

Vývoj antidepressív od imipramínu po agomelatín

doc. MUDr. Ján Pečenák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Bratislava

Pojmom antidepressíva sa označuje skupina liekov, ktorých hlavnou indikačnou oblasťou je, prirodzene, liečba depresie, no majú podstatne širšie využitie (napr. anxiózne poruchy). Delenie antidepressív nie je jednoznačné, ani jednoduché. Od pôvodného delenia na skupiny podľa postupného zavádzania do praxe – časové delenie podľa generácií – sa postupne opúšťalo a prevládlo delenie podľa hlavného mechanizmu účinku. Ten je pri novších antidepressívach známy na úrovni ovplyvnenia mediátorových monoamínových systémov a zodpovedá monamínovej teórii depresie. V súčasnosti sa do praxe dostáva antidepressívum agomelatín s odlišným mechanizmom účinku. Ovplyvňuje melatonínové receptory a špecificky 5-HT_{2c} receptory a má vzťah k regulácii biologických rytmov, ktoré sú pri depresii narušené. V práci sú uvedené údaje o historickom vývoji prvých antidepressív, o klasifikácii a mechanizme účinku a o agomelatíne ako novej možnosti v liečbe depresie.

Kľúčové slová: depresia, antidepressíva, monoamínová teória, biologické rytmy, agomelatín.

Development of antidepressants: from imipramine to agomelatine

The group of antidepressant drugs is indicated for the treatment of depression but they are also used in other indications (e.g. anxiety disorders). The original classification of antidepressants to the generations was derived from the chronology of their introduction to the clinical practice. After the development of more drugs, the classification according the main mechanism of effect was applied. In newer antidepressants the mechanism of effect is known at the level of their influence on monoamines mediators and it is in consistency with monamine theory of depression. At the recent time, the antidepressant agomelatine with different mechanism of effect has been introduced to the clinical practice. Agomelatine is agonist of melatonin receptors and antagonist of 5-HT_{2c} receptors. It influences a regulation of biological rhythms that are disturbed in patients with depression. In the article the historical development of the first antidepressants is described and data about classification of antidepressants and about the agomelatine as the new option of the treatment of depression are provided.

Key words: depression, antidepressants, monoamine theory, biological rhythms, agomelatine.

Psychiatr. prax; 2009; 10 (3): 136–139

História objavu antidepressív

Ako objaviteľ prvého tricyklického antidepressíva sa uvádza švajčiarsky psychiater R. Kuhn. Bol jedným z psychiatrov, ktorí na podnet spoločnosti Geigy podávali psychiatrickým pacientom preparát s kódovým označením G22355, neskôr nazvaný imipramín. Bola to látka, ktorá mala účinkovať ako sedatívum. Impulzom pre jej syntézu boli skúsenosti s prvým neuroleptikom – chlórormazínom, ktoré bolo vtedy považované za antihistaminikum a malo tricyklickú štruktúru (obrázok 1). Od iminodibenzilu – látky

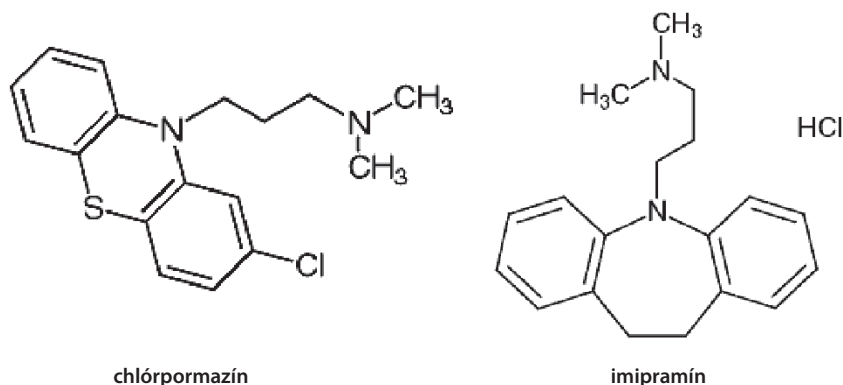
s tricyklickou štruktúrou, ktorá sa používala dešatročia v textilnom priemysle, odvodili 42 zlúčenín a jednou z nich bol práve imipramín. Klinické pokusy v liečbe schizofrénie boli neúspešné. Väčšina pacientov, ktorým imipramín podali sa zhoršila, niektorí boli mimoriadne excitovaní. Pozorovanie Dr. Kuhna o zlepšení utlmených pacientov viedlo k tomu, že sa klinické pokusy zopakovali, ale tentoraz už u pacientov s depresiou. Ako pamätníci konštatujú, viacero pacientov sa zlepšilo a nebolo u nich nutné aplikovať elektrokonvulzívnu liečbu. Prekvapujúce bolo, že

