

PSIHOFARMAKI

Prof. dr. Lovro Stanovnik

Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno
toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v
Ljubljani

Glavne skupine psihiatričnih bolezni

- shizofrenija
- afektivne motnje (psihoze)
 - depresija,
 - manija
- organske psihoze

Zdravila za zdravljenje shizofrenije

Sinonimi:

- Antipsihotiki
- Nevroleptiki
- (Veliki trankvilizanti)

Značilnosti shizofrenije

- Duševna motnja, ki jo označujejo blodnje, halucinacije in motnje mišljenja (pozitivni simptomi) skupaj s socialnim umikom in poplitvenim čustvovanjem (negativni simptomi).
- Akutne epizode s pretežno pozitivnimi simptomi se često ponavljajo in preidejo v kronično obliko s pretežno negativnimi simptomi.
- Incidenca – 1% populacije z izrazito dednostno komponento.

Patogeneza shizofrenije

- Farmakološke ugotovitve skladne s hipotezo dopaminske hiperaktivnosti, nevrokemični rezultati nejasni ali negativni.
- Redno je najti povečano število dopaminskih receptorjev v limbičnem sistemu (posebno v levi hemisferi).
- Nekaj dokazov govori v prid udeležnosti serotonina in nekaterih drugih mediatorjev, npr. glutamata.

