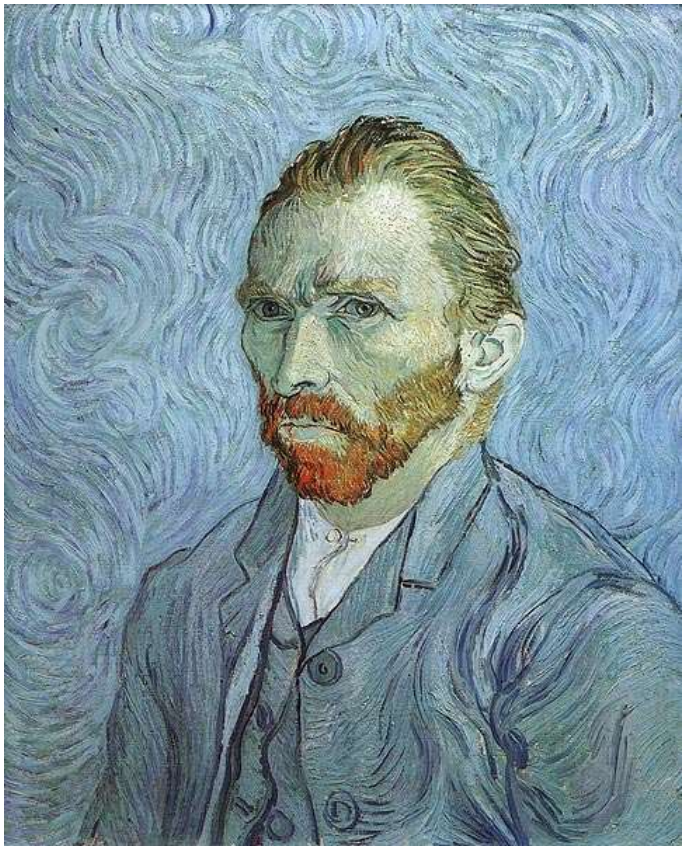
ANTIDEPRESSZÍV ÉS ANTIMÁNIÁS VEGYÜLETEK



Dr. Kató Erzsébet

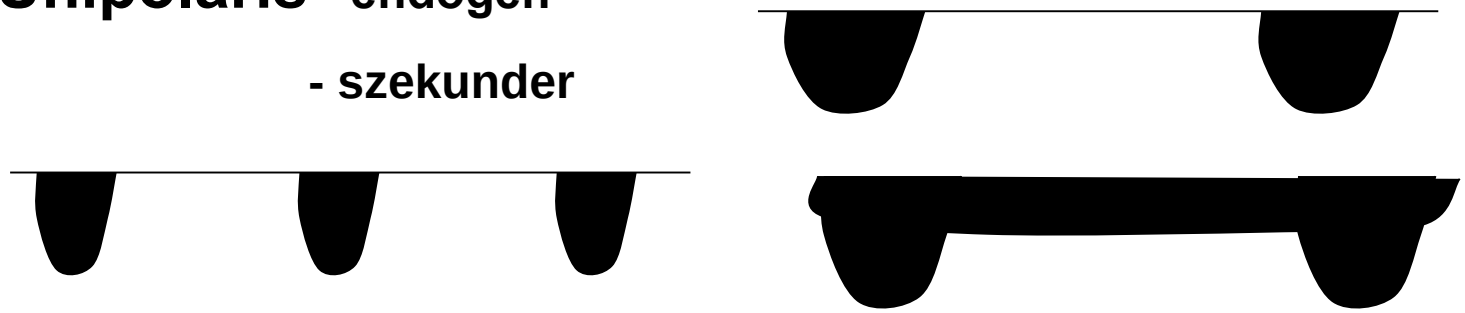