účinkom nebol bezprostredný, ale efekt sa prejavil až po niekoľkých týždňoch liečby. Tak bolo objavené prvé tricyklické antidepressívum.

Druhá historická cesta, ktorá približne v rovnakom čase viedla k objaveniu inej skupiny antidepressív, bola založená na kombinácii klinického pozorovania a cieľného farmakologického výskumu s použitím animálneho modelu. Rezerpín obsahuje rastlina *Rauwolfia serpentina*. Publikácie o účinkoch rezerpínu sa objavili v roku 1954, no už v dávnej minulosti bol využívaný v indickej medicíne. Začal sa používať v liečbe hypertenzie a schizofrénie, u časti pacientov sa pri liečbe objavila depresia. V animálnych pokusoch vyvolávalo jeho podanie akinézu u laboratórnych zvierat.

Pri liečbe antituberkulotikom – iproniazidom, ktorý je inhibitorom monoaminoxidázy (IMAO) sa zas pozorovalo, že časť pacientov hospitalizovaných v liečebniach na tuberkulózu sa dostávala do konfliktu s liečebným režimom. Utekali z oddelení, boli ťažko usmerniteľní, príliš „odviazaní“. Lekári si povšimli antidepressívny účinok a stimulačný účinok iproniazidu. Obe látky použil vo farmakologickom modeli významný americký psychiater a vedec Nathan S. Kline

Obrázok 1. Tricyklická štruktúra chlórormazínu a imipramínu.



(1916 – 1982). Preukázal, že podávanie iproniazidu zvráti v animálnom modeli na králikoch akinézu navodenú podaním rezerpínu a modelovo tak potvrdil cestu pre IMAO v antidepresívnej indikácii (2, 13).

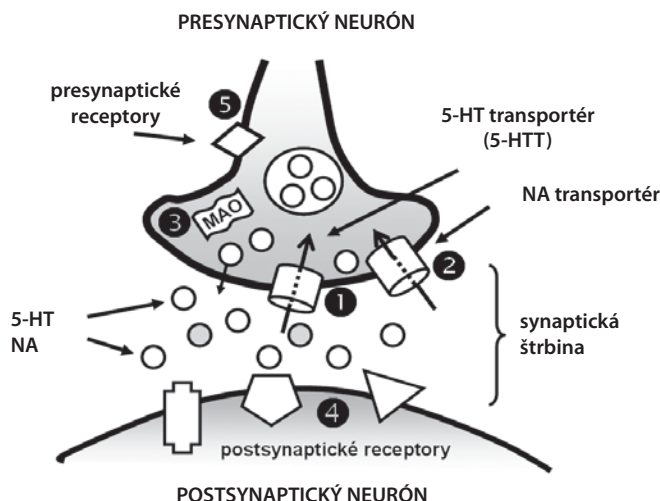
Postupné pochopenie mechanizmu účinku antidepresív (blokáda re-uptake monoamínov v prípade imipramínu, blokáda monoaminoxidázy pri iproniazide a „depresogénne“ pôsobenie rezerpínu blokádou prieniku monoamínov do vezikúl presynaptického neurónu) znamenali významný impulz pre vývoj nových látok s antidepresívnym účinkom i pre etiologické koncepty depresie. Po objavení mechanizmu princípu spätného vychytávania monoamínov do presynaptického neurónu bolo možné vytvoriť koncíznu monoamínovú teóriu depresie postavenú prevažne na pochopení mechanizmu účinku antidepresív. Syntetizovali sa a do praxe sa zavádzali ďalšie látky. Je vhodné spomenúť dosulepín (prothiaden, v zahraničí častejšie používaný generický názov dothiepine), ktorý syntetizoval český farmakológ Miroslav Protiva v roku 1967.