schizophrenia

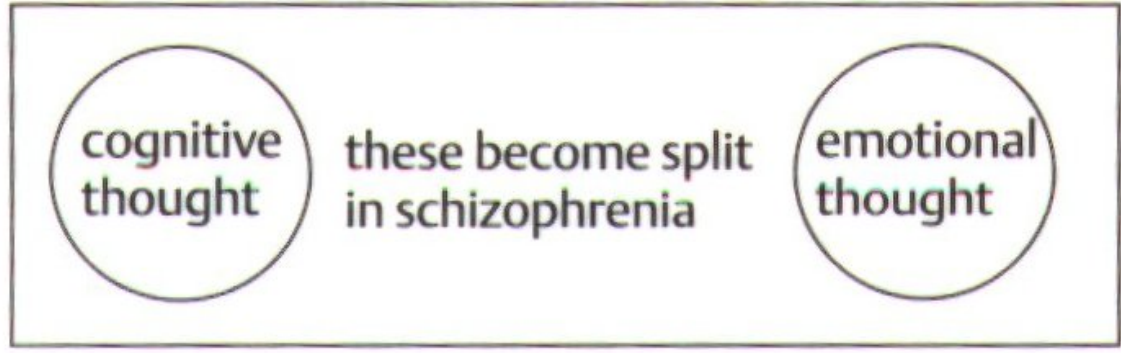
psychotic episodes

catatonic

paranoid

rigidity
posture
mutism

delusions
paranoia
hallucinations
disordered thought
inappropriate emotion



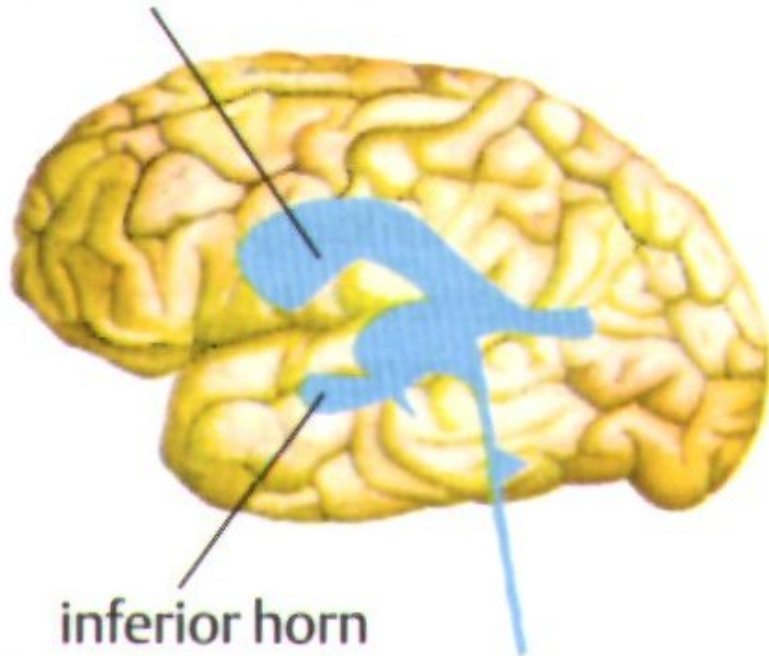
prodromal signs

psychotic episodes

residual symptoms

classification, symptoms, and possible causes

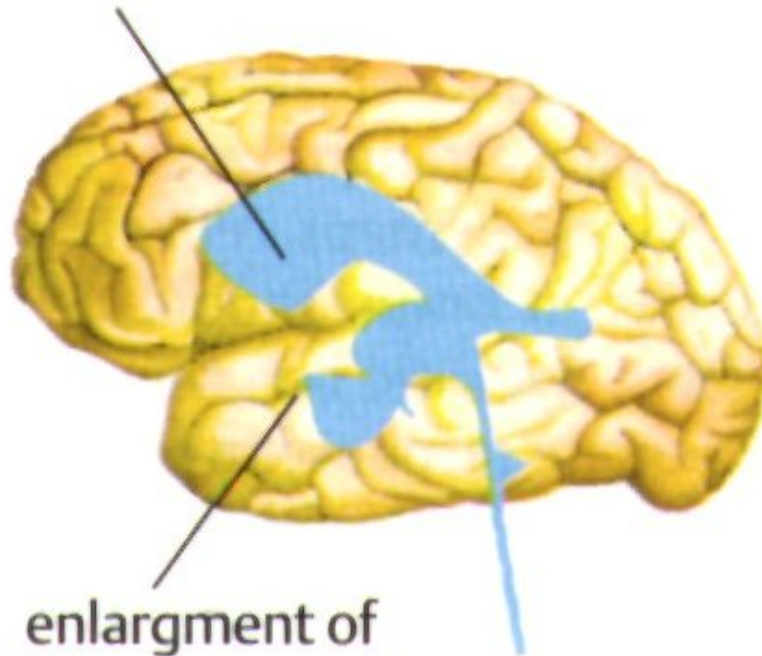
anterior horn
of lateral ventricle



inferior horn
of lateral ventricle

normal

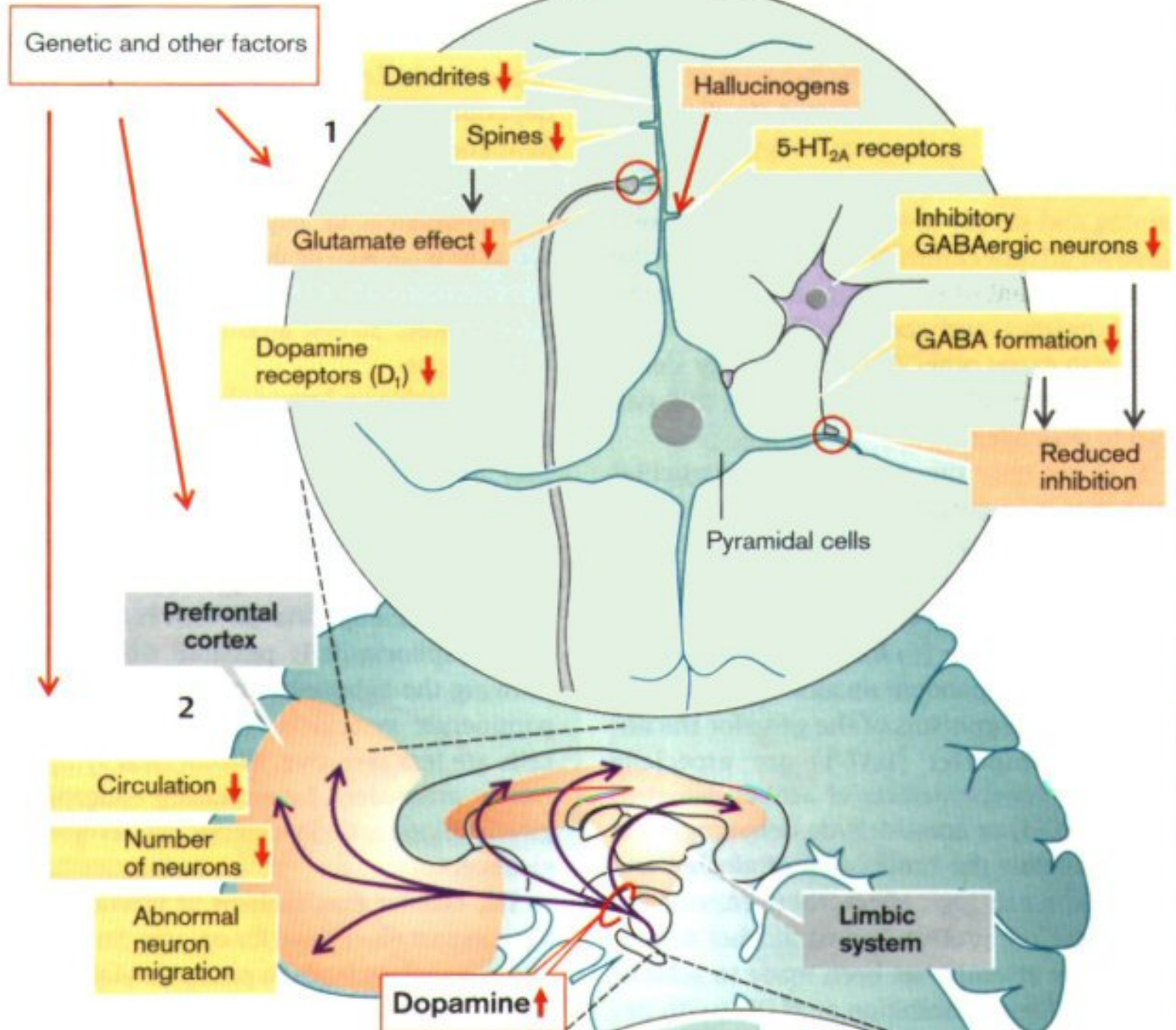
enlargement of
lateral ventricle



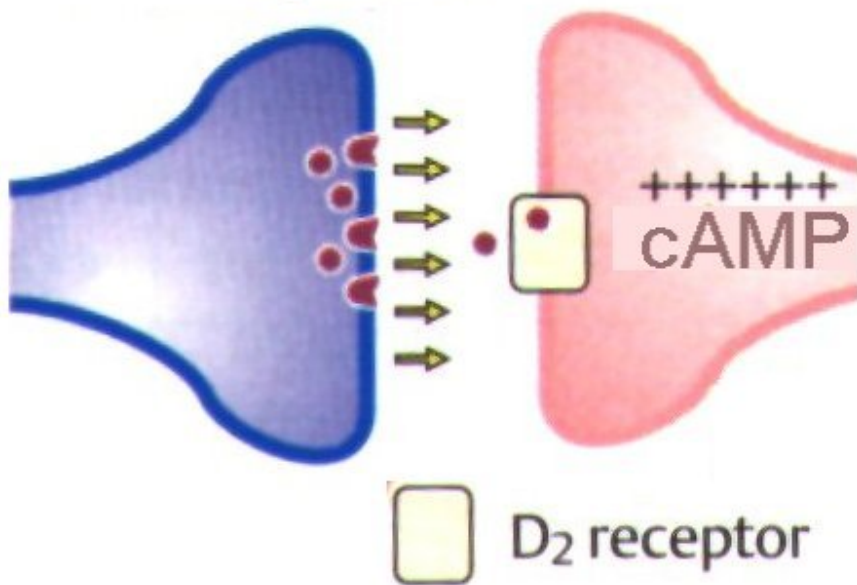
enlargement of
lateral ventricle

schizophrenia

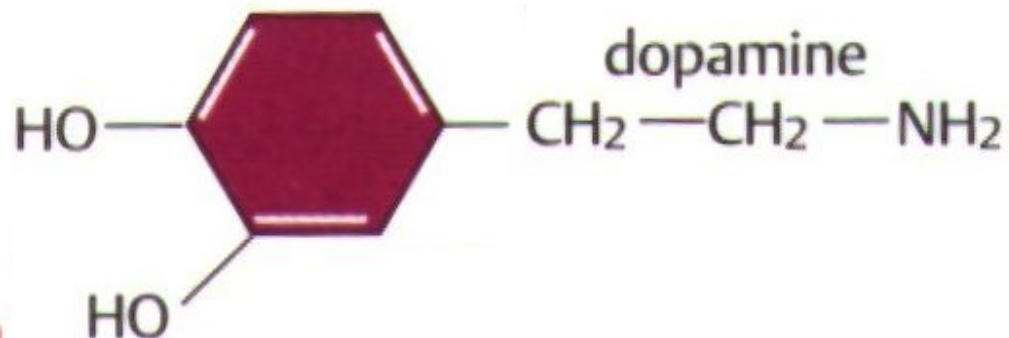
ventricular enlargement



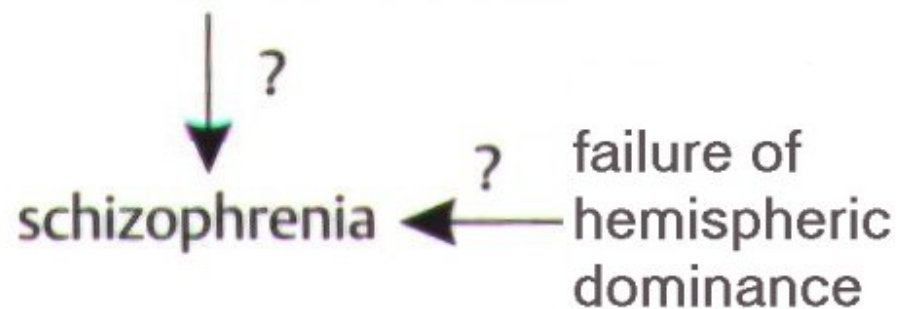
• dopamine

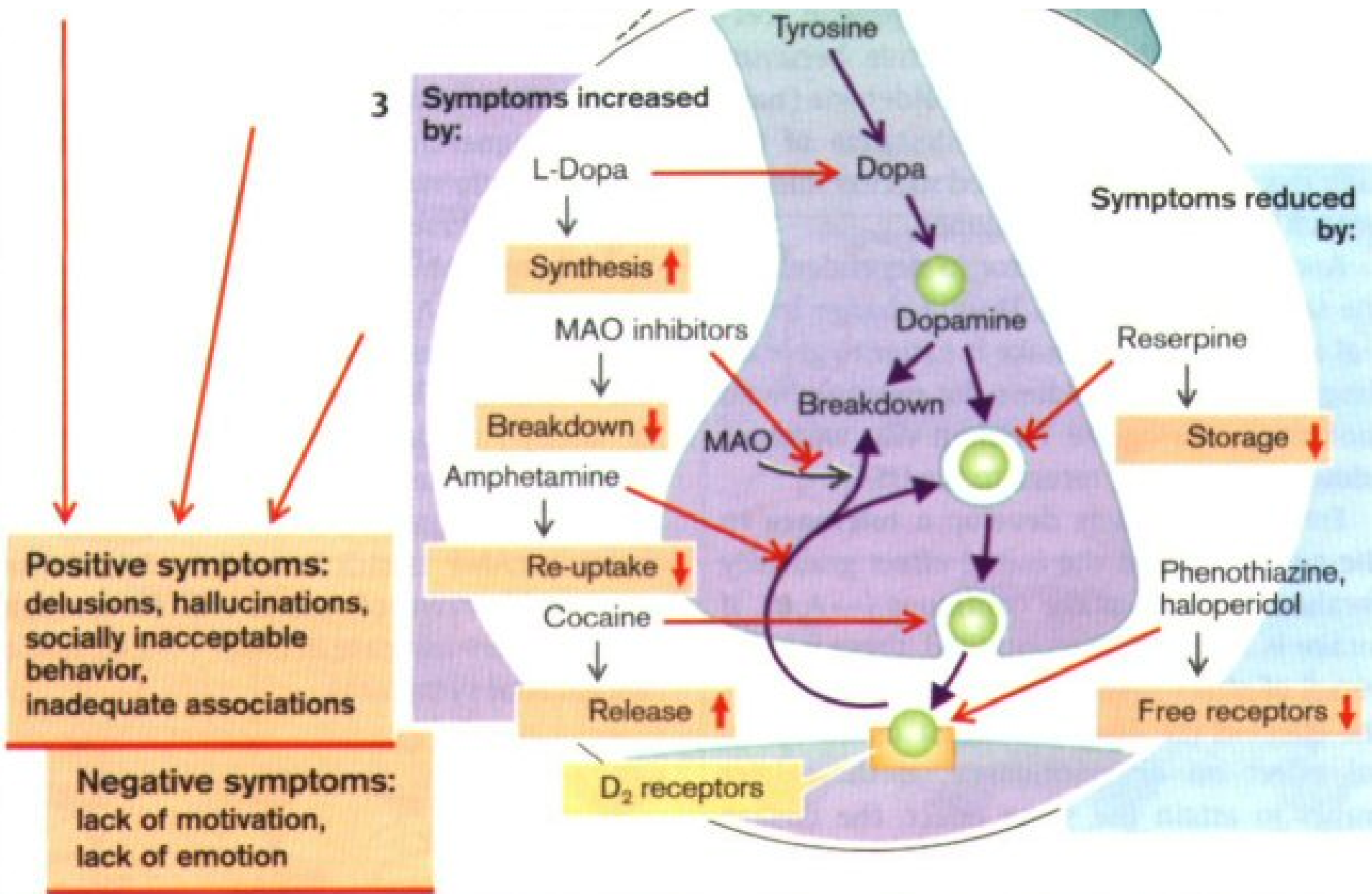


theories of schizophrenia



excess
dopaminergic
neurotransmission





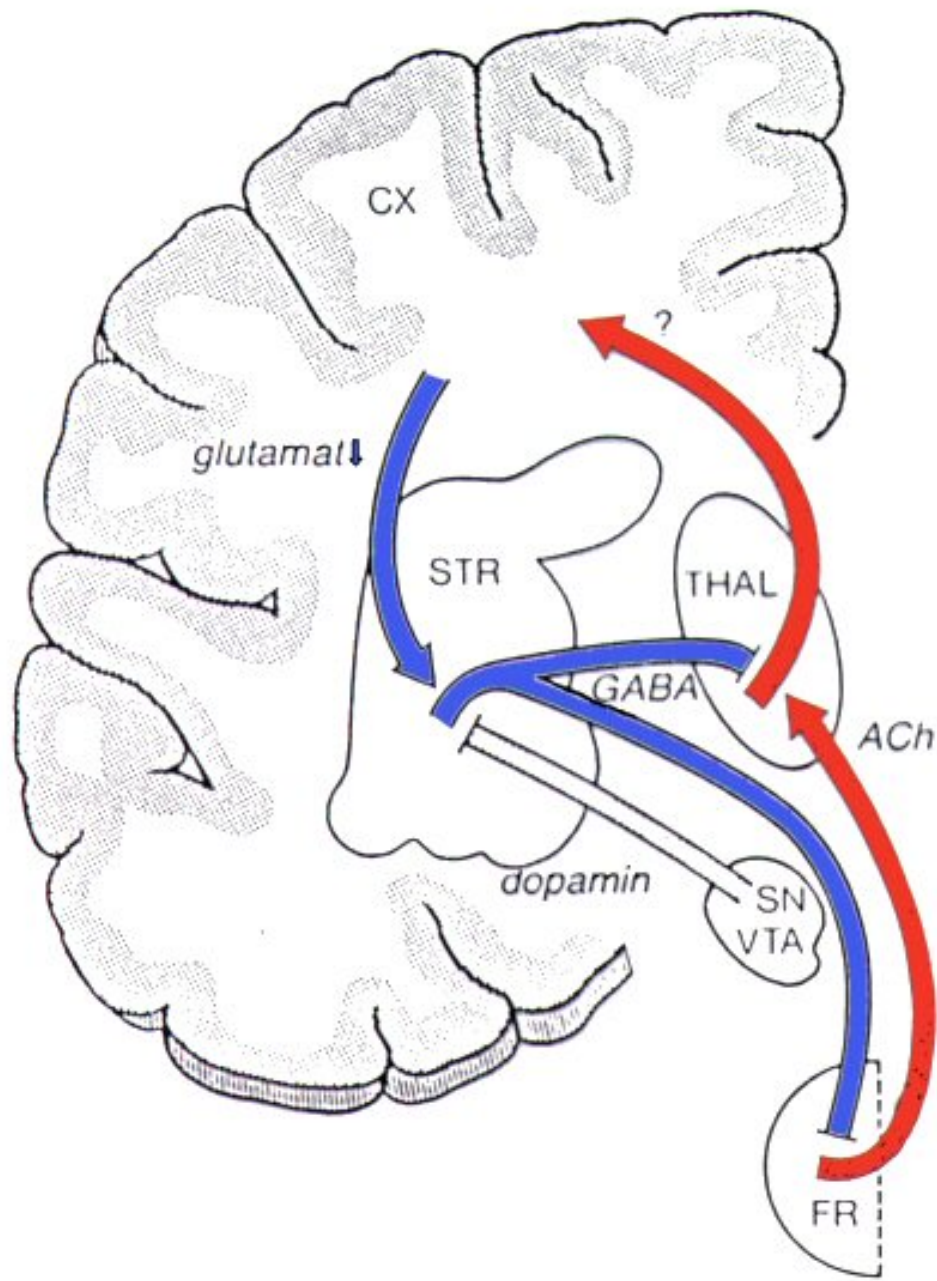


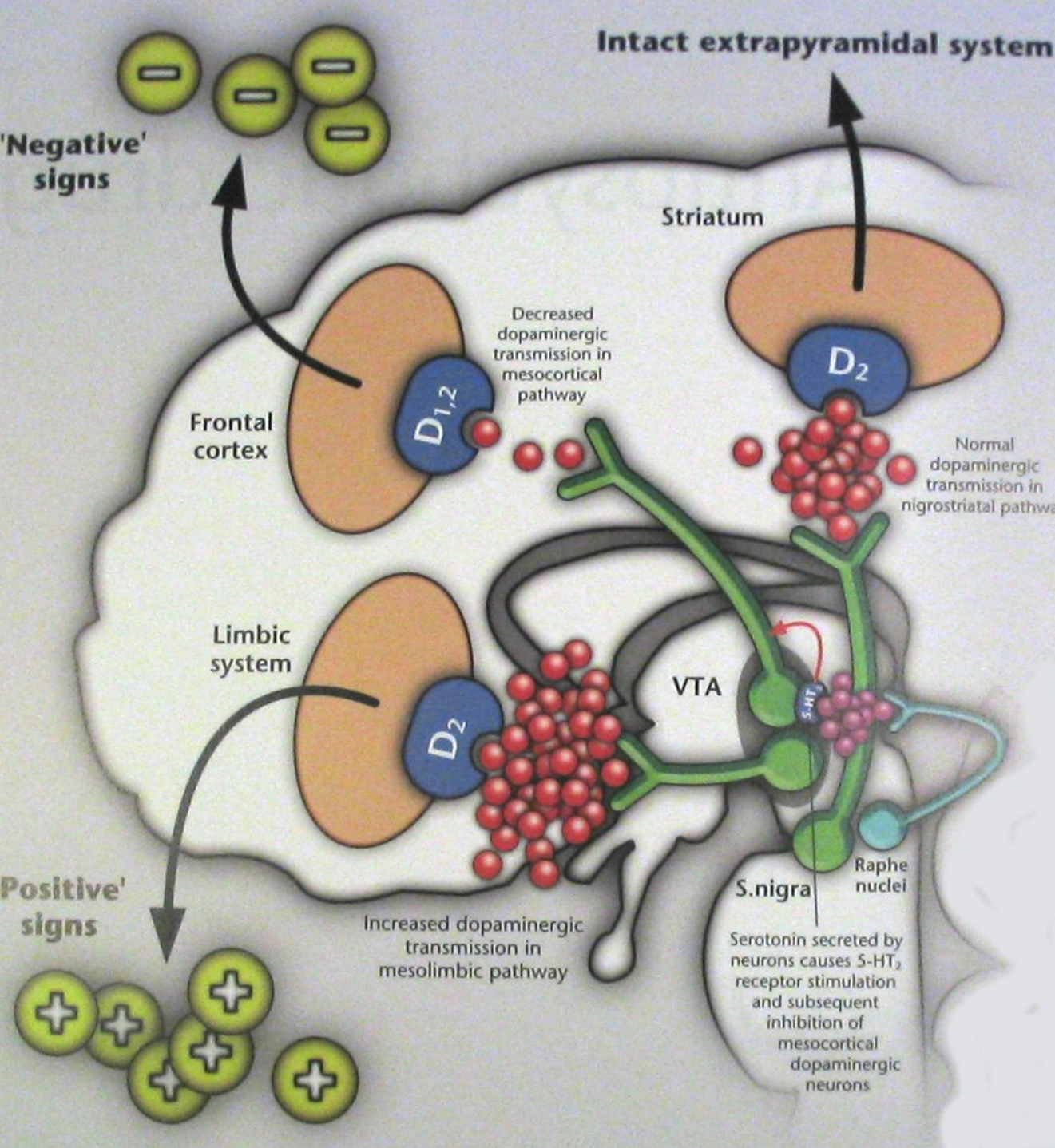
Fig. 1. Fibre connections and transmitter metabolism in the basal ganglia, thalamus and cortex illustrating the dysfunction of the cortico-striato-thalamo-cortical feed-back loop in schizophrenia. Arrows indicate excitatory pathways, bars inhibitory pathways. Open arrows and bars: pathways with presumed decreased activity; solid arrows and bars: presumed increased activity; stipples: presumed normal activity. CX, cortex; STR, striatal complex; THAL, thalamus; SN, substantia nigra; VTA, ventral tegmental area; FR, formatio reticularis; ACh, acetylcholine.

In schizophrenia there is a decreased glutamatergic excitatory input from CX on inhibitory GABAergic projections from STR to THAL and FR. The disinhibition of excitatory projections from FR to THAL and from THAL to CX increases sensory input to CX (opening of the thalamic filter) and results in hyperarousal, sensory overload, disturbed perception and psychotic behaviour. The activity of the inhibitory dopaminergic projections from SN and VTA to the GABA neurons of STR is unaltered; however, under conditions of diminished corticostriatal glutamatergic activity, the physiological dopaminergic tone additionally facilitates the opening of the thalamic filter. This becomes particularly evident if the activity of dopaminergic projections is increased pharmacologically, e.g. by dopamine agonists in patients with Parkinson's disease; the denervation-induced functional changes of dopamine receptors on GABA neurons of STR may explain their particularly pronounced susceptibility towards psychotic reactions.

Intact extrapyramidal system

'Negative' signs

'Positive' signs



Legend

- Dopamine
- Dopaminergic neurons
Nerve terminal Soma
- ○ 'Negative' and 'positive' signs
- Serotonin
- Serotonergic neurons

Inhibit? →

Receptor ■

- 5-HT₂** Serotonergic receptor subtypes
- D_{1,2}** Dopaminergic receptor subtypes
- S.nigra** Substantia nigra
- VTA** Ventral tegmental area (midbrain)

Decreased dopaminergic transmission in mesocortical pathway

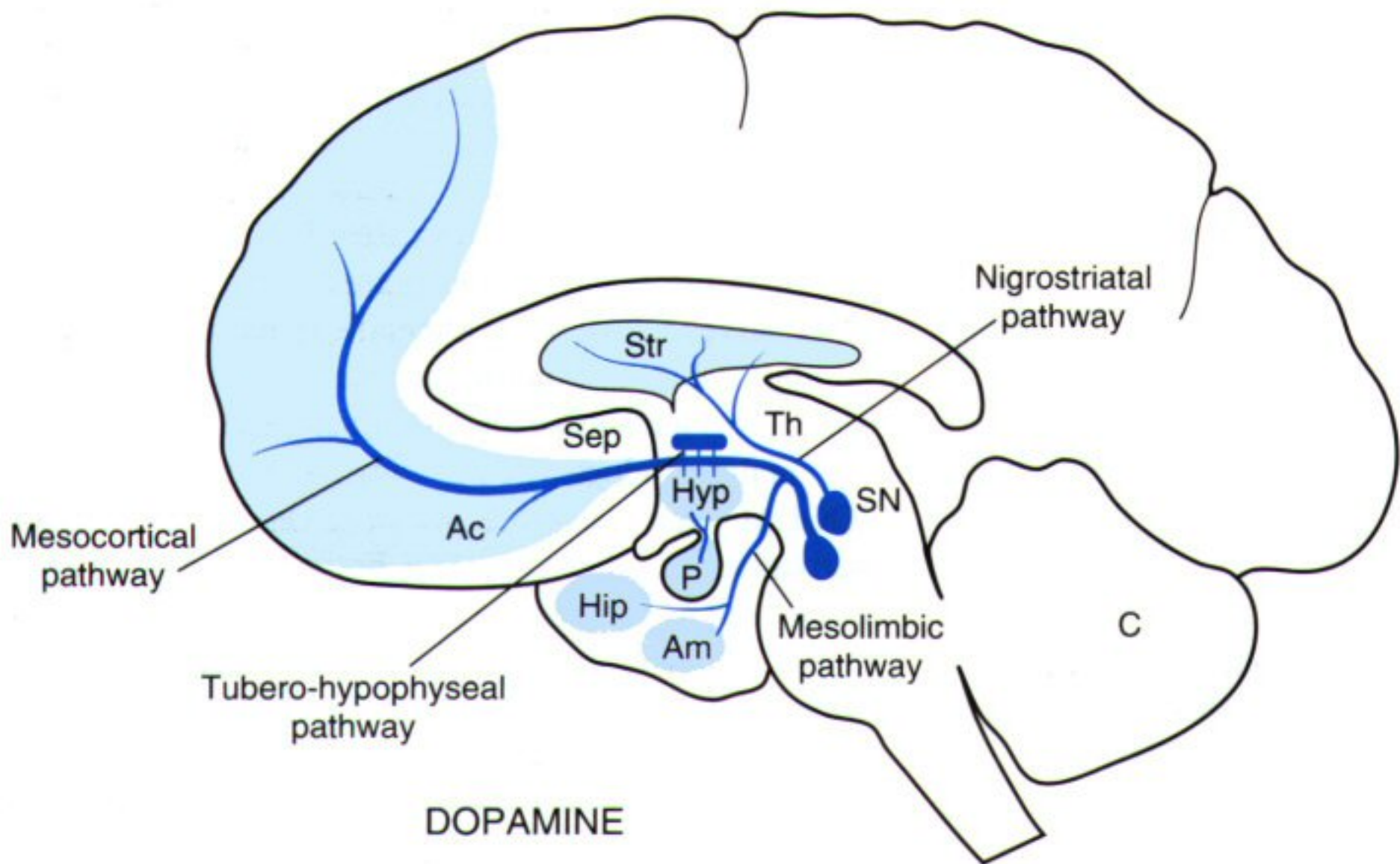
Normal dopaminergic transmission in nigrostriatal pathway

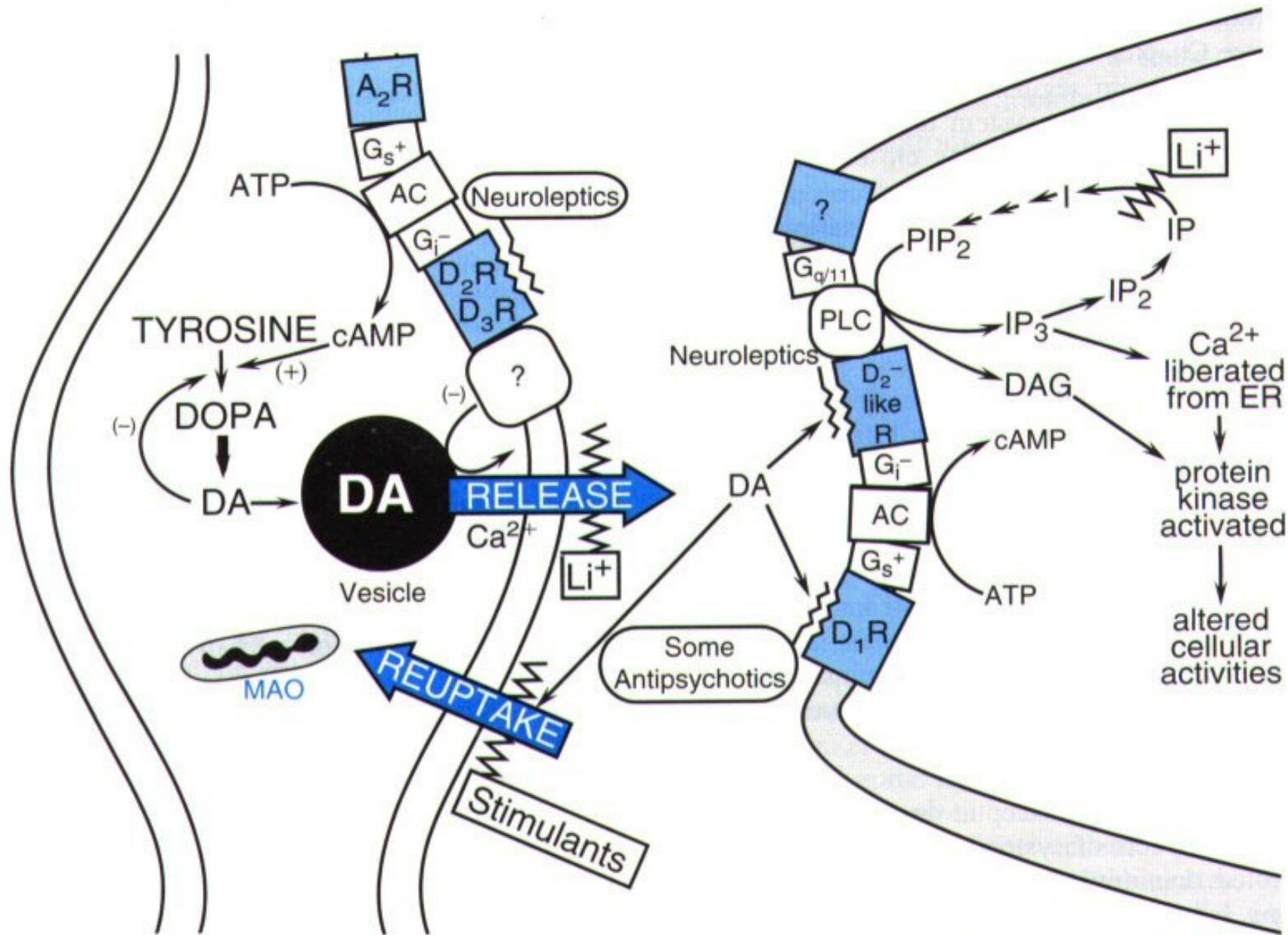
Increased dopaminergic transmission in mesolimbic pathway