kato.erzsebet@med.semmelweis-univ.hu

www.semmelweispharma.com

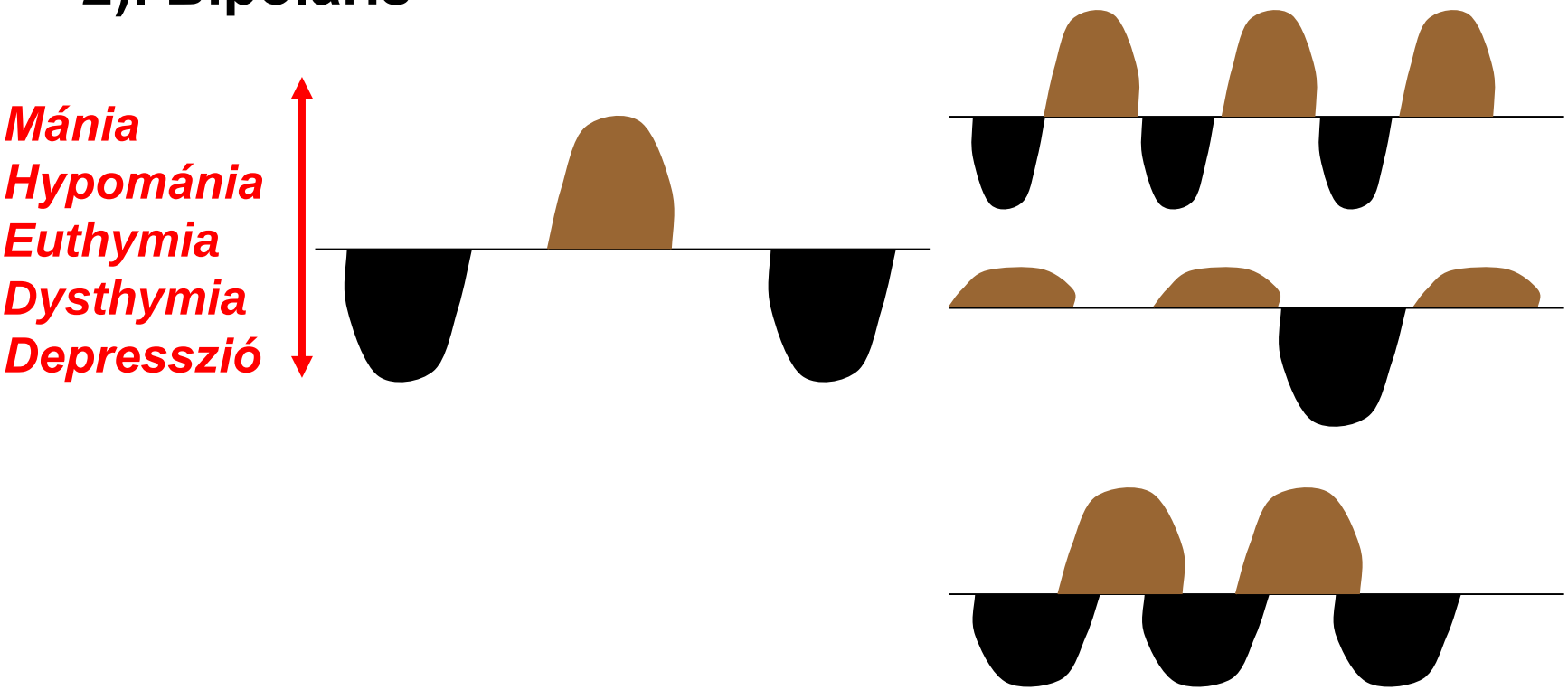
- **Leggyakoribb pszichiátriai kórkép**
- **A lakosság 5-6% érintett**