Objavenie imipramínu a antidepresív zo skupiny inhibítorov monoaminoxidázy znamenalo prevrat v možnostiach liečby a v pochopení patofyziológie depresie, no za revolúciu v rozšírenosti liečby antidepresívami sa dá považovať zavedenie antidepresív zo skupiny SSRI – špecifických inhibítorov spätného vstrebávania sérotonínu. Prvé antidepresívum s týmto mechanizmom účinku – zimelidín – bolo objavené zásluhou skupiny neskoršieho nositeľa Nobelovej ceny, švédskeho psychiatra a farmakológa Arvida Carlssona. Zimelidín však bol v roku 1983 pre nežiaduce účinky stiahnutý z trhu. V roku 1972 sa podarilo syntetizovať fluoxetín (odvodený od antihistaminika diphenhydramínu). Do užívania bol zavedený v roku 1983 v Belgicku, neskôr, v roku 1986, v USA (Prozac). SSRI boli v porovnaní so staršími antidepresívami oveľa lepšie tolerované a u väčšiny z nich nie je nutnosť titrovania dávky. Ich široké použitie bolo pozitívne či negatívne reflektované aj v širšom kultúrnom kontexte (napr. kniha Prozac Nation vydaná v USA).

Klasifikácia antidepresív

Tak ako sa rozširovalo armamentárium antidepresív, menila sa aj ich klasifikácia, resp. priradovanie jednotlivých antidepresív do skupín. O. Vinař sa v skvelej monografii o psychofarmakách z roku 1977 (16) pridrižiava Lehmanovej klasifikácii psychofarmák a rozdeľuje antidepresíva na dve hlavné skupiny. Medzi thymoleptiká sa zaraďujú tricyklické

Obrázok 2. Miesto účinku antidepresív na úrovni neuronálnej štrbiny (zjednodušené).



5-HT = 5-hydroxytryptamín (sérotonín); **NA** = noradrenalín; **5-HTT** = transportér pre sérotonín; **MAO** = monoaminoxidáza; **1** = blokáda spätného transportéra pre sérotonín; **2** = blokáda spätného transportéra pre noradrenalín; **3** = inhibícia monoaminoxidázy, ktorá v presynaptickom neuróne degraduje monoamíny; **4** = postsynaptické receptory; **5** = presynaptické receptory

a tetracyklické antidepresíva (imipramín, amitriptylín, maprotilín), ako thymoeretiká sú označované inhibítory MAO (nialamid, tranilcypromín). V nedávno publikovanej práci J. Švestka čiastočne zachováva delenie antidepresív podľa generácií a zároveň definuje jednotlivé skupiny a podskupiny podľa mechanizmu účinku (13). Kořínková a Novotný v odporúčaníach pre liečbu depresie delenie do skupín neuvádzajú a charakterizujú antidepresíva jednotlivo (9). Známy mechanizmus účinku sa stal primárnym princípom prevládajúcich delení antidepresív v súčasnosti a bežne používané skratky jednotlivých skupín reflektujú tento princíp (tabuľka 1, obrázok 2).

Za monoamínovou teóriou

Ilustrácia mechanizmu účinku antidepresív (obrázok 1) je v súlade s monoamínovou teóriou depresie. Teória je zjednodušene postavená na základnej premise o nedostatočnosti synaptického prenosu sprostredkovanom monoamínmi (sérotonín, noradrenalin, dopamín). Antidepresíva synaptický prenos facilitujú, a tým spôsobom zasiahnu do (pat)fyziologických procesov, ktoré k depresii vedú a upravujú ich. Hneď na začiatku zavedenia antidepresív do liečby sa však vynorila otázka, na ktorú monoamínová teória neposkytovala jednoznačnú odpoveď. Bol to oneskorený účinok antidepresív – všeobecne sa uvádza, že pravý antidepresívny efekt nastáva až po dvoch týždňoch liečby. Pokusom o vysvetlenie týchto inkonzistentností bola teória down regulácie

ako spoločnej cesty pre pôsobenie viacerých antidepresív (Sulser a Vetulani, pozri Höschl (8)). Neskôr sa potvrdilo, že liečba antidepresívami ovplyvňuje procesy, ktoré sú spojené s aktiváciou genetického prepisu na úrovni jadra (hlavne zmeny v produkcii BDNF – *Brain Derived Neurotrophic Factor*) a vyvoláva neuroplastické zmeny v hipokampe (3, 5).