Serotonin secreted by neurons causes 5-HT₂ receptor stimulation and subsequent inhibition of mesocortical dopaminergic neurons

MEHANIZEM DELOVANJA ANTIPSIHOTIKOV

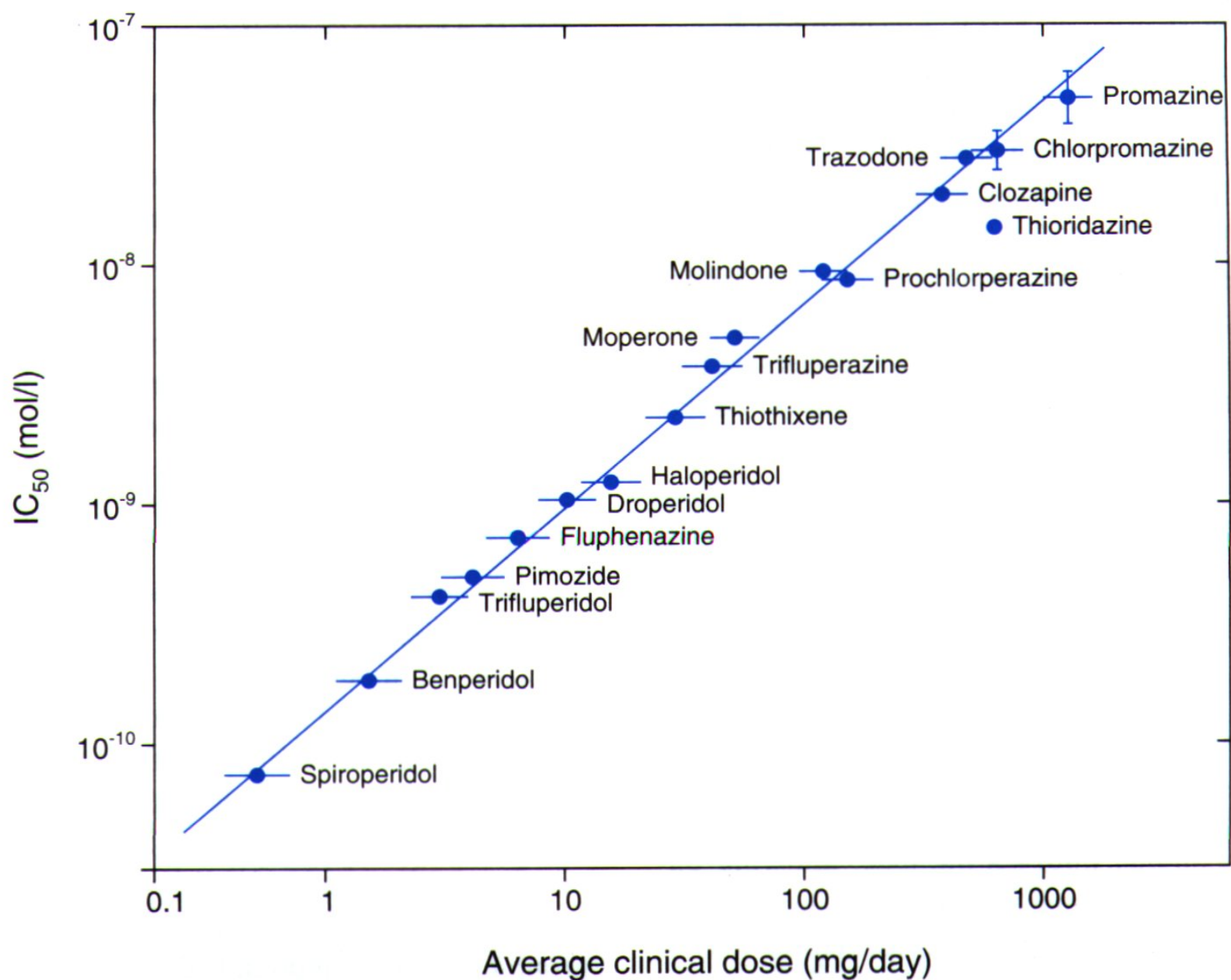
- Antagonisti receptorjev D₂, večina blokira tudi receptorje za druge monoamine, posebno 5-HT₂. Klozapin blokira tudi receptorje D₄.
- Antipsihotična učinkovitost – v korelaciji z aktivnostjo na receptorjih D₂, aktivnost na drugih receptorskih sistemih → profil stranskih učinkov.
- Nastop antipsihotičnega učinka – nekaj dni do nekaj tednov → pomen sekundarnih učinkov (npr. povečanje števila receptorjev D₂ v limbičnem sistemu).





PRESYNAPTIC
DOPAMINE NEURON

POSTSYNAPTIC
RECEPTIVE NEURON



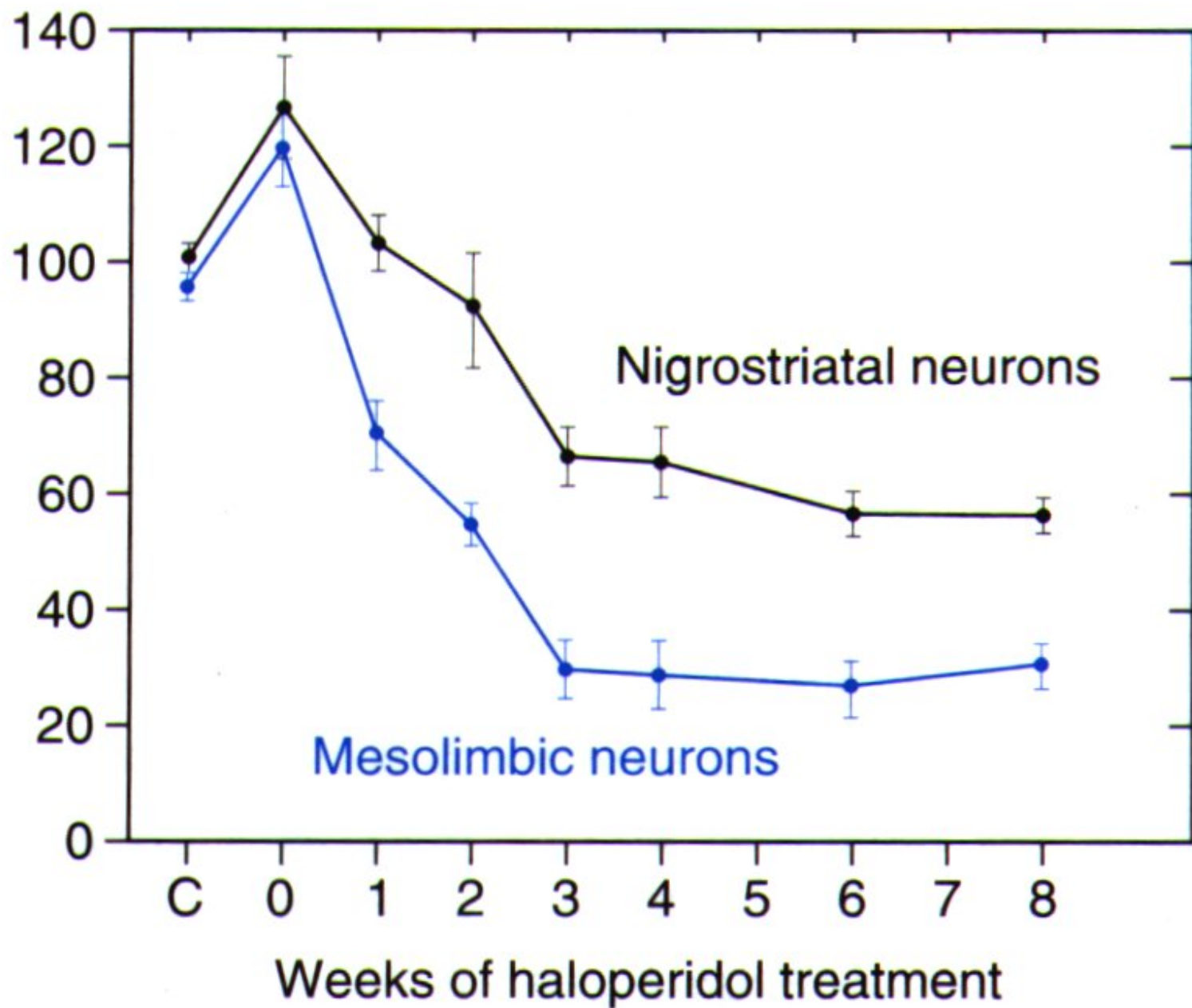
Correlation between the clinical potency and affinity for dopamine D₂-receptors among neuroleptic drugs. binding activity is expressed as the concentration needed to produce 50% inhibition of haloperidol binding.

(From: Seeman P et al. 1976 Nature 261: 717)

Dopamine receptors

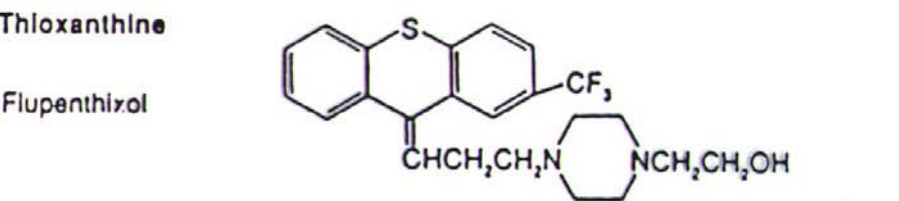
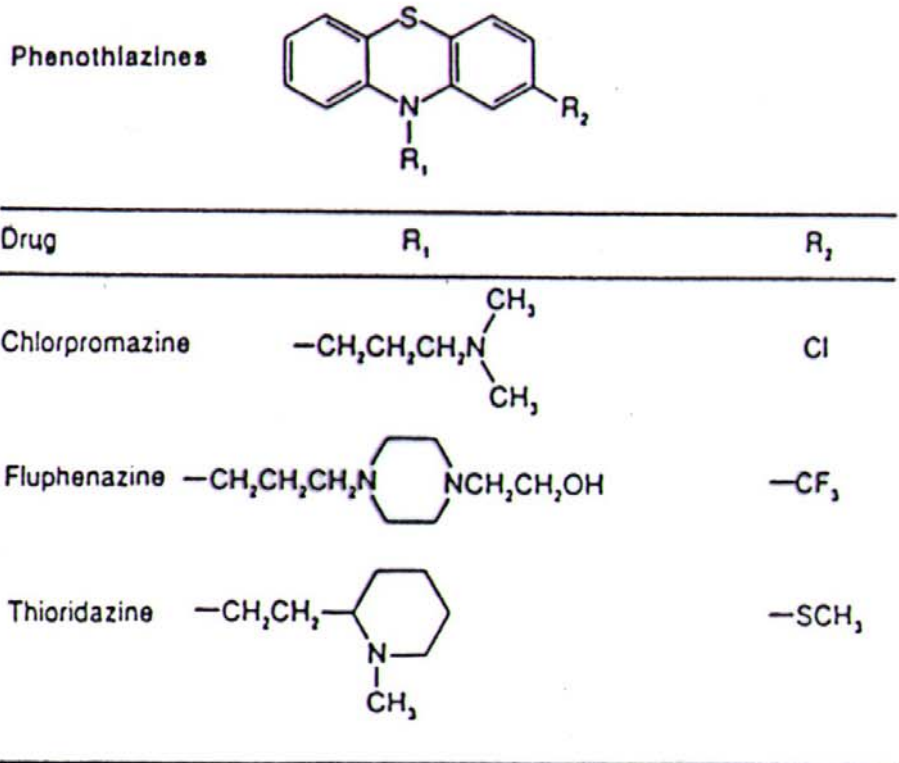
		D ₁ type		D ₂ type		
		D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Distribution	Functional role					
Cortex	Arousal, mood	++	-	++	-	-
Limbic system	Emotion, stereotypic behaviour	+++	-	+++	+	+
Basal ganglia	Motor control	++	+	+++	+	+
Hypothalamus	Autonomic and endocrine control	++	+	-	-	-
Pituitary gland	Endocrine control	-	-	+++	-	-
Agonists	Dopamine	+ (low potency)		+ (high potency)		
	Apomorphine	PA (low potency)		+ (high potency)		
	Bromocriptine	PA (low potency)		+ (high potency)		
Antagonists	Chlorpromazine	+	+	+++	+++	+
	Haloperidol	++	+	+++	+++	+++
	Spiperone	-	-	+++	+++	+++
	Sulpiride	-	-	+++	++	-
	Clozapine	+	+	+	+	++
Signal transduction		Increase cAMP		Decrease cAMP and/or increase IP ₃		
Effect		Mainly postsynaptic inhibition		Pre- and postsynaptic inhibition Stimulation/inhibition of hormone release		

Number of active cells encountered (% control)

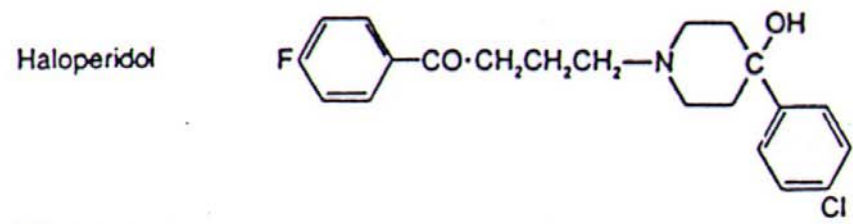


Razdelitev antipsihotikov

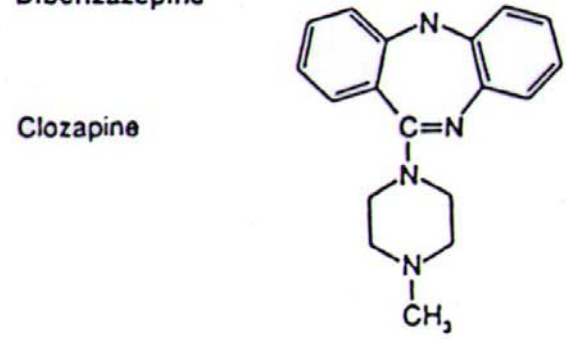
- Glavne skupine:
 - tipični antipsihotiki
 - fenotiazini (klorpromazin, flufenazin, tioridazin)
 - tioksantini (flupentiksol, klopentiksol)
 - butirofenoni (haloperidol, droperidol)
 - atipični antipsihotiki (klozapin, sulpirid, risperidon, olanzapin)
- Razlike med eno in drugo skupino niso jasno opredeljene, temeljijo pa na:
 - incidenci ekstrapiramidnih znakov (pri atipičnih jih je manj),
 - v učinkovitosti pri bolnikih, ki slabo reagirajo na zdravljenje,
 - v učinkovitosti pri negativnih simptomih