1). Unipoláris - endogén

- szekunder



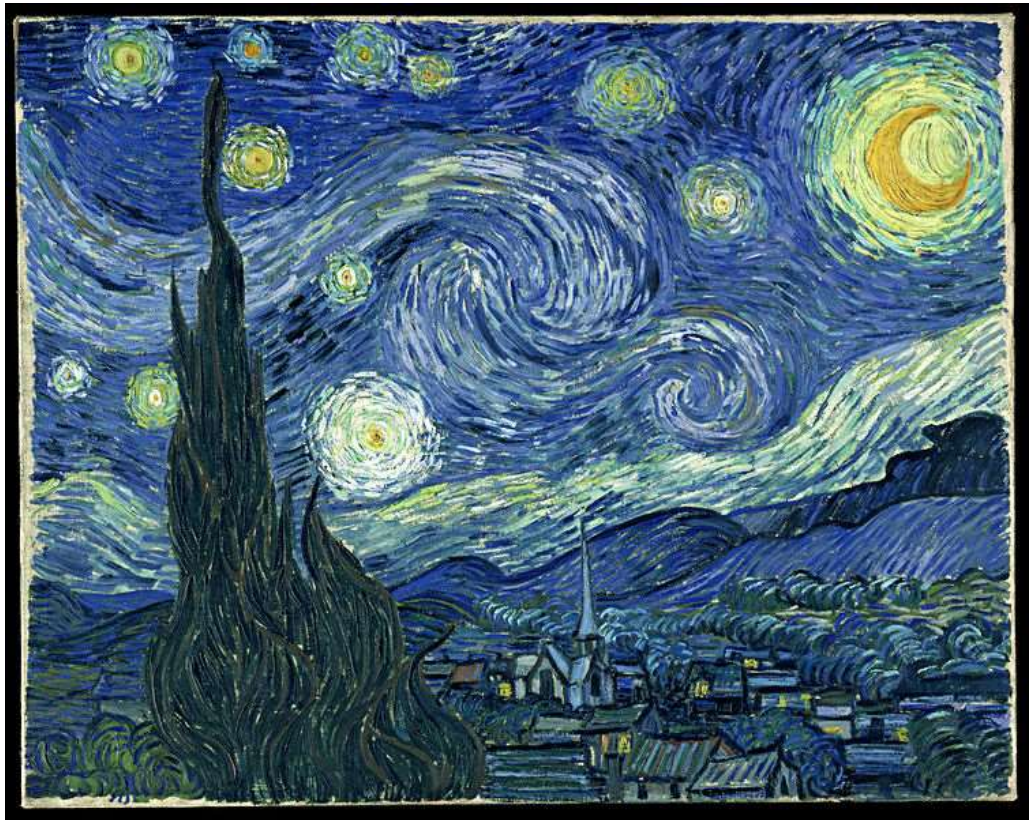
2). Bipoláris



Depresszió tünetei

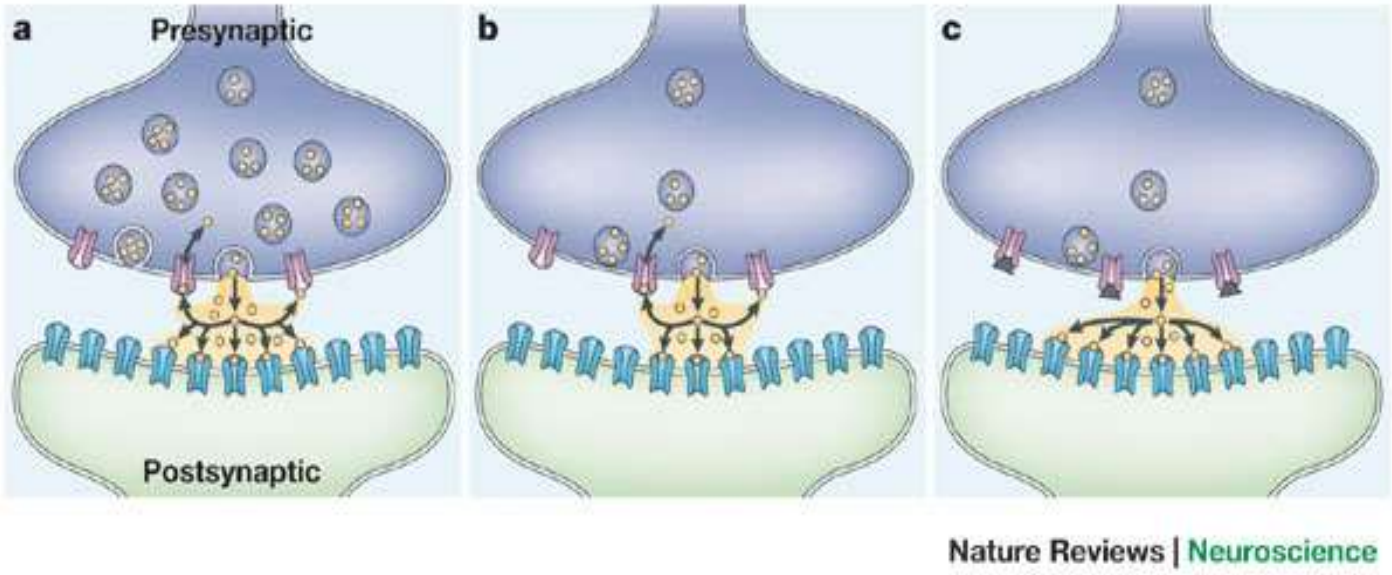
- apátia, örömérzet csökken
- pesszimizmus
- önbizalom hiánya
- döntésképtelenség, gátolt a cselekvés/gondolkodás
- alvászavar, fáradtság
- öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok
- étvágycsökkenés

Mánia tünetei



- kiugró fizikai aktivitás
- túlzott önbizalom
- grandiózus cselekedetekre való hajlam
- fokozott beszédkészség, gondolatrohanás
- meggondolatlan cselekedetek

Patogenezis



Schildkraut: - depresszió-monoamin transzmisszió deficitje (mánia-túlsúly)

- ***RESERPIN*** **- blokkolja a biogén aminok felvételét a szinaptikus vesiculumokba (50%-ban depresszió alakult ki mellékhatásként)**

Patogenezis

PRO

hatékonyak

- **MAO-gátlók**

→ raktárgranulumok monoamin (MA) tartalma ↑

- **triciklikus antidepresszánsok- MA aktív visszavételét gátolják → MA szintje ↑ a szinapszisban**