V súčasnosti sa objavujú ďalšie prístupy k patofyziologickému vysvetleniu depresie. Zameriavajú sa na vzťah medzi depresívnym syndrómom a zápalovým procesmi, aktivitu glutamatergického prenosu, kanabinoidné receptory či hormonálnu reguláciu. Ako príklad môžeme uviesť štúdiu (www.clinicaltrials.gov), v ktorej sa skúma antidepresívny účinok infliximabu (remicad). Je to monoklonová protilátka s inhibičným účinkom na tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNFα). Súčasná indikácia remicadu je pre liečbu reumatoidnej artritídy, Crohnovej choroby či psoriatickej artritídy (11). Posun od monoamínovej teórie je značný, tieto prístupy majú zatiaľ charakter výskumu, prípadne klinického overovania v štúdiách. Do praxe sa však dostáva nový liek na liečbu depresie, ktorého mechanizmus sa odlišuje od doteraz registrovaných liekov – agomelatin.

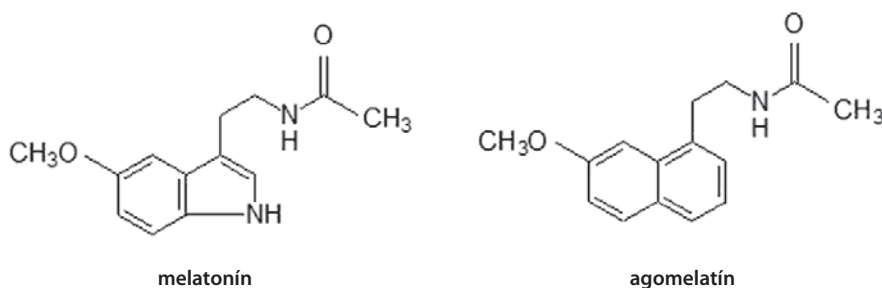
Agomelatin – nový prístup k liečbe depresie

Agomelatin je látka štruktúrou podobná melatonínu (obrázok 3). Jeho mechanizmus účinku v sebe kombinuje zásah do regulácie cirkadiánnych rytmov prostredníctvom ovplyvnenia

Tabuľka 1. Príklady skupín antidepresív – rozdelenie podľa mechanizmu účinku (číslo v zátvorke odkazuje na obrázok 2).

Skupina	Príklad	Mechanizmus účinku/komentár
Tricyklické (TcA), tetracyklické, heterocyklické,	imipramín desimipramín dozulepín dibenzepín klomipramín maprotilín viloxazín	„Klasické“ antidepresíva, v prehľadoch často nesprávne spoločne zahrnuté pod označenie TcA. Mechanizmus účinku menej preskúmaný. Niektoré preferenčne ovplyvňujú jednotlivé monoamíny – napr. klomipramín 5-HT, desipramín NA. Anticholinergické vedľajšie účinky.
SSRI Selective Serotonine Reuptake Inhibitors	citalopram escitalopram fluoxetín fluvoxamín sertralín paroxetín	Blokáda transportéra pre sérotonín (1). Najpoužívanější skupina. Medzi jednotlivými látkami hlavné rozdiely v selektivitě a potenciáli pre farmakokinetické interakcie či pre vyvolanie príznakov z vysadenia.
SNRI Serotonin/Norepinephrine Reuptake Inhibitors	duloxetín venlafaxín milnacipran	Blokáda transportéra pre sérotonín (1) a noradrenalin (2).
NDRI Norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor	bupropión	Blokáda transportéra pre noradrenalin (2) a dopamín (na obrázku neznázornené). Pre účinnosť pravdepodobne veľmi dôležité jeho metabolity.
NaSSA Norepinephrine Antagonist-Serotonin Antagonist (noradrenergic a špecificky sérotoninergné)	mirtazapín	Blokuje (α) 2 presynaptické receptory (5) na noradrenalinových aj sérotoninových neurónoch. Tým posilňuje vylučovanie neurotransmitérov do synaptickej štrbiny. Antagonizuje postsynaptické sérotoninové receptory (hlavne 5-HT ₃ 4) – znižuje nežiaduce účinky.
IMAO Inhibitory monoaminoxidázy	moclobemid (RIMA – reverzibilný inhibitor monoaminoxidázy A)	Staršie IMAO u nás nepoužívané; blokujú enzým monoaminoxidázu, ktorá degraduje monoamíny (3).
SRS Stimulácia spätného vychytávania (reuptaku) sérotonínu	tianeptín	Zvláštne postavenie. Oproti iným antidepresívam opačný vplyv na hladiny sérotonínu v synaptickej štrbine.