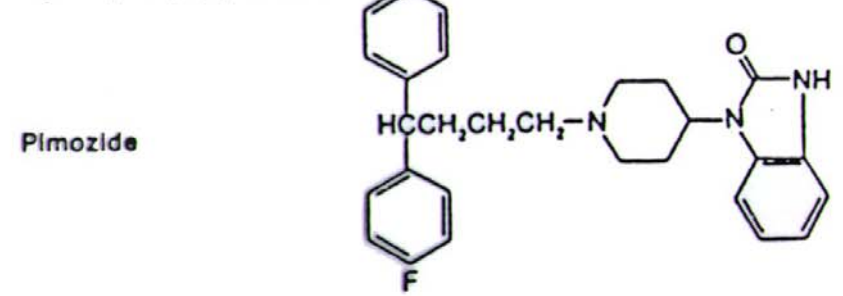
Butyrophenone



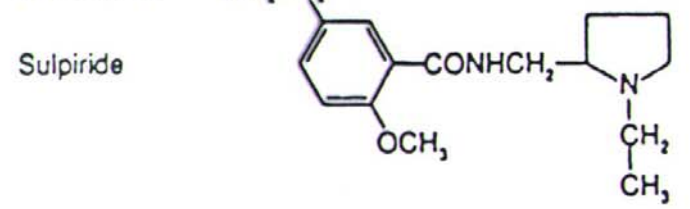
Dibenzazepine



Diphenylbutyl-piperazine



Benzamide



Učinki antipsihotikov

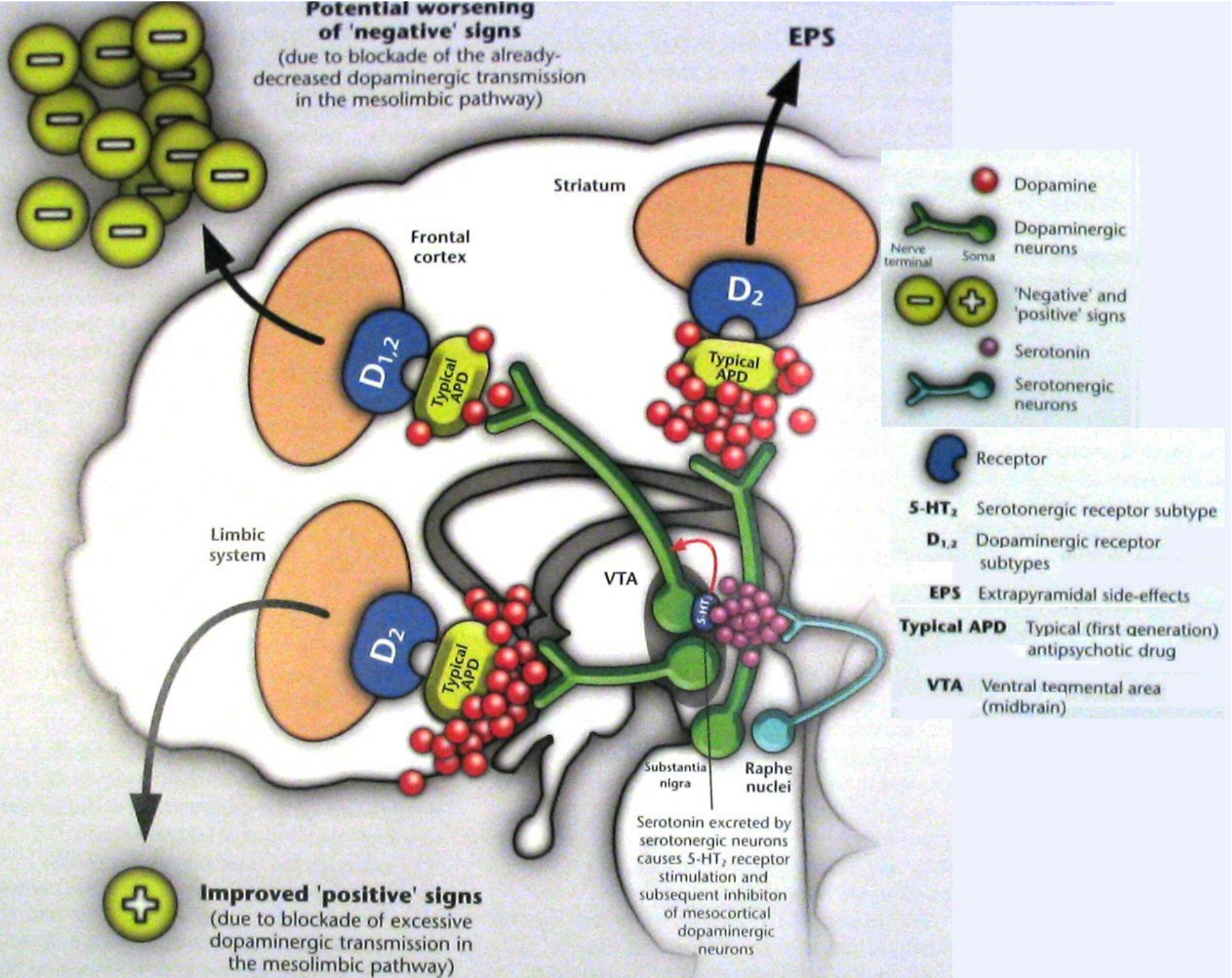
- Vpliv na vedenje

- Živalski poskusi:

- Zmanjšana spontana aktivnost → → katalepsija
 - Inhibiran pogojni refleks umika
 - Inhibirani učinki amfetamina in apomorfina

- Pri človeku:

- Zmanjšana iniciativnost
 - Upočasnen odgovor na zunanje dražljaje
 - Inhibirane agresivne tendence

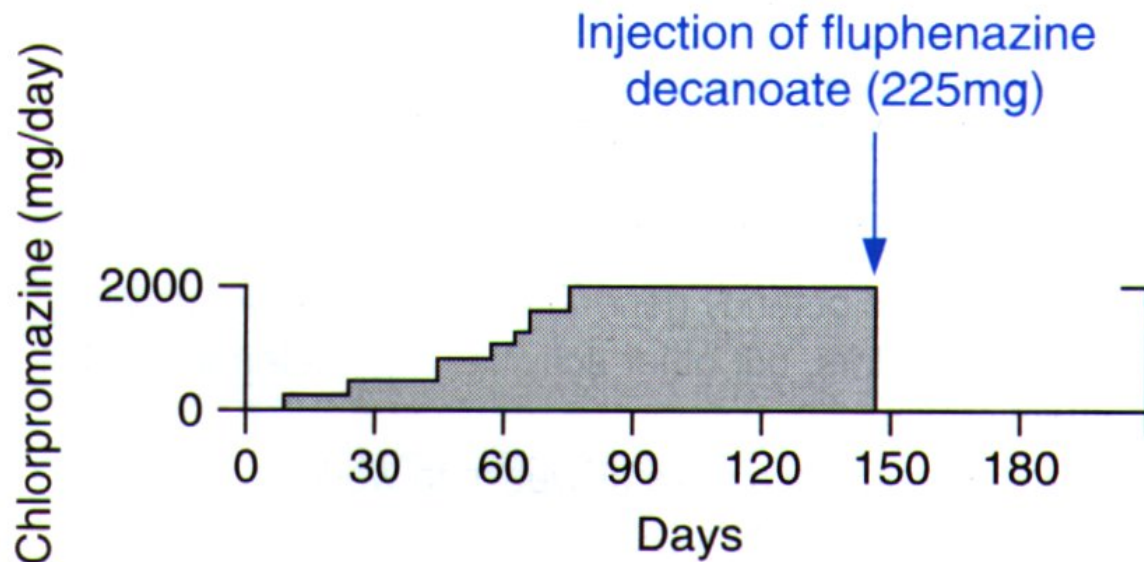
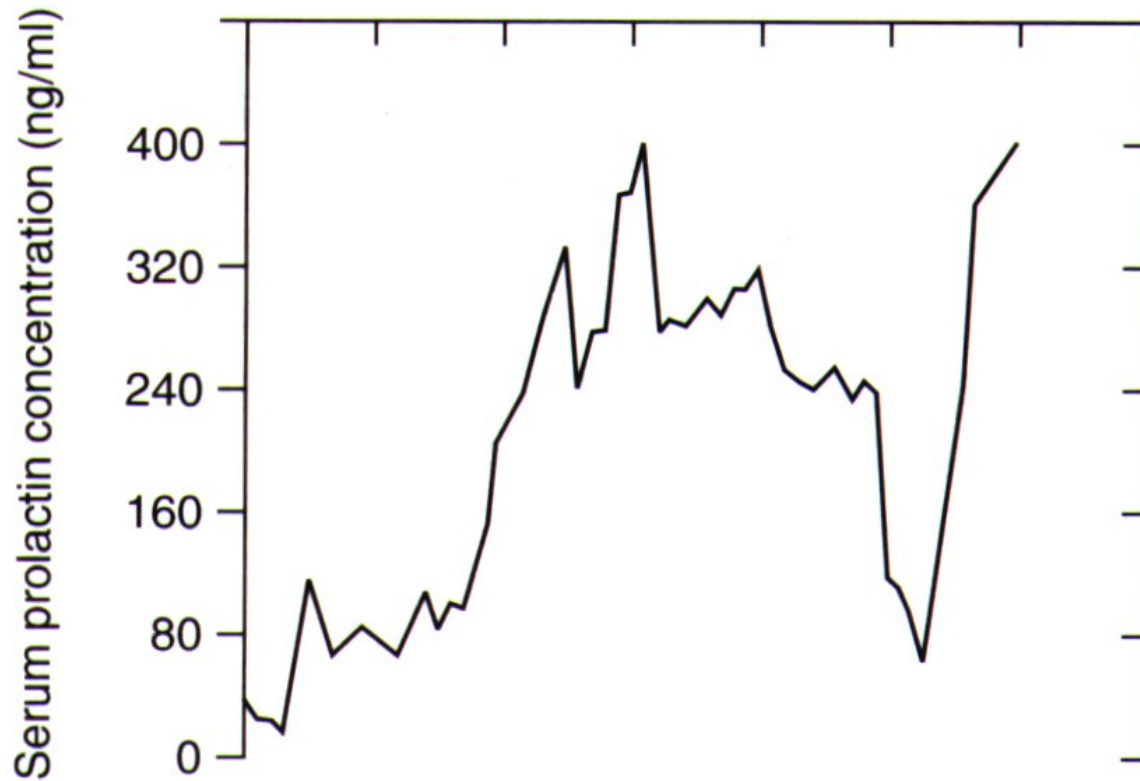


Učinki antipsihotikov

- Antiemetično delovanje (sprožilna kemoreceptorna cona)
- Motena termoregulacija (hipotalamus)
- Ekstrapiramidne motnje
- Endokrini učinki
- Učinki, ki niso vezani na R za DA
 - α^- → ortostatska hipotenzija
 - M^- → atropinovim podobni učinki
 - H_1^- → sedativno delovanje

NEŽELENI UČINKI ANTIPSIHOTIKOV

- Ekstrapiramidne motorične motnje in endokrine motnje (prolaktin) - posledica blokade dopaminskih receptorjev. Pogosto: sedacija, hipotenzija, naraščanje telesne teže.
- Fenotiazini - včasih obstrukcijski ikterus.
- Drugi stranski učinki (suha usta, motnje vida, hipotenzija) posledica blokade drugih receptorjev, zlasti receptorjev α in M-R
- Agranulocitoza - hud in redek primer idiosinkrazije. Klozapin - pogosta levkopenija → rutinska kontrola krvne slike.
- Antipsihotični maligni sindrom - redek in hud primer idiosinkrazije.



Klinične manifestacije hiperprolaktinemije pri zdravljenju z nevroleptiki

- Amenoreja
- Iregularne menstruacije
- Ginekomastija
- Galaktoreja
- Spolne disfunkcije (motnje erekcije ali ejakulacije in zmanjšan libido)
- Anovulacija
- Azoospermija
- Neplodnost
- Debelost^a
- Hirsutizem^a

^aVerjetno posledica androgenega delovanja prolaktina

Vpliv nekaterih antipsihotikov na nastop znakov hiperprolaktinemije

Zdravilo	Klinični znaki hiperprolaktinemije
Klasični	
Klorpromazin	++
Flufenazin	+++
Haloperidol	+++
Atipični	
Klozapin	-
Olanzapin	-
Ketiapin	-
Risperidon	+

Razni vzroki ortostatske hipotenzije

Motnja v regulaciji hemodinamike pri spremembi položaja

Zdravila

Motnje avtonomnega živčevja

Venska insuficienca

Dolgo ležanje

Prolaps mitralne zaklopke

Mastocitoza

Feokromocitom

Zmanjšanje intravaskularnega volumna

Izguba krvi

Izguba tekočine skozi prebavila

Diuretiki

Glukozurija

Hipoaldosteronizem

Primarna insuficienca nadledvične žleze

Diabetes insipidus

Zdravila, ki povzročajo ortostatsko hipotenzijo

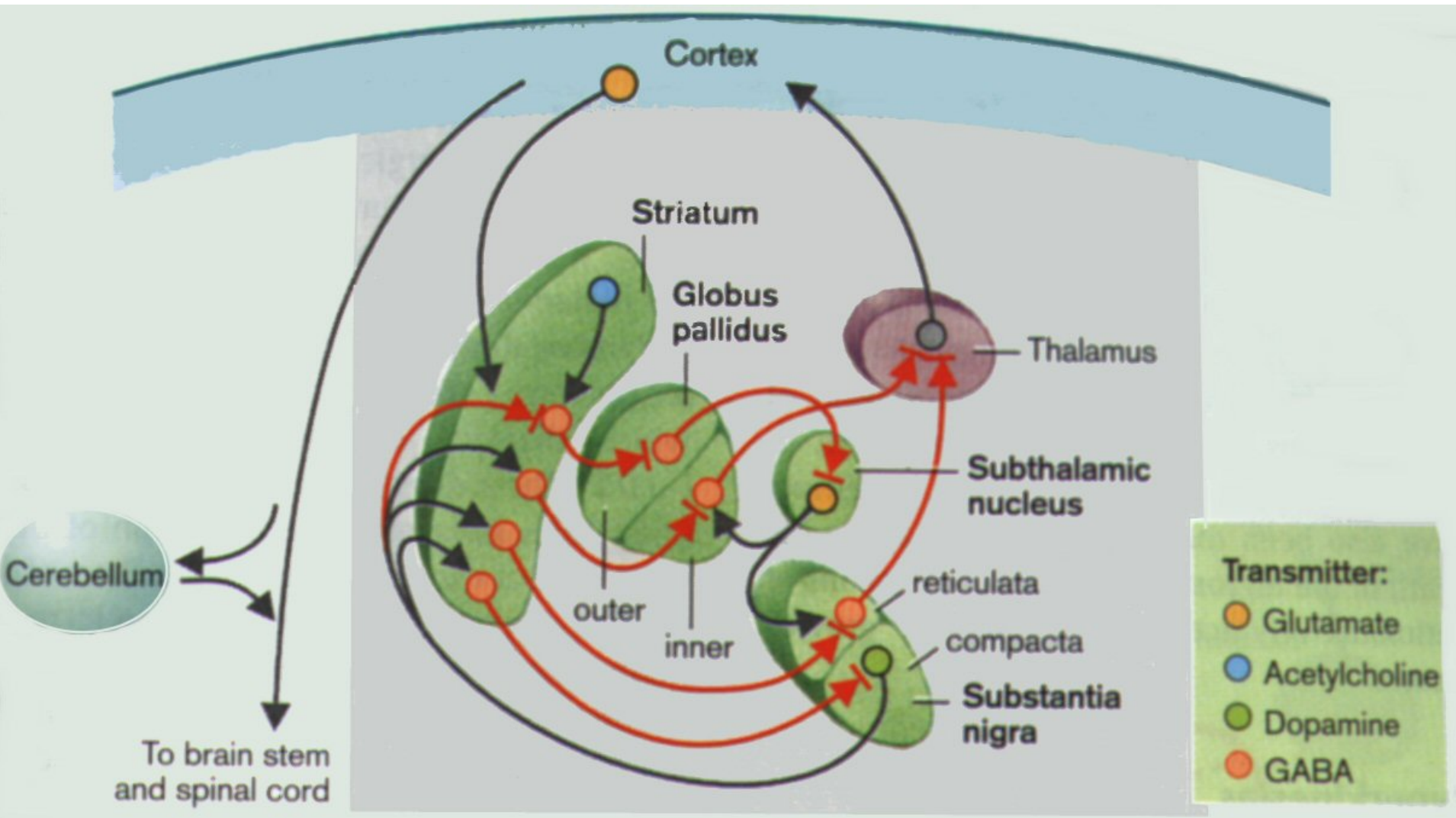
- Alkohol
- Antiadrenergična zdravila
- Zdravila proti angini pectoris
- Antiaritmiki
- Antiholinergiki
- Antidepresivi
- Antihipertenzivi
- Antiparkinsoniki
- Diuretiki
- Narkotični analgetiki
- Nevroleptiki
- Sedativi

MOTORIČNE MOTNJE PO ANTIPSIHOTIKIH I

- Glavni problem zdravljenja z antipsihotiki.
- Dva tipa motenj:
 - akutne, reverzibilne distonije in parkinsonovi boleznimi podobni simptomi,
 - počasi razvijajoča se tardivna diskinezija, ki je često ireverzibilna
- Akutni simptomi (nehotni gibi, tremor in rigidnost) - verjetno direktna posledica blokade nigrostriatnih dopaminskih receptorjev.

MOTORIČNE MOTNJE PO ANTIPSIHOTIKIH II

- Tardivna diskinezija (nehotni zgibki obraza in udov)
- po mesecih ali letih antipsihotičnega zdravljenja.
Verjetna povezava s proliferacijo dopaminskih receptorjev (presinaptičnih ?) v corpus striatum.
Zdravljenje je v glavnem neuspešno.
- Pojavnost motoričnih motenj manjša pri atipičnih antipsihotikih, posebno pri klozapinu. Posledica relativno močne muskarinske blokade ali njihove relativne selektivnosti za mezolimbični dopaminski sistem v primerjavi z nigrostriatnim?