- **α_2 – antagonisták → MA felszabadulása ↑**

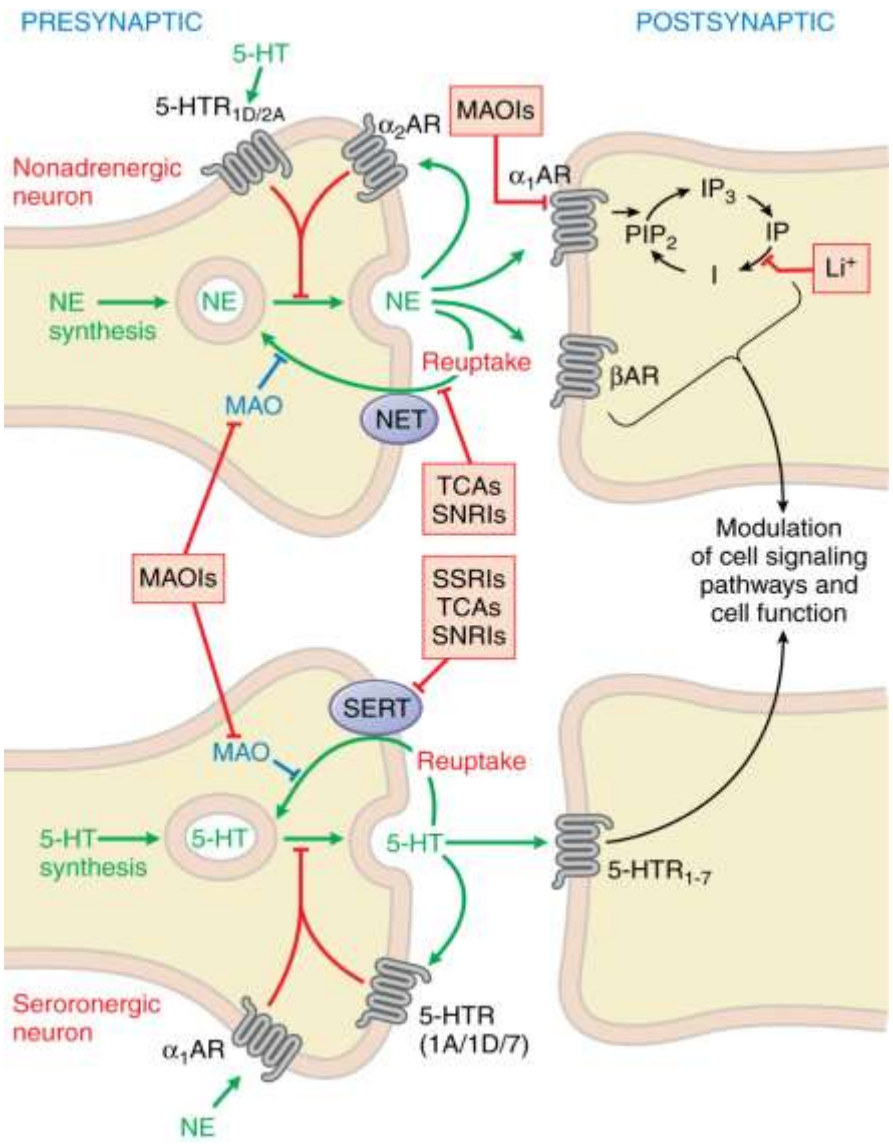
KONTRA

- **antidepresszánsok farmakológiai hatása azonnal létrejön**

- **klinikai antidepresszív hatás csak 2-3 hét múlva jelentkezik**

ADAPTÍV VÁLTOZÁSOK

α_2 és
5-HT_2 receptorok deszenzitizációja, számának csökkenése



The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman & Gilman's. 12th Edition

Adaptív receptor érzékenység változások időbeli szinkronban az antidepresszáns hatással (2-3 hét)

Krónikus antidepresszáns kezelés

↓

$5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_{7}$, $5\text{-}HT_{1D}$,

$5\text{-}HT_{2A}$, α_2 ↓

Van Gogh
-Will Fan-

Antidepresszánsok, osztályozás:

1. NET-I / SERT-I /receptor antagonisták

1.1. NET-I /SERT-I

1.1.1. triciklusos (TCA) – imipramin, amitriptyllin, etc. (NET/SERT-I)

1.1.2. tetraciklusos: maprotilin, amoxapin (NET-I)

1.2. SSRI – fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin, citalopram, sertralin

1.3. (s)SNRI – venlafaxin, desvenlafaxin, duloxetin

1.4. (s)NRI – reboxetin, atomoxetin

1.5. NDAI – bupropion

2.1. SERT-I & 5HT-R antagonisták

2.1.1. trazodon – 5HT visszavétel gátló, $5HT_{2A}$ antagonista (SARI)