Obrázok 3. Štruktúra melatonínu a agomelatínu.



melatonínových receptorov a špecifický účinok na sérotoninergický systém – blokádu 5-HT_{2C} receptorov.

Depresívna porucha je sprevádzaná poruchou cirkadiánných cyklov (ranné pesimá, spánok), ultradiánných (spánková architektúra), cirkumaniálnych (sezónny výskyt porúch) či dokonca cyklov životných (8). Diurnálne kolísanie nálady patrí k charakteristickým črtám depresívneho syndrómu, hlavne tzv. endogénnej depresie. Zistilo sa aj kolísanie „dobrej nálady“ u zdravých dobrovoľníkov (10). Pri depresii sa pozorujú odchýlky v ďalších systémoch, ktoré

majú rytmický charakter – poruchy spánku, kolísanie jadrovej telesnej teploty, hladín kortizolu. Vzťah depresie k poruchám spánku i vplyv antidepresív na spánok i spánkovú architektúru potvrdzujú elektrofyziologické merania – spánkové EEG a polysomnografia. Je to podmienené rozladením zložitých chronobiologických procesov, ktorých architektúra je postavená na synchronizácii či desynchronizácii vnútorných zdrojoch rytmicity – oscilátorov a vonkajších synchronizátorov (7, 15). Najvýznamnejším vonkajším synchronizátorom biologických rytmov je striedanie svetla a tmy a najvýznamnejším

vnútorným modulátorom rytmov v organizme je melatonín.

Melatonín (N-acetyl-5-methoxytryptamín) je látka, ktorá je v prírode rozšírená a jej výskyt bol preukázaný u rôznych foriem živých organizmov od jednobunkových, cez rastliny až po človeka. Primárne sa syntetizuje v epifýze, syntéza prebieha v retine i v čreve. Jeho tvorba a vylučovanie závisí v hlavnej miere od striedania svetla a tmy, s maximom vylučovania počas noci. Ovpľyňuje viaceré procesy, najštudovanejšie sú procesy chronobiologické. Melatonín sa viaže prevažne na dva typy receptorov (MT₁, MT₂), ktoré sú zviazané s G-proteínom. Identifikovalo sa aj ďalšie väzbové miesto na enzýme chinón-reduktáze (MT₃). MT₁ a MT₂ receptory sú najviac exprimované v *nucleus suprachiasmaticus*, štruktúre, ktorá je považovaná za hlavný vnútorný pacemaker chronobiologických procesov. Denzita a vzájomný pomer melatonínových receptorov sa mení pri dlhodobom podávaní rôznych typov antidepresív, čo naznačuje, že transmisia sprostredkovaná melatonínom je do antidepresívneho účinku zapojená vo všeobecnejšej úrovni. Samotný melatonín však antidepresívny účinok nemá (6, 12).