Characteristics of antipsychotic drugs

Drug	Receptor affinity					
	D ₁	D ₂	α -adr	H ₁	mACh	5-HT ₂
Classical						
Chlorpromazine	++	+++	+++	++	++	+
Thioridazine	+	++	+++	-	++	++
Haloperidol	+	+++	±	+	±	+
Flupenthixol	++	+++	++	-	-	+++

Characteristics of antipsychotic drugs

Drug	Main side-effects				Notes
	EPS	Sed.	Hypo.	Other	
Classical					
Chlorpromazine	++	++	++	Increased prolactin (gynaecomastia) Hypothermia Anticholinergic effects Hypersensitivity reactions Obstructive jaundice	Phenothiazine class Fluphenazine, trifluoperazine are similar, but: <ul style="list-style-type: none"> • do not cause jaundice • less hypotension • more EPS Fluphenazine available as depot preparation
Thioridazine	+	++	++	As chlorpromazine, but does not cause jaundice	Phenothiazine class First drug with lower EPS tendency
Haloperidol	+++	-	++	As chlorpromazine, but does not cause jaundice Fewer anticholinergic side-effects	Butyrophenone class Widely used antipsychotic drug Strong EPS tendency
Flupenthixol	++	+	+	Increased prolactin (gynaecomastia) Restlessness	Clopenthixol is similar Available as depot preparations

Characteristics of antipsychotic drugs

Drug	Receptor affinity					
	D ₁	D ₂	α-adr	H ₁	mACh	5-HT ₂
Atypical						
Sulpiride	–	+++	–	–	–	–
Clozapine	++	++	++	++	++	+++
Risperidone	–	+++	++	–	–	+++
Sertindole	–	+++	++	–	–	+++
Seroquel	–	+	+++	–	++	+







Characteristics of antipsychotic drugs

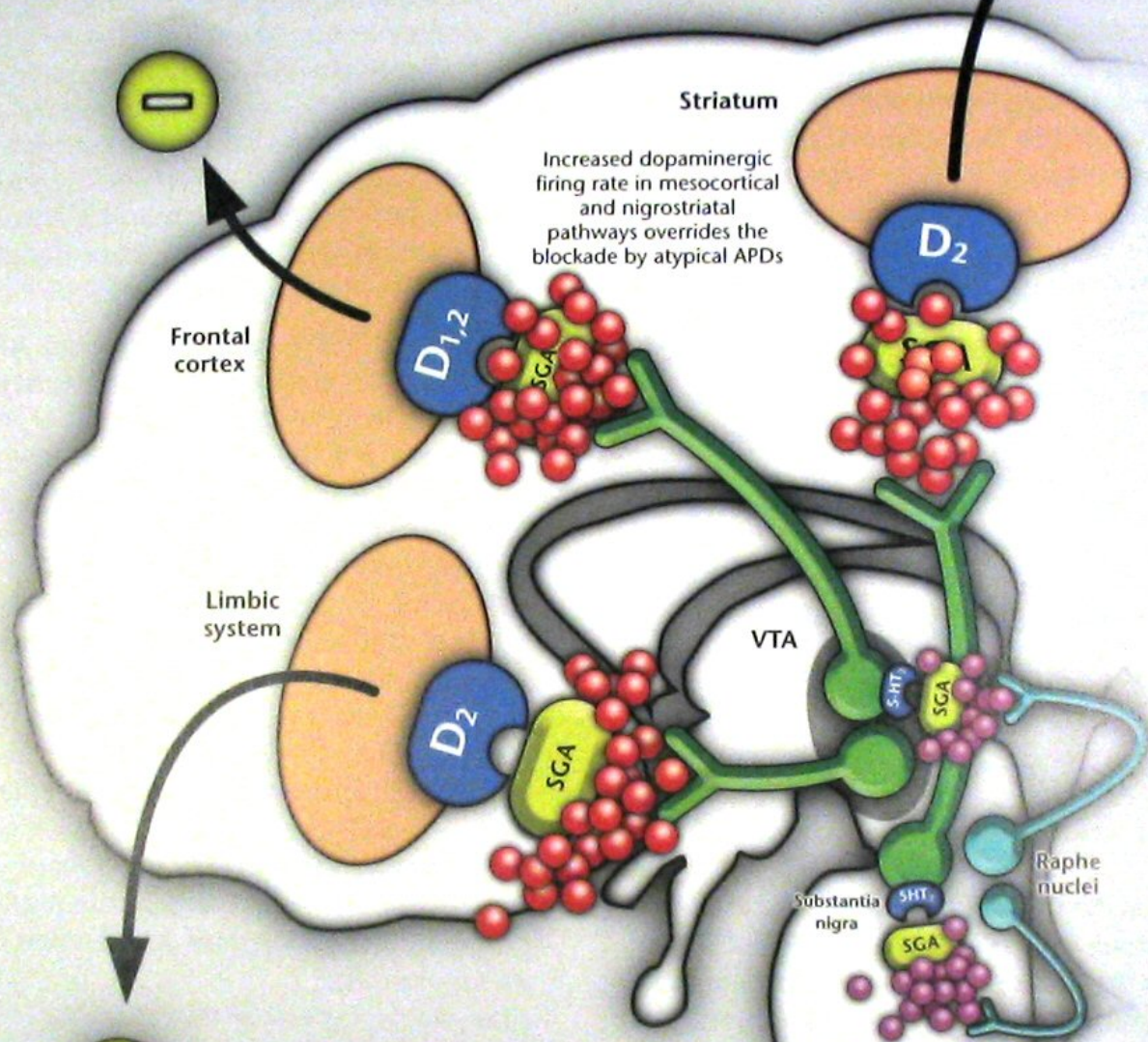
Drug	Main side-effects			Notes	
	EPS	Sed.	Hypo. Other		
Atypical Sulpiride	+	+	-	Increased prolactin (gynaecomastia)	Benzamide class Selective D ₂ /D ₃ antagonist Less EPS than haloperidol Poorly absorbed. Remoxipride and pimozide (long-acting) are similar
Clozapine	-	++	+	Risk of agranulocytosis (~1%)— regular blood counts required Seizures Salivation Anticholinergic side-effects Weight gain	Dibenzodiazepine class Antagonist at D ₄ -receptors No EPS Shows efficacy in 'treatment-resistant' patients Effective against negative and positive symptoms Olanzapine is similar, without risk of agranulocytosis
Risperidone	+	++	+	Weight gain EPS at high doses Hypotension	Benzixazole class ? Effective against negative symptoms
Sertindole	+	+	++	Ventricular dysrhythmias (ECG checks advisable) Weight gain Nasal congestion	Long plasma half-life (~3 days) ? Effective against negative symptoms
Seroquel	+	++	++	Tachycardia Agitation Dry mouth	Novel type, acting mainly on α -adrenoceptors Not yet fully evaluated

Potential improvement in 'negative' signs
 (due to the much-increased dopaminergic transmission in mesocortical pathway)

Infrequent extrapyramidal side-effects

Legend

-  Dopamine
-  Dopaminergic neurons
-  'Negative' and 'positive' signs
-  Serotonin
-  Serotonergic neurons
-  Receptor
- 5-HT₂** Serotonergic receptor subtype
- D_{1,2}** Dopaminergic receptor subtypes
- SGA** Second-generation ('atypical') antipsychotic drug
- VTA** Ventral tegmental area (midbrain)

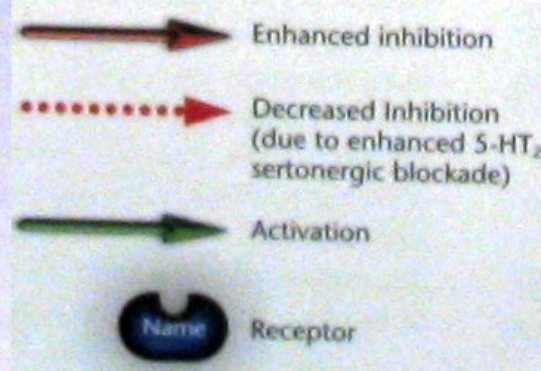
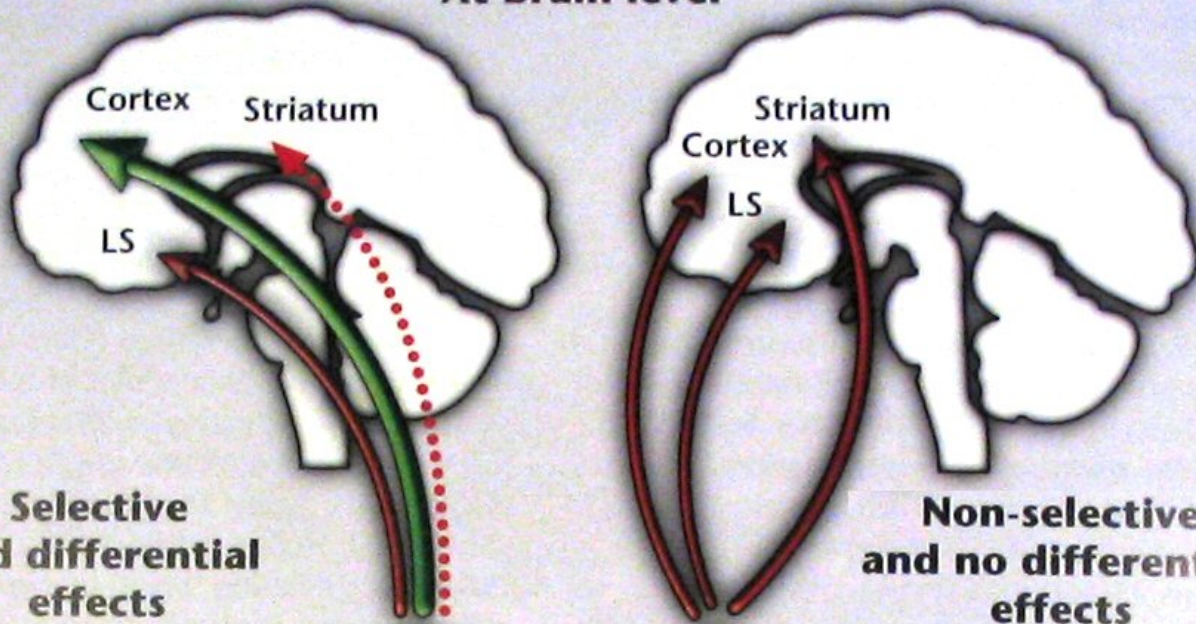


Increased dopaminergic firing rate in mesocortical and nigrostriatal pathways overrides the blockade by atypical APDs

5-HT₂ receptor blockade (by SGAs) stops the inhibitory effect of the serotonergic neurons on mesocortical and nigrostriatal dopaminergic neurons (i.e. with subsequent increase in their firing rate)

Improved 'positive' signs
 (due to blockade of excessive dopaminergic transmission in the mesolimbic pathway)

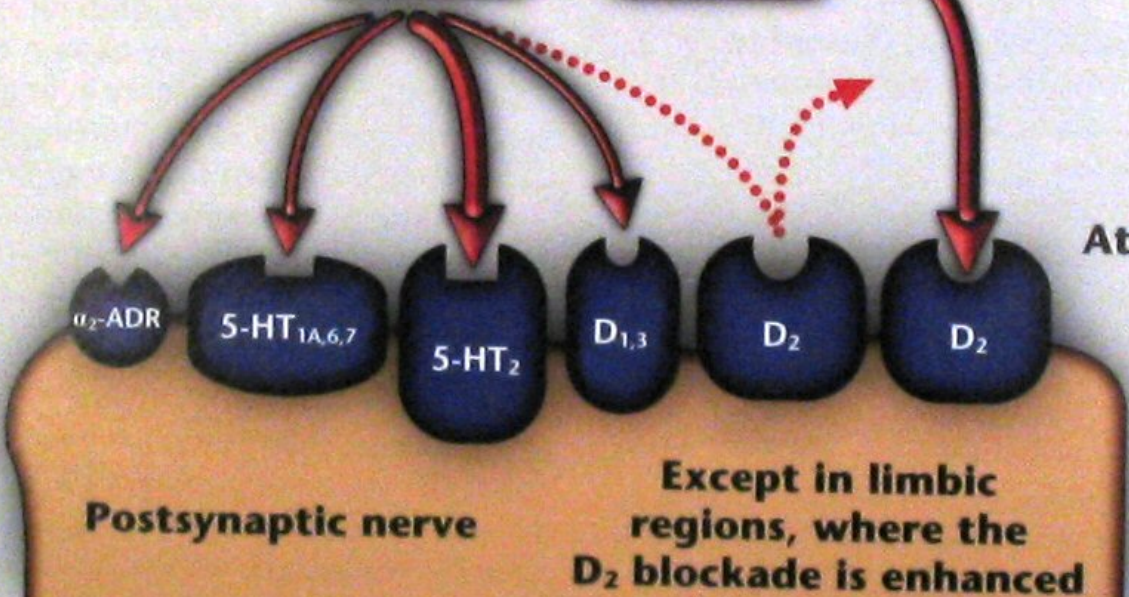
At brain level



- 5-HT_{1A,2,6,7} Serotonergic receptor subtypes
- α₂-ADR Adrenergic receptor subtype
- APD Antipsychotic drug
- D_{1,2,3} Dopaminergic receptor subtypes
- LS Limbic system

'Atypical' APD

'Typical' APD



At neuronal level

KLINIČNA UPORABNOST ANTIPSIHOTIKOV

- Uspešno odpravljajo simptome akutne shizofrenije; včasih potrebne velike doze.
- Dolgotrajno antipsihotično zdravljenje često uspešno preprečuje napade shizofrenije in bolnikom omogoča normalno življenje.
- Vzdrževalno zdravljenje → depo preparati.
- Manj učinkoviti pri zdravljenju negativnih simptomov bolezni.
- Približno 40% bolnikov - slab odziv na zdravljenje; pri teh včasih učinkovit klozapin in drugi atipični antipsihotiki.

ANTIDEPRESIVI

Depresija

- Motnje razpoloženja (afektivne motnje)
- Občutek bednosti, zavrženosti, krivde, grdote...
- Apatija in pesimizem
- Zmanjšana motivacija, neodločnost
- Upočasnjene misli
- Motnje spanca, izguba apetita
- Nastopa izolirana ali v izmenjavi z manično fazo (nabodrenost....) → bipolarna motnja

MONOAMINSKA TEORIJA DEPRESIJE

- Predložena 1965 (Schildkraut): depresija - posledica funkcionalno nezadostnega monoaminskega prenosa v CŽ (NA in/ali 5-HT).
- Osnova: Antidepresivna zdravila (TCA in MAOI) pospešujejo monoaminergični sinaptični prenos in lastnosti drugih zdravil (rezerpin), ki povzročajo depresijo.
- Drugi farmakološki podatki te teorije ne podpirajo.
- Biokemične študije na deprimiranih bolnikih v glavnem ne podpirajo te teorije v njeni poenostavljeni obliki.
- Čeprav ta teorija v svoji preprosti obliki ne vzdrži kritike, pa farmakološka manipulacija monoaminergičnega sinaptičnega prenosa ostaja najbolj uspešen pristop k zdravljenju depresije.