2.1.2. vilazodon – 5HT visszavétel gátló, $5HT_{1A}$ parciális agonista

2.2. Receptor antagonista & NET-I – mirtazapin (α_2 & $5HT_{2A/C}$ & $5HT_3$ & H_1 antag.)

3. MAOI

4. Tianeptin (AMPA modulátor)

5. $5HT_{2C}$ antag. & $MT_{1/2}$ agon. – agomelatin

1.1. VISSZAVÉTEL GÁTLÓK

1.1.1. Triciklikus antidepresszánsok (TCA) (tri- és tetraciklusos antidepresszánsok)

NA és 5-HT visszavétel gátlása

imipramin, amitriptylin, clomipramin,

1.1.2. Tetraciklusos antidepresszánsok

inkább a NA visszavételre hat

maprotilin

Mellékhatások

H_1 antagonizmus - **szedáció,** **szédülés, zavartság,**
- **testúlynövekedés**

α_1 gátlás - **szédülés, vérnyomásesés, reflex tachycardia,**

Antikolinerg - **perifériás paraszimpatolitikus hatás tünetek pl. szájszárazság, obstipatio, vizeletretenció**

- **kognitív funkciók csökkenése (?)**

***Ventricularis arrhythmia*: HERG blokkolása (szív K^+ csat)**

Farmakokinetika

Felezési idejük hosszú, $t_{1/2}$=25-35 óra

Interakciók

- Alkohol hatását fokozzák- légzésdepresszió
- MAO gátlókkal tilos együtt adni → **szerotonin szindróma** (hyperpyrexia, görcsök, kóma)

Indikációk

- depresszió
- pánikbetegség- **IMIPRAMIN, CLOMIPRAMIN**
- éjszakai ágybavizelés
- krónikus fájdalom: **AMYTRIPTILIN, CLOMIPRAMIN**
- migrénes fejfájás profilaxis: **AMYTRIPTILIN**

1.1. VISSZAVÉTEL GÁTLÓK

1.2. *SSRI* *(szelektív szerotonin visszavétel gátlók)*

5-HT visszavétel gátlása

fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram

MELLÉKHATÁSOK

Nem rendelkeznek TCA mellékhatásokkal

5-HT_2 receptor stimulálása

szorongás (kezelés kezdetén), álmatlanság, libido csökkenése, anorgasmia

5-HT_3 receptor stimulálása

GI panaszok: hányinger, hányás, hasmenés, fejfájás

SZEROTONIN SZINDRÓMA

- **SSRI- MAO-bénítókkal való együttadásakor, 5-HT szint jelentősen megemelkedik**

- **Tünetek: izommerevség, izomgörcsök, hyperthermia, hypertonia**

- **Figyelem!- gyógyszerváltáskor.**
  ***FLUOXETIN* - 4-6 hét alatt ürül ki**

Farmakokinetika

- ***FLUOXETIN*** **hosszú HT (metabolitja hatékony: NORFLUOXETIN, $t_{1/2}$=7-9 nap)**

- ***PAROXETIN, SERTRALIN*****, rövidebb HT ($t_{1/2}$=25-35 óra, napi 1×)**

INDIKÁCIÓK

- Depresszió (első választandó szerek)
- kényszerbetegség
- pánikbetegség
- bulimia, anorexia
- premenstruális dysphoria

ATÍPUSOS VAGY ÚJABB VISSZAVÉTEL GÁTLÓK

1.3. SNRI (szelektív 5-HT és NA visszavétel-gátlók)

venlafaxin **- gyakori alkalmazás**

- napi 2×, $t_{1/2}$=5-11 h

duloxetin

1.4. NRI (szelektív NA visszavétel-gátlók)

reboxetin

ATÍPUSOS VAGY ÚJABB VISSZAVÉTEL GÁTLÓK

1.5. NA és DA visszavétel gátló

***bupropion* – epilepsziában EJ (görcsöt okozhat)**

- dohányosok leszoktatásában is alkalmazható

ATÍPUSOS VAGY ÚJABB VISSZAVÉTEL GÁTLÓK

2.1.1. 5-HT visszavétel gátló és 5-HT_{2A} receptor antagonisták: *trazodon*

2.1.2. 5-HT visszavétel gátló és 5-HT_{1A} receptor parciális agonista: *vilazodon*

2.2. α_2 és 5-$HT_{2,(3)}$ antagonisták *mirtazapin, mianserin*

5-HT_2 gátlása: anxiolitikus, nyugtató hatás, alvás javulása, nem befolyásolja a libidot