Sérotoninergická transmisia je v súčasnosti hlavným cieľovým systémom, kde doteraz používané antidepresíva zasahujú a je asi najpodrobnejšie preštudovaná vo vzťahu k patogenéze depresie (4). 5-HT_{2C} receptory patria do skupiny sérotoninových receptorov, ktoré sú spriahnuté s G proteínom. Majú funkčný význam pri viacerých procesoch a stavoch (motorická aktivita, termoregulácia, regulácia príjmu potravy). Predpokladaný základný význam ovplyvnenia 5HT_{2C} receptorov pri liečbe depresie je zmena ich inhibičného vplyvu na tonickú reguláciu dopamínu, a to hlavne v prefrontálnom kortexe (inak povedané: ich aktivácia vedie k zníženiu dostupnosti dopamínu). Deje sa tak priamo na dopaminergických neurónoch alebo sprostredkované cez GABA-ergné neuróny (1).

Spojenie dvoch vyššie uvedených mechanizmov v agomelatíne – agonistický účinok na melatonínové receptory a antagonistický účinok na 5-HT_{2C} receptory, z neho vytvára liek, ktorý je inovatívnou cestou v liečbe depresie. Antidepresívny účinok a špecifický efekt v ovplyvnení biologických rytmov (hlavne spánku) bol preukázaný v predklinických výskumoch i klinických štúdiách, ktoré umožnili jeho registráciu. Onedlho sa dostane aj do praktického používania a „tvrdého“ klinického overenia jeho výnimočných farmakodynamických vlastností.

Literatúra

1. Alex K. 5-HT_{2C} serotonin receptors: cellular localization and control of dopaminergic pathways in the rat brain. Thesis for the degree of doctor of philosophy. Case Western Reserve University. <http://www.ohiolink.edu>, prístup 22.4.2009.
2. Broadhurst AD. The Discovery of Imipramine from a Personal Viewpoint. In: Ban TA, Healy D, Shorter E (Eds.): The Rise of Psychopharmacology and the Story of CINP. Animula. Budapest 1998; 448: 69–75.
3. Carlezon WA Jr, Duman RS, Nestler EJ. The many faces of CREB. Trends Neurosci. 2005; 28(8): 436–445.
4. Forgáčová L. Význam sérotonínu v patogenéze depresie. Psychiatria 2004; 11: 117–123.
5. Foster JA, MacQueen G. Neurobiological Factors Linking Personality Traits and Major Depression. Can J Psychiatry 2008; 53: 6–13.
6. Hirsch-Rodriguez E, Imbesi M, Manev R, Uz T, Manev H. The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. Med Hypotheses. 2007; 69: 120–124.
7. Höschl C. Chronobiologie. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie. 2. doplněné vydání. Praha Tigris 2004: 125–131.
8. Höschl C. Poruchy nálady (Afektivní poruchy). In: Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie. 2. doplněné vydání. Praha Tigris 2004: 424–428.
9. Kořínková V, Novotný V. Racionálna liečba depresie. Metodický list racionálnej farmakoterapie 42. 2007; 11(3–4): 1–8.
10. Murray G. Diurnal mood variation in depression: a signal of disturbed circadian function? J Affect Disord. 2007; 102: 47–53.
11. Remicade. Súhrn charakteristických vlastností lieku. <http://www.nobelplus.sk/web/humanne-lieky/spc/remicade-100-mg-spc-22208.html>.
12. Šonka K, Nevšímalová S. Melatonin známe 50 let. Co o něm víme a jak jej můžeme použít. Neurol. pro praxi 2008; 9: 104–108.
13. Švestka J. Antidepresiva. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J. Psychiatrie. 2. doplněné vydání. Praha Tigris 2004: 708–722.
14. Thulier J. Ten years that changed the face of mental illness. London, Martin Dunitz 1999. 225 s.
15. Vavrušová L. Cirkadiálne rytmy a depresia. Čes. a slov. Psychiat. 2008; 104: 241–245.
16. Vinař O. Psychofarmaka II. Praha SPOFA. 1977: 302 s.

doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
jan.pecenak@faneba.sk



- Slovenská neurologická spoločnosť
- Neurologická klinika SZU
- spoločnosť SOLEN
- časopis Neurológia pre prax

organizujú

Sympóziu praktickej neurológie Neurológia PRE PRAX

3.
ročník

4. – 5. september 2009
Hotel Permon, Podbanské

www.solen.sk

Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Michaela Malová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384

e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk



GENERÁLNY PARTNER

SOLEN
MEDICAL EDUCATION