Pharmacological evidence relating to the monoamine hypothesis of depression

Drug	Principal action	Effect in depressed patients
Effects consistent with		
Tricyclic antidepressants	Block NA and 5-HT reuptake	Mood ↑
MAO inhibitors	Increase stores of NA and 5-HT	Mood ↑
α-methyltyrosine	Inhibits NA synthesis	Mood ↓ Calming of manic pat.
Methyldopa	Inhibits NA synthesis	Mood ↓
Reserpine	Inhibits NA and 5-HT storage	Mood ↓
Electroconvulsive therapy	?Incr. CNS resp. to NA and 5-HT	Mood ↑
Effects that do not support		
Amphetamine	Releases NA and blocks reupt.	None. Euphoria in normal subj.
Cocaine	Inhibits NA reuptake	None. Euphoria in normal subj.
Tryptophan (5-HTP)	Increase 5-HT synthesis	Mood? ↑ in some studies
α- and β- antagonists	Block actions of NA	Mood slightly ↓ with β-antag. No effect on manic patients
Methysergide	5-HT antagonist	None
L-dopa	Increases NA synthesis	None
Iprindole	No effect on amine metabolism	Mood ↑

Presynaptic nerve terminal

Upregulated inhibitory autoreceptors (e.g. α_2 -adrenergic)

Legend

-  Feedback inhibition (enhanced)
-  Loss of dendrites and/or change in morphology
-  Low concentration

Low synaptic NE and/or 5-HT

Postsynaptic nerve

Soma

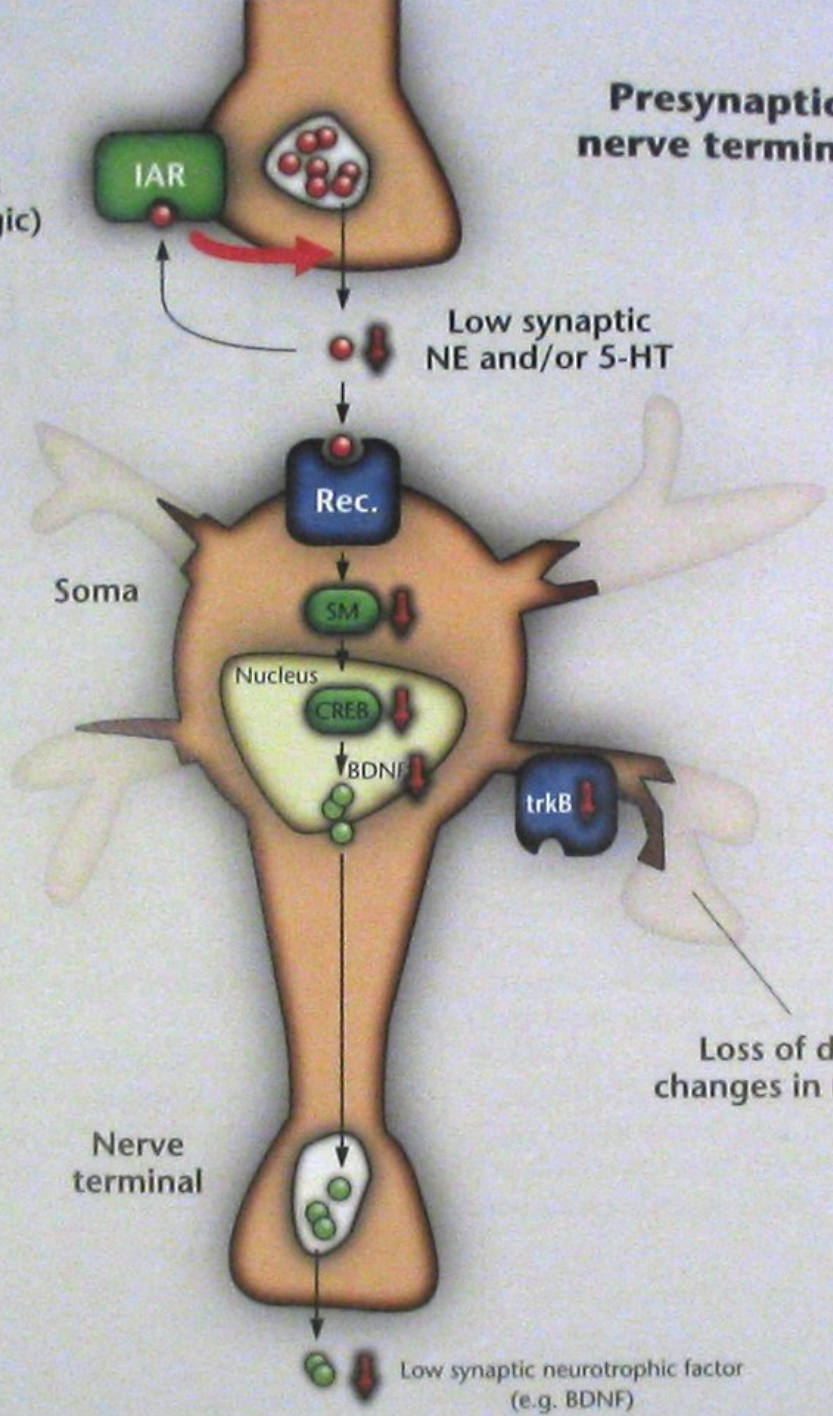
Nucleus

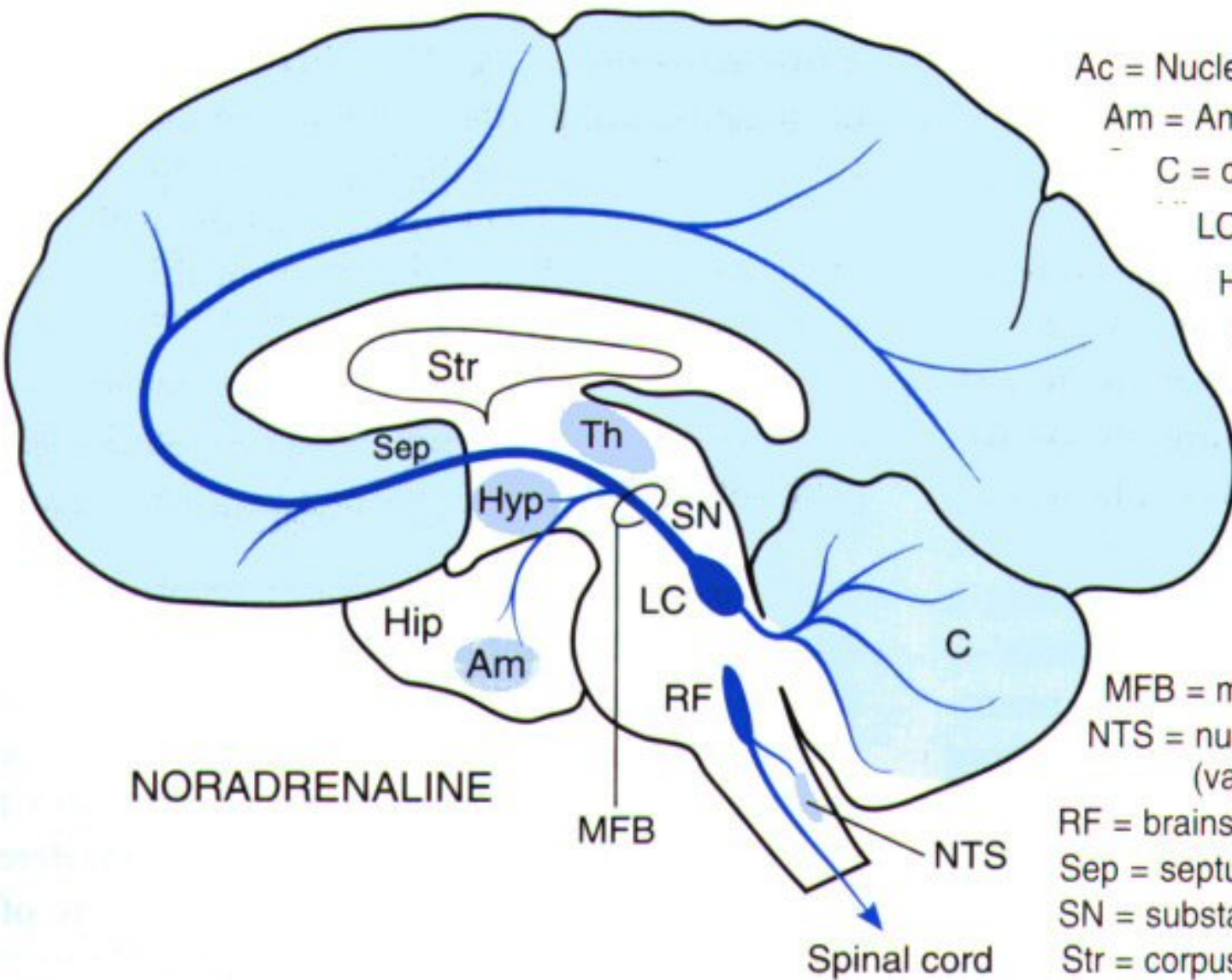
Nerve terminal

Loss of dendrites/
changes in morphology

Low synaptic neurotrophic factor (e.g. BDNF)

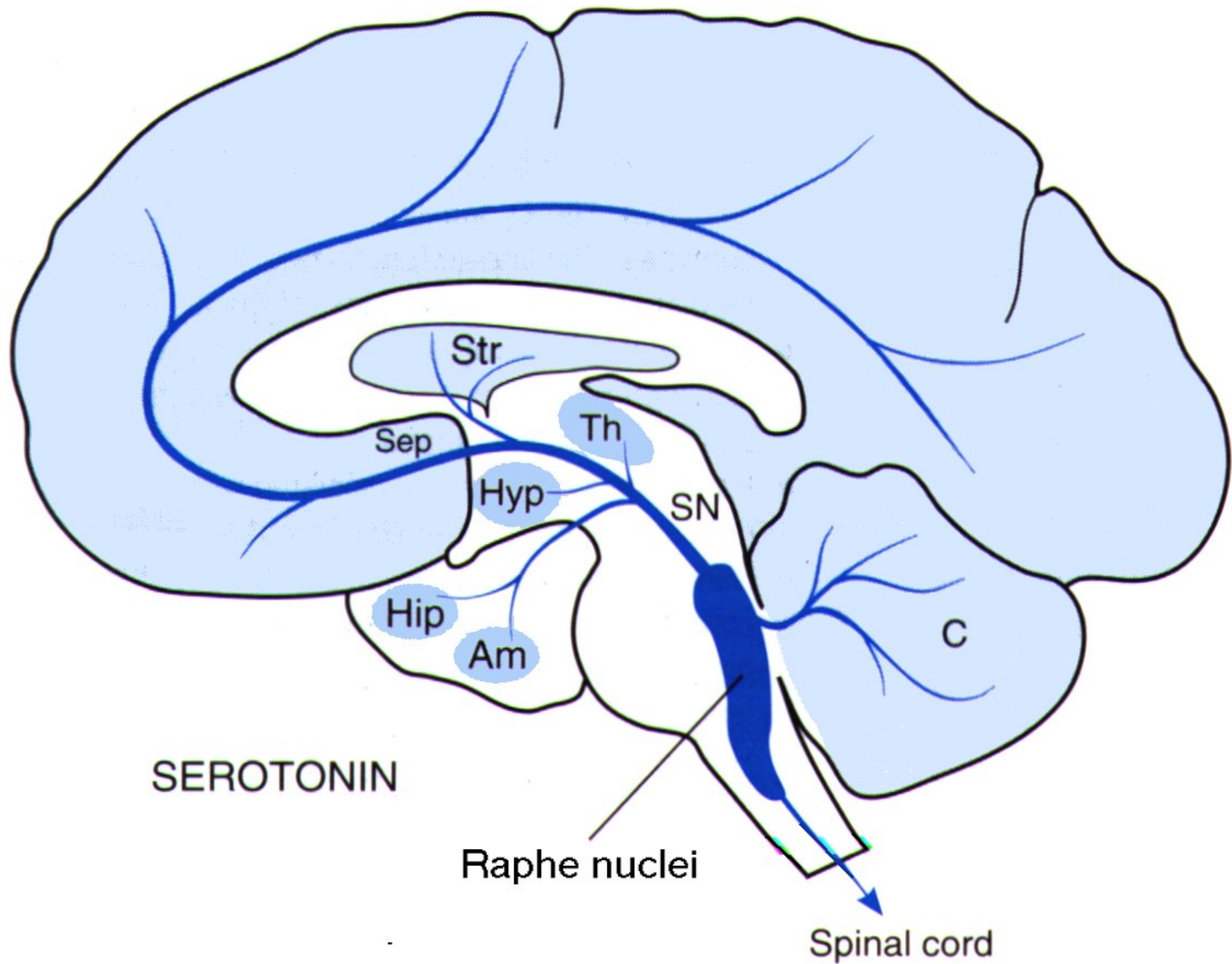
- 5-HT** Serotonin
- BDNF** Brain-derived neurotrophic factor
- CREB** Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-response element-binding protein
- IAR** Inhibitory autoreceptor
- NE** Norepinephrine
- Rec.** Receptor
- SM** Second messenger (e.g. cAMP)
- trkB** Receptor for BDNF



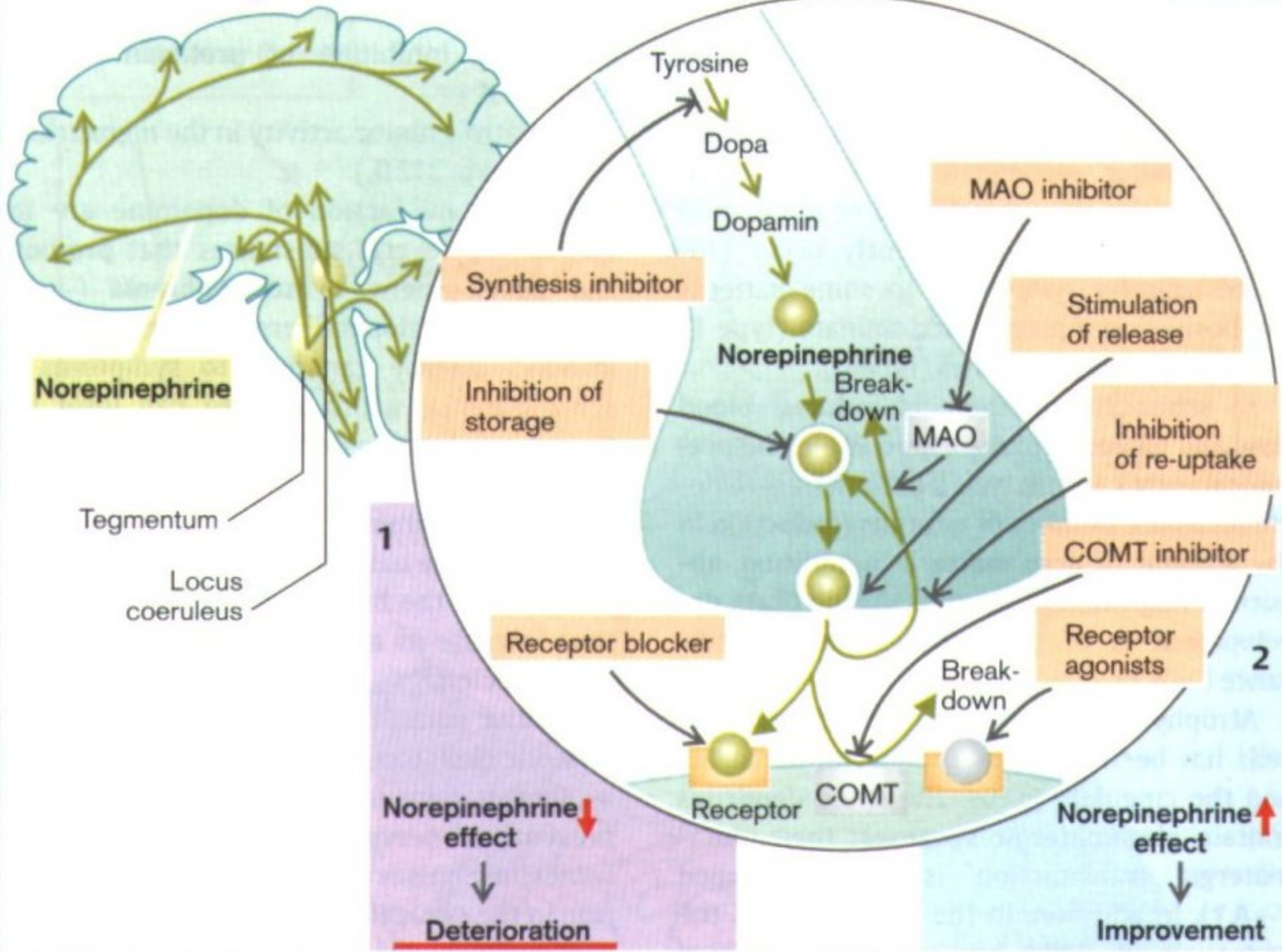


Ac = Nucleus accumbens;
 Am = Amygdaloid nucleus;
 C = cerebellum;
 LC = locus ceruleus;
 Hip = hippocampus;
 Hyp = hypothalamus;

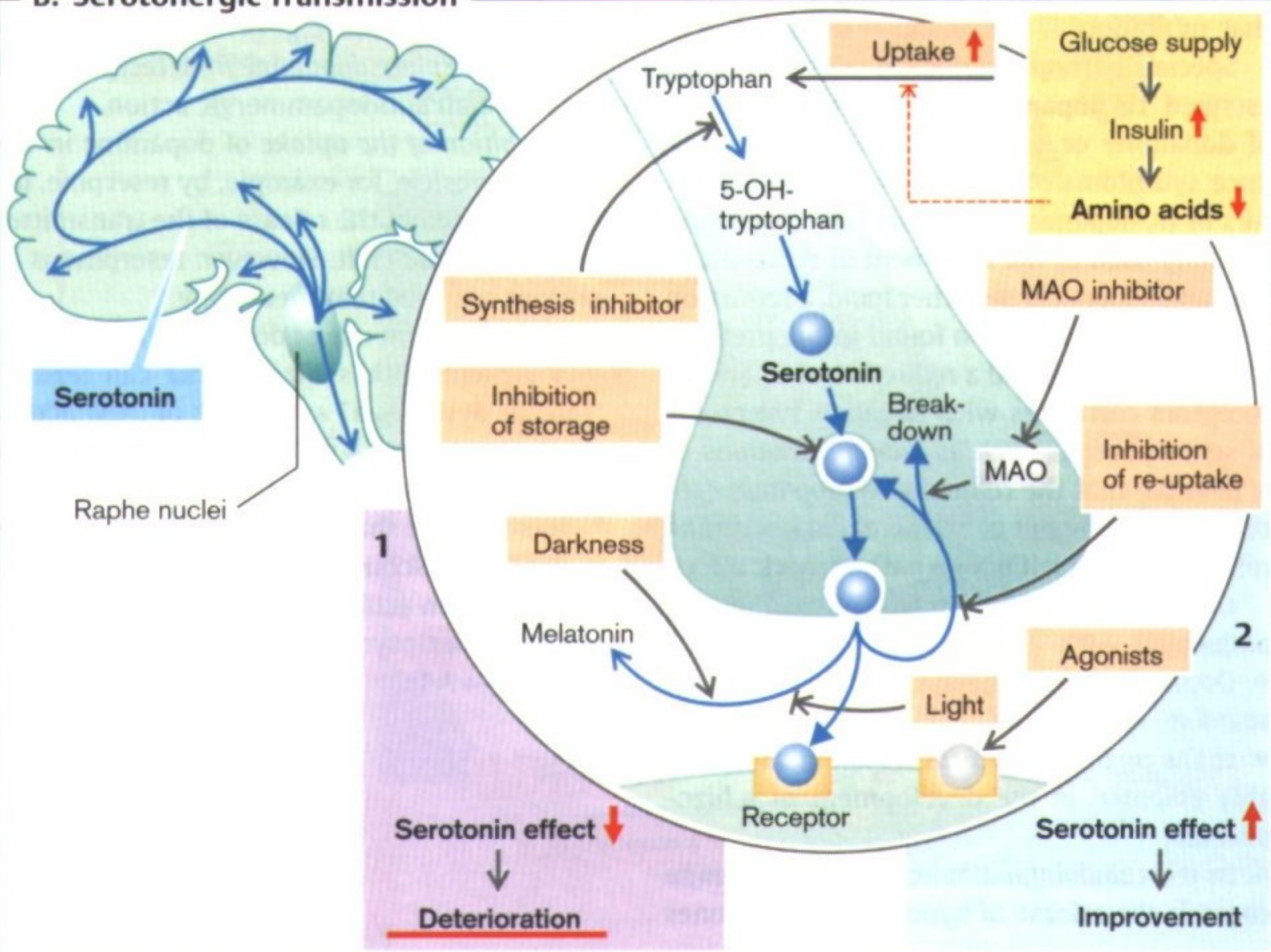
MFB = medial forebrain bundle;
 NTS = nucleus tractus **solitarii**
 (vagal sensory nucleus);
 RF = brainstem reticular formation;
 Sep = septum;
 SN = substantia nigra;
 Str = corpus striatum; Th = thalamus



A. Noradrenergic Transmission



B. Serotonergic Transmission



PREIZKUŠANJE ANTIDEPRESIVOV (AD)

- Živalski modeli depresije:
 - model priučene nemoči (learned helplessness),
 - z rezerpinom izzvane vedenjske motnje,
 - ločitev matere in mladičev pri primatih.
 - Nobeden ni dober model za depresivno motnjo pri človeku, so pa uporabni za testiranje novih zdravil.
- Biokemične in farmakološke metode vključujejo študij inhibicije privzema monoaminov, blokade receptorjev in facilitacije perifernega noradrenergičnega prenosa.
- V kliničnih študijah antidepresivov je treba uporabiti velike kontrolne skupine s placebom.

VRSTE ANTIDEPRESIVNIH ZDRAVIL

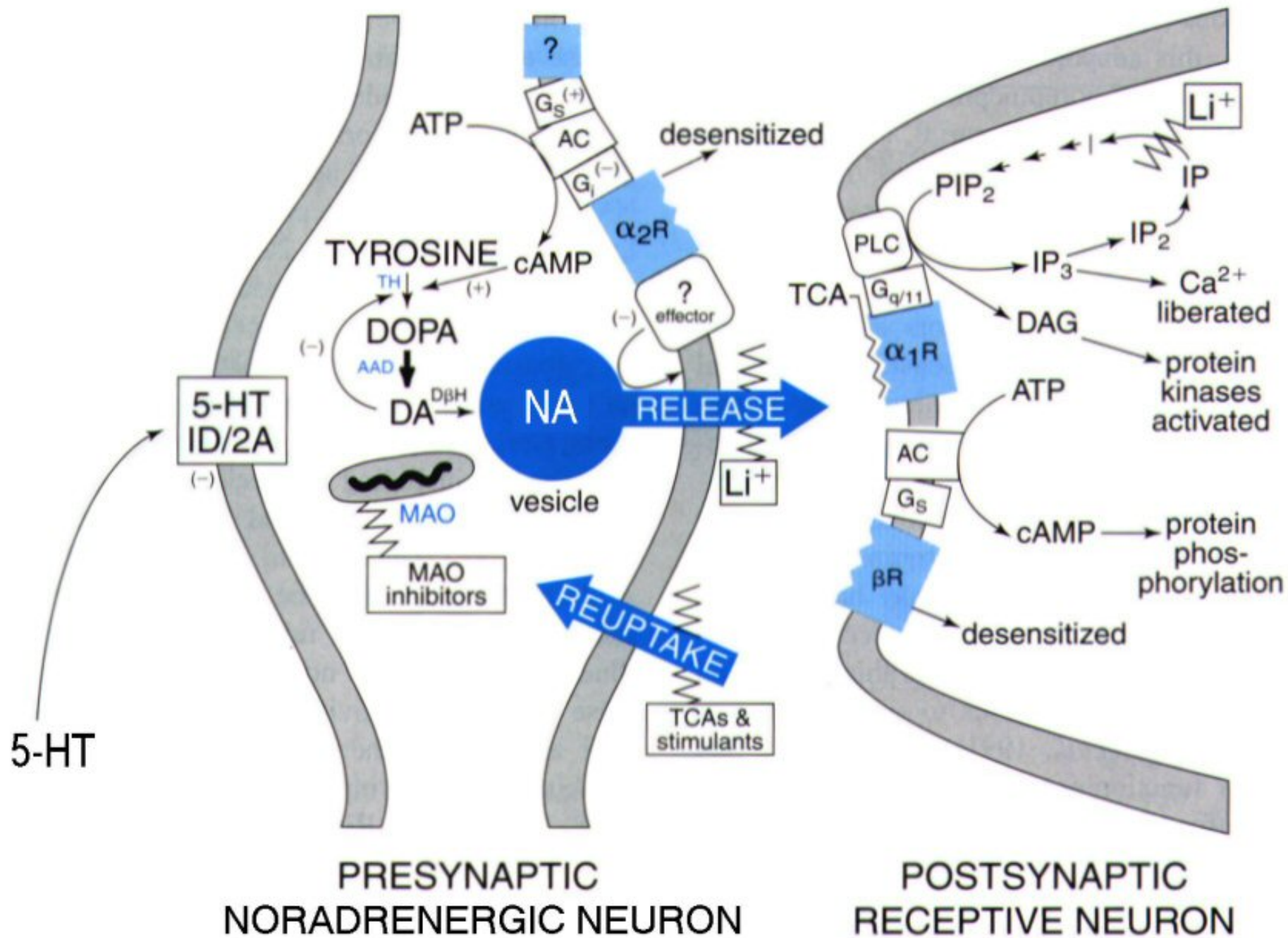
- Triciklični antidepresivi (TCA),
- Selektivni inhibitorji privzema serotonina (SSRI),
- Inhibitorji monoaminooksidaze (MAOI),
- Atipični antidepresivi

MEHANIZMI DELOVANJA I

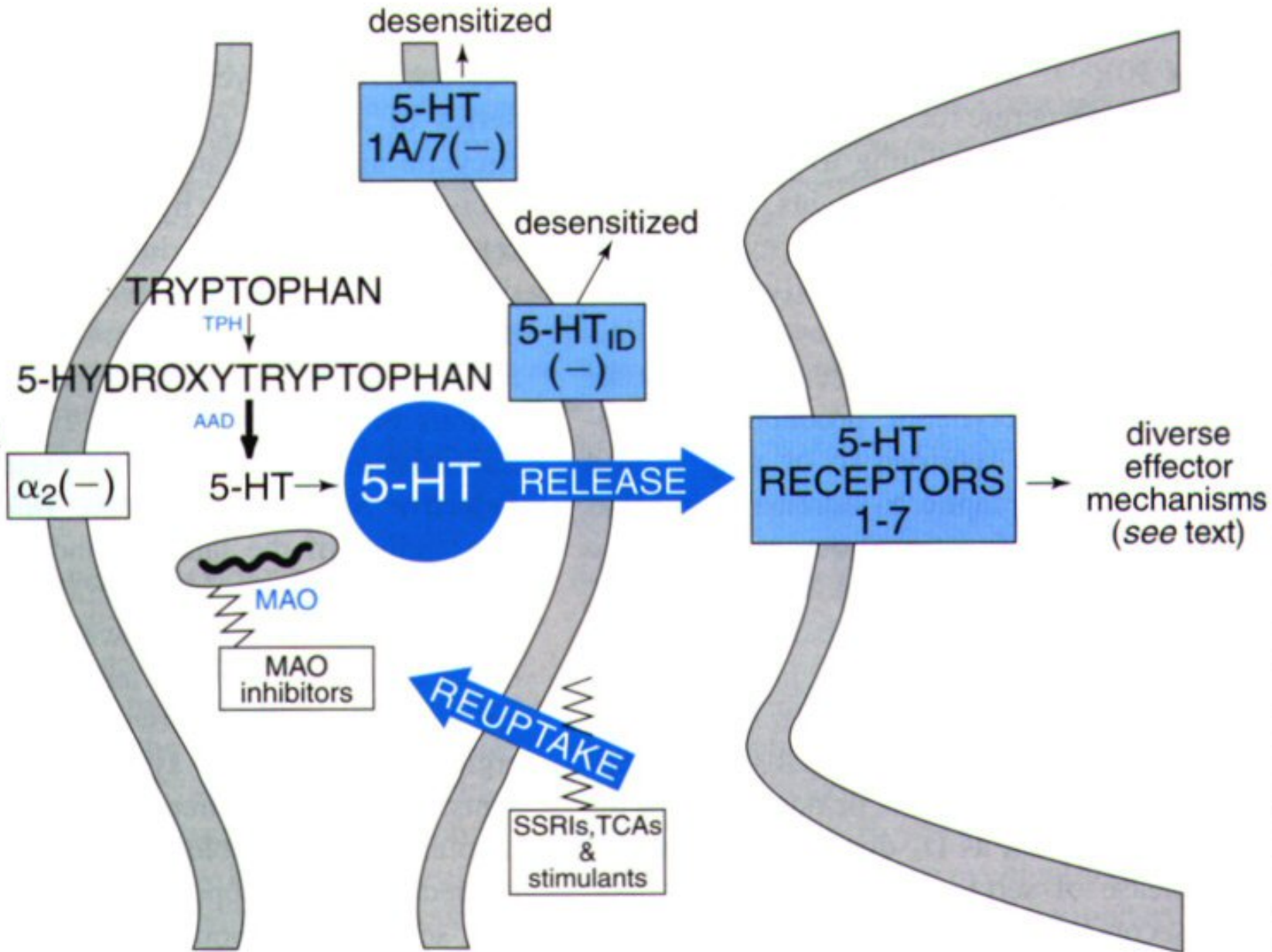
- TCA inhibirajo privzem NA in/ali 5-HT v živčnih končičih in s tem neposredno pospešujejo prenos v teh sinapsah.
- MAOI inhibirajo možgansko MAO in s tem povečujejo citosolno koncentracijo NA, DA in 5-HT. Inhibicija MAO tipa A je v korelaciji z antidepresivnim delovanjem. V zadnjem času uvedeni selektivni zaviralci MAO A.
- Atipični antidepresivi - različni mehanizmi, pogosto nejasni.

MEHANIZMI DELOVANJA II

- Nastop terapevtskega učinka AD - po dveh tednih ali več, čeprav je neposredni farmakološki učinek hiter. → Pomen sekundarnih prilagoditvenih sprememb za terapevtski učinek.
- Najbolj dosledne prilagoditvene spremembe pri različnih AD:
 - znižanje števila (down regulation) receptorjev β ,
 - znižanje števila receptorjev α_2
 - znižanje števila receptorjev 5-HT₂.
 - Kako je to povezano s terapevtskim učinkom, ni jasno.



NA



PRESYNAPTIC
SEROTONIN NEURON

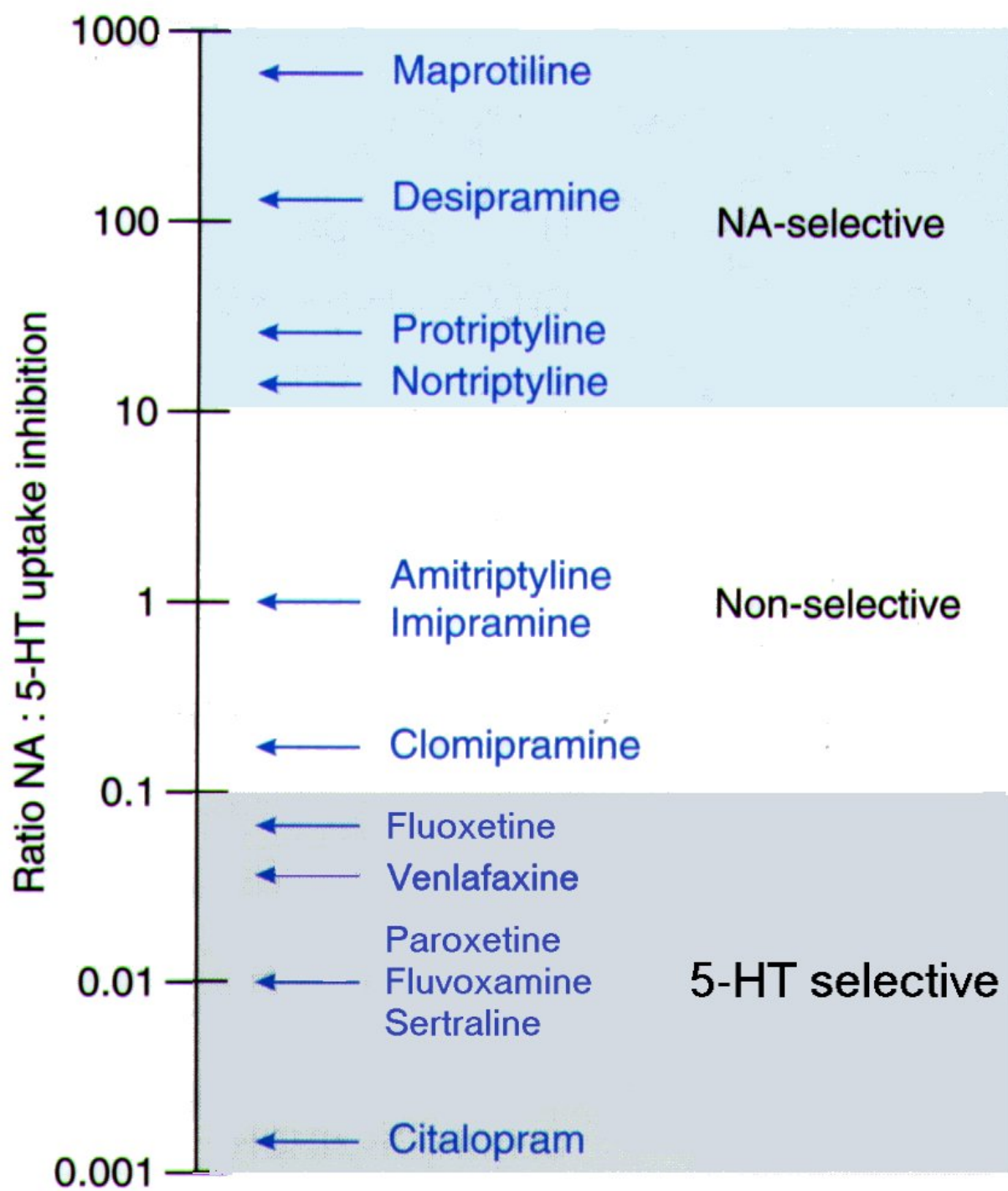
POSTSYNAPTIC
RECEPTIVE NEURON

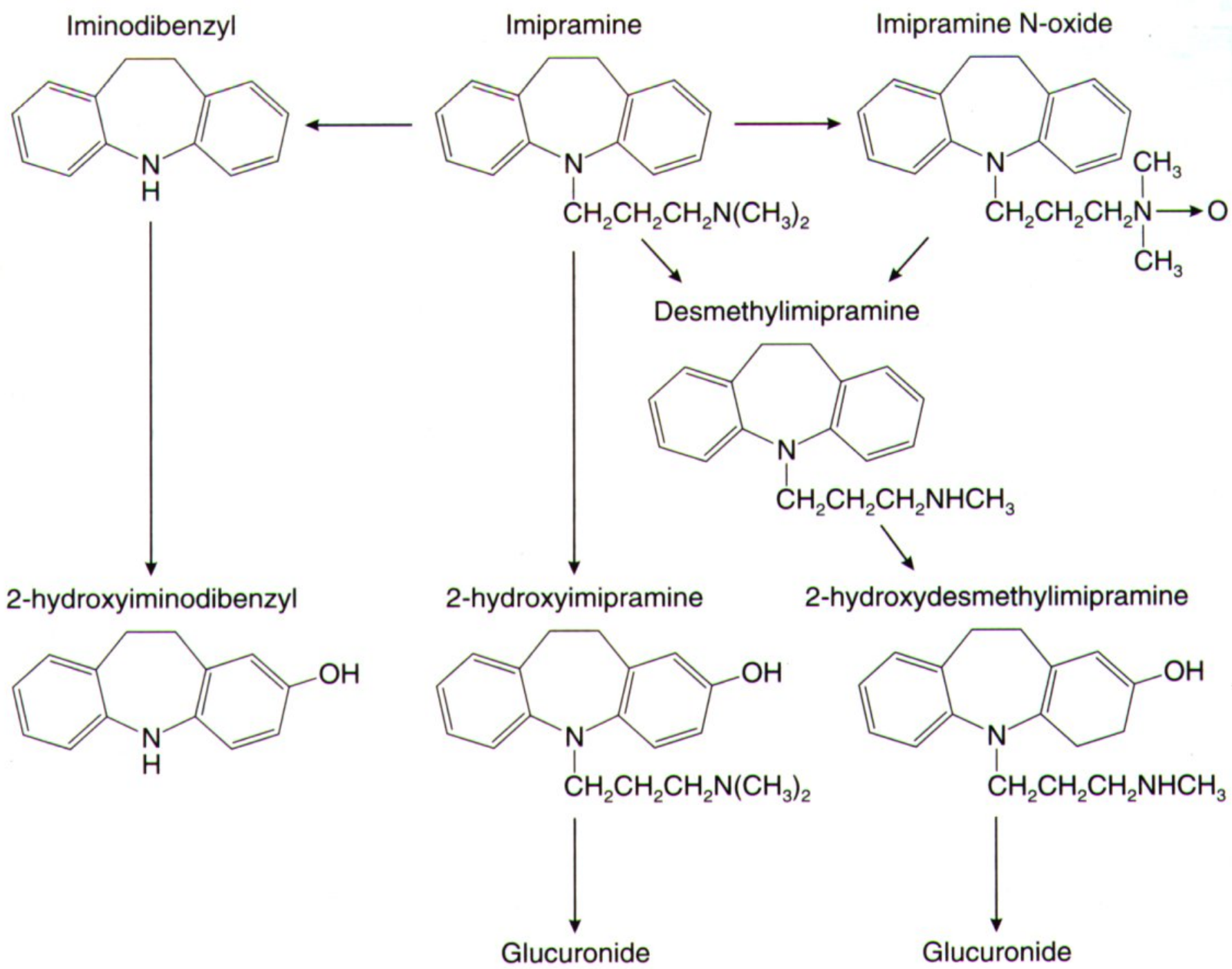
TRICIKLIČNI ANTIDEPRESIVI (TCA)

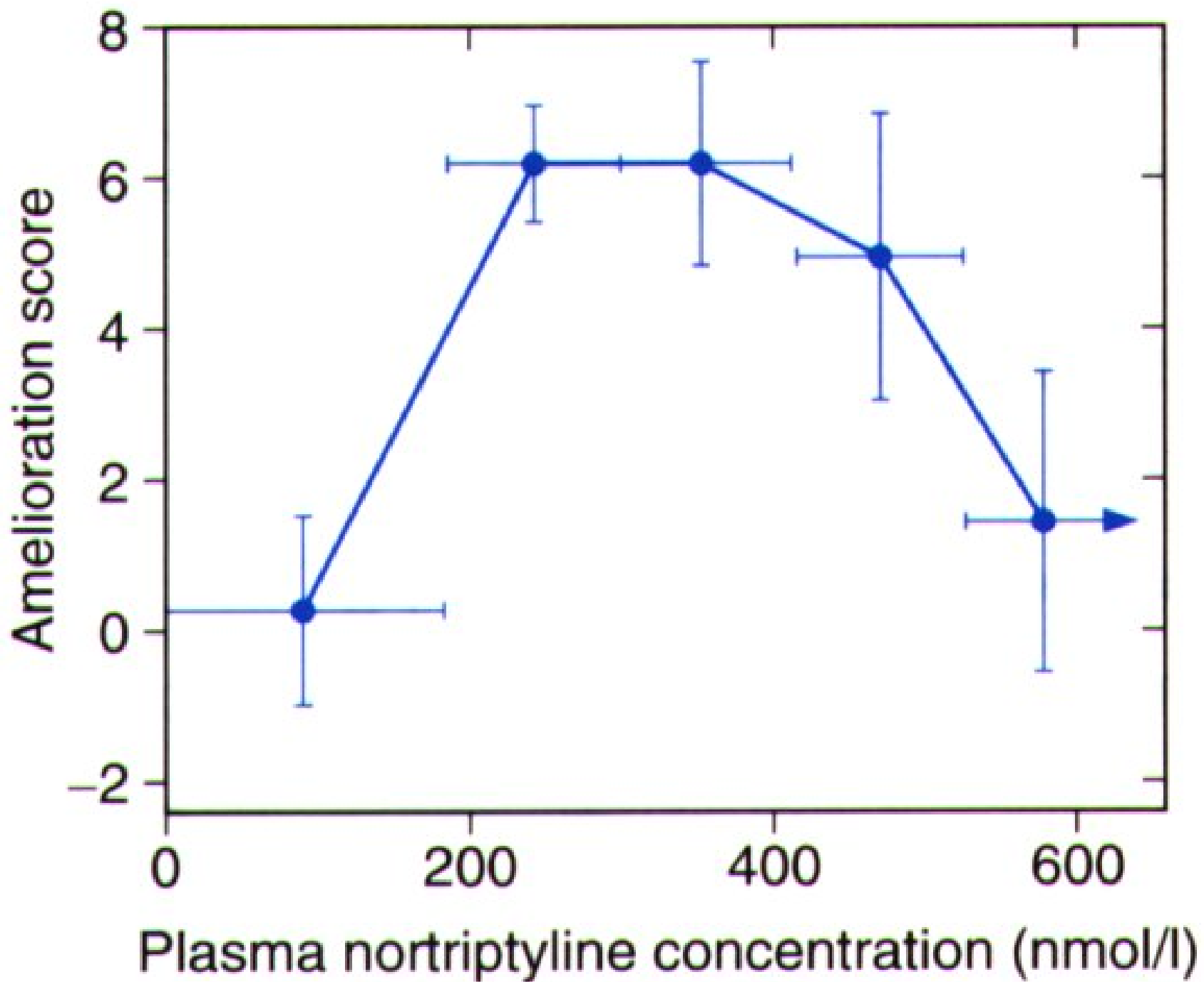
- TCA so kemično sorodni fenotiazinom in nekateri blokirajo iste receptorje kot fenotiazini.
- Pomembni predstavniki so: imipramin, amitriptilin in klomipramin.
- Široko uporabljeni antidepresivi.
- Večinoma imajo dolgotrajen učinek; njihovi metaboliti so pogosto aktivni.

TRICIKLICNI ANTIDEPRESIVI (TCA)

- Pomembni stranski učinki: sedacija (blokada H_1 -R); ortostatska hipotenzija (blokada α -R); suha usta, motnje vida, zaprtost (blokada muskarinskih R), občasne manije in konvulzije.
- Nevarno akutno predoziranje: zmedenost in manija; motnje srčnega ritma.
- Podvrženi medsebojnemu vplivu z drugimi zdravili: Ne smemo jih kombinirati npr. z alkoholom, anestetiki, antihipertenzivnimi zdravili in nesteroidnimi antirevmatiki.







INHIBITORJI PRIVZEMA SEROTONINA (SSRI)

- Predstavniki: fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, citalopram.
- Antidepresivno delovanje po učinkovitosti in časovnem poteku podobno TCA.
- Akutna toksičnost je manjša kot pri MAOI ali TCA in je tako nevarnost predoziranja manjša.

INHIBITORJI PRIVZEMA SEROTONINA (SSRI)

- Stranski učinki: navzea, nespečnost, spolne disfunkcije.
- Ni interakcij s hrano, lahko pa nastopi nevarna 'serotoninska reakcija' (hipertermija, mišična rigidnost, šok) ob kombinaciji z MAOI.
- Trenutno najbolj predpisovani AD, v rabi tudi pri nekaterih drugih psihiatričnih indikacijah.

INHIBITORJI MAO (IMAO)

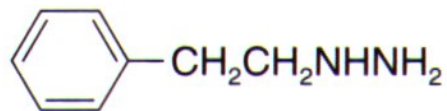
- Najvažnejši predstavniki so: fenelzin, tranilcipromin, iproniazid in moklobemid.
- V preteklosti so jih izpodrinili TCA, predvsem zaradi interakcij in dvomov glede učinkovitosti; v novem času jim uporaba spet narašča.
- Učinek je dolgotrajen (tedne) zaradi ireverzibilne inhibicije MAO. Moklobemid ima kratek čas delovanja.
- Glavni stranski učinki: ortostatska hipotenzija (blokada simpatika); atropinu podoben učinek (kot pri TCA); pridobivanje teže; stimulacija CŽ, ki povzroča nemir; nespečnost; okvara jeter (redko).

INHIBITORJI MAO (IMAO)

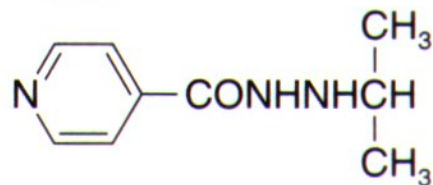
- Akutno predoziranje povzroča stimulacijo CŽ, včasih konvulzije.
- Lahko povzročijo hude hipertenzivne krize ob uživanju hrane, ki vsebuje tiramin ('cheese reaction'); ne smemo jih dajati sočasno z TCA ali SSRI. Moklobemid ne kaže teh reakcij.
- Interakcija z petidinom, ki povzroči hiperpireksijo and hipotenzijo.

Hydrazines

Pheneizene

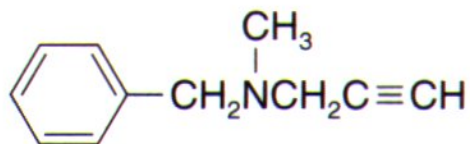


Iproniazid

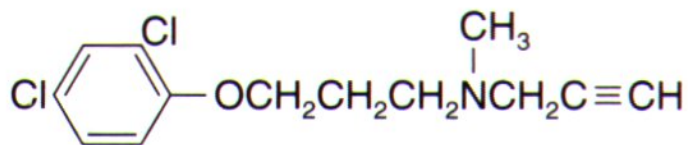


Propargylamines

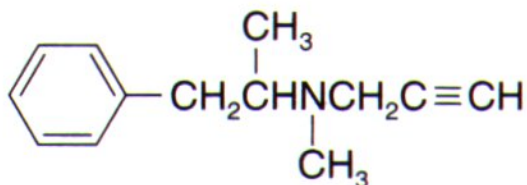
Pargyline



Clorgyline

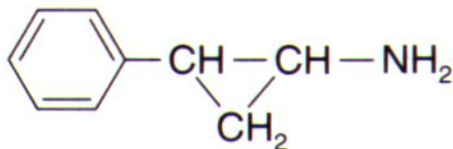


Selegiline



Cyclopropylamines

Tranlycypromine



Reversible inhibitor

Moclobemide



Substrates and inhibitors for type A and type B monoamine oxidase

	Type A	Type B
Preferred substrates	Noradrenaline 5-HT	Phenylethylamine Benzylamine
Non-specific substrates		Dopamine Tyramine
Specific inhibitors	Clorgyline Moclobemide	Selegiline
Non-specific inhibitors		Pargyline Tranylcypromine Iproniazid

ATIPIČNI ANTIDEPRESIVI

- Raznolika skupina, vključuje maprotilin, venlafaksin, trazodon, mianserin in bupropion.
- Ni skupnega mehanizma delovanja. Nekateri so šibki blokatorji privzema monoaminov, drugi (npr. bupropion) imajo neznan mehanizem delovanja.
- Zakasnitev terapevtskega učinka je podobna kot pri TCA in MAOI. Venlafaksin lahko deluje hitreje.
- Večinoma imajo precej kratkotrajno delovanje.
- Neželeni učinki in akutna toksičnost so različni, večinoma pa so manjši kakor pri TCA.

Properties of 'atypical' antidepressant drugs

Drug	Mechanism	Unwanted effects	Advantages	Pharmacokinetics	Notes
Maprotiline	Selective NA* uptake blocker	Atropine-like effects Sedation Seizures Allergic rashes Acute toxicity similar to TCA [†]	No major advantages	Long-acting $t_{1/2}$ ~40 h	Similar to imipramine, with long duration of action
Trazodone	Weak 5-HT uptake blocker Also blocks 5-HT ₂ - and α_2 -receptors	Sedation Confusion Hypotension Cardiac dysrhythmias	No atropine-like effects Safe in overdose	Fairly short-acting $t_{1/2}$ 6–12 h	Anxiolytic activity Nefazodone is similar
Mianserin	Blocks α_2 -, 5-HT ₂ -, and H ₁ -receptors No effect on monoamine uptake	Sedation Seizures Hypersensitivity reactions including agranulocytosis	No atropine-like effects No cardiovascular effects Safe in overdose	Medium duration of action $t_{1/2}$ ~12 h	
Bupropion	No effect on amine uptake Increase NA release	Dizziness, anxiety, seizures	Safe in overdose	$t_{1/2}$ ~12 h	Relatively safe. Main disadvantage is seizure risk
Venlafaxine	Weak 5-HT uptake inhibitor	As SSRIs, i.e. nausea, anxiety, sexual dysfunction	Claimed to produce rapid effect (~1 week)	$t_{1/2}$ 6–12 h	

Presynaptic nerve terminal

Reuptake inhibitors of NE:

- NARI (reboxetine)
- SNRIs (duloxetine, milnacipran, venlafaxine)
- TCAs (e.g. amitriptyline, doxepin, imipramine, nortriptyline, desipramine)
- TeCAs (e.g. amoxapine, maprotiline)

of 5-HT:

- SSRIs (e.g. citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline)
- SNRIs
- TCAs

of both NE and 5-HT:

- SNRIs
- Others (nefazodone)

Inhibitors of MAO




- RIMA:** Moclobemide
- MAOIs:** Isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine

Inhibitors of presynaptic IAR

- (e.g. α_2 -adrenergic receptors)
- Mianserin, mirtazapine, trazodone

Inhibitors of postsynaptic 5-HT receptors

- Mianserin, mirtazapine, nefazodone, trazodone

 Inhibition
 Inhibits
 Enhanced secretion

5-HT Serotonin
AD Antidepressant drug
IAR Inhibitory autoreceptor

MAO Monamine oxidase
MAOI MAO inhibitor
NARI Selective noradrenaline (norepinephrine) inhibitor
NE Norepinephrine
PMT Plasma membrane transporter
RIMA Reversible inhibitor of MAO type A
SNRI Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor
SSRI Selective serotonin reuptake inhibitor
T/TeCA Tri/tetracyclic antidepressant

Postsynaptic nerve



LITIJ

- Anorganski ion se jemlje oralno v obliki litijevega karbonata.
- Mehanizem delovanja ni razjasnjen. Glavne biokemične možnosti so:
 - Poseganje v nastajanje IP_3 ,
 - Poseganje v nastajanje cAMP.
- Učinki na nevrottransmitterske sisteme so številni in zapleteni.
- Deluje na manijo kot tudi na depresijo. V glavnem se uporablja v profilaksi bipolarne motnje.

LITIJ

- Dolg plazemski $t_{1/2}$ in ozko terapeutsko okno. Zato so stranski učinki pogostni in je nujno spremljanje plazemske koncentracije.
- Glavni neželeni učinki so: navzea, žeja in poliuria, hipotireoza, tremor, slabotnost, duševna zmedenost, teratogeneza. Akutno predoziranje povzroči zmedenost, konvulzije in motnje srčnega ritma.
- Diuretiki povečajo njegov učinek.
- Druga zdravila za uravnavanje razpoloženja (bipolarne motnje): karbamazepin, valproat.

Indikacije za uporabo antidepresivov

- depresija
- enuresis nocturna
- pomanjkanje pozornosti povezano s hiperaktivnostjo (v primerih, ko psihostimulansi odpovejo)
- huda anksioznost (panična motnja)
- posttravmatski stres
- obsesivno kompulzivne motnje (SSRI)
- bulimia nervosa
- profilaksa migrene
- kronična