5-HT_3 gátlása: hányinger, hányás, stb. hiánya

4. TIANEPTIN

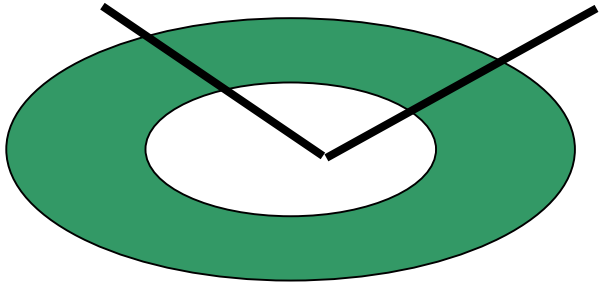
-HM-nem teljesen ismert, lehetséges, hogy az AMPA receptorok modulációjával fejti ki hatását. Jelentős anxiolitikus hatása van

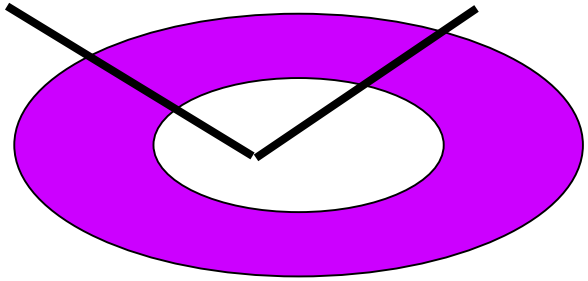
-Alkalmazás: alkoholelvonáskor, szorongásban

3. MONOAMINO-OXIDÁZ GÁTLÓ VEGYÜLETEK

noradrenalin **dopamin**

szerotonin **tiramin** **feniletilamin**





MAO-A

GI- rendszerben
idegvégződésekben

CLORGYLIN

MOCLOBEMID

MAO-B

vérlemezkében
glia sejtekben

SELEGILIN

3. MONOAMINO-OXIDÁZ GÁTLÓ VEGYÜLETEK

nem- szelektív irreverzibilis MAO gátlók

depresszió (igen súlyos esetekben)

phenelzin

szelektív reverzibilis

MAO-A gátlók (RIMA)

depresszió

moclobemid

szelektív irreverzibilis

MAO-B gátlók

Parkinson kór

selegilin

Mellékhatások

- "sajt effektus" - diétás megszorítások (elsősorban az irreverzibilis MAOIk esetén)

- gyógyszerinterakció (visszavétel gátló antidepresszánsok, indirekt úton ható szimpatomimetikumok)

- álmatlanság, izgatottság

- szexuális zavarok

- **INTERAKCIÓK: SZMM hatását fokozzák; TCA, SSRI-együttadva, toxicitás; Pethidinnel-légzésdepresszió, görcsök**

- **INDIKÁCIÓ: depresszió, szociális fóbiák**

- **ADAGOLÁS: *MOCLOBEMID*, 2-3×/nap, kis dózissal kezd, fokozatosan emelni**

IRÁNYELVEK

- **SSRI, kezdet**
- **Monoterápia (MH összeadódása)**
- **hatás: 2-4 hét alatt, ezalatt nem szabad váltani**
- **Fenntartó kezelés-terápiás adag 60-100% lehet**

HANGULATSTABILIZÁLÓ, ANTIMÁNIÁS SZEREK

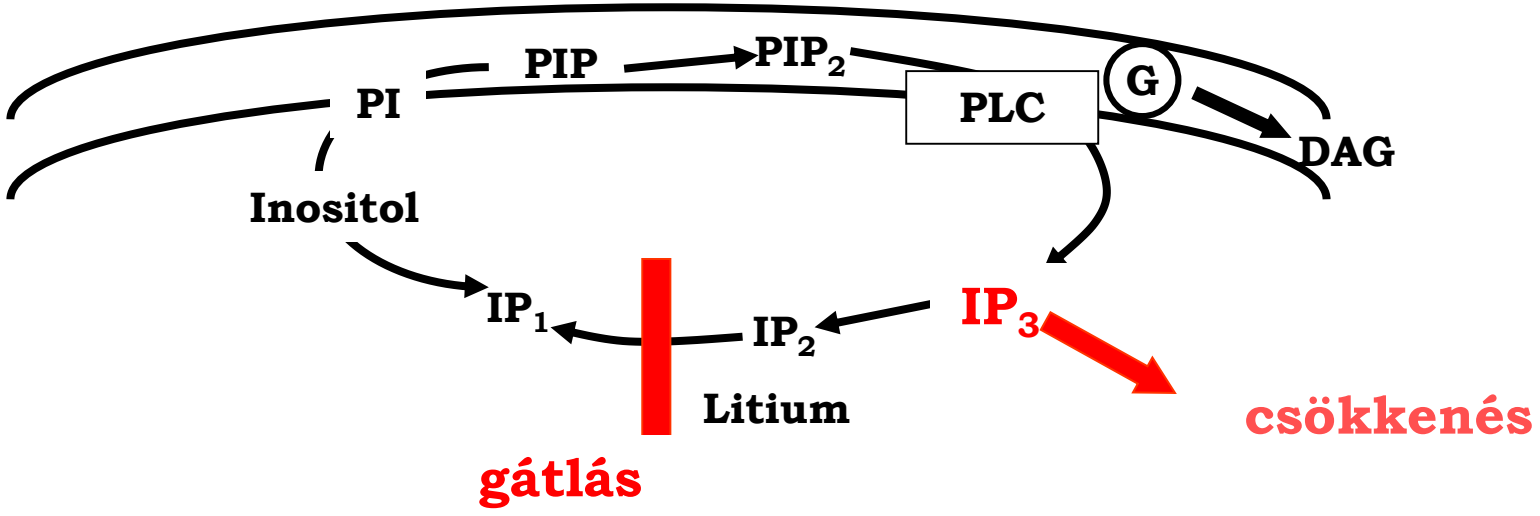
- **Lithium carbonat**: megakadályozza a depresszió és a mánia egymásba csapását

- **Lamotrigine, Carbamazepine, Valproate** (antiepileptikumok)

- Antipszichotikumok (**Quetiapin**, **Olanzapin, Aripiprazol**)

- BZD, nagy potenciálú, pl. **Clonazepam**

Lithium carbonat



Egyéb lehetséges hatások

- **Na^+ permeabilitás befolyásolása**
- **AC aktivitás gátlása**
- **G-fehérjékhez kapcsolódva, csökkenti aktiválódásukat**

FARMAKOKINETIKA

- **tökéletes felszívódás a gyomor-bél traktusból**
- **nem kötődik plazmafehérjéhez**
- **nem metabolizálódik, vizelettel ürül**
- **fél élet idő kb. 24 óra**

Szükséges plazmaszint	**profilaktikus**	**0,6-1 mmol/l**
	akut mániás állapot	**1,0-1,2 mmol/l**
	toxikus plazmaszint	**1,5-1,7 mmol/l**

MELLÉKHATÁSOK

- **Tremor, szedáció, hányinger, hányás**
- **Polyuria, polydipsia - nefrogén diabetes insipidus**
- **Hypothyreosis**
- **Terratogén**
- **Motoros hyperaktivitás, görcsök, kóma (toxicitás)**

INDIKÁCIÓK

- **Bipoláris depresszió. Súlyos mániás állapotban antipszichotikummal együtt, majd ez utóbbi elhagyható.**

  Li profilaktikusan is alkalmazott a betegség depressziós fázisában

- **Periodikus unipoláris depresszió (antidepresszánsok hatását fokozza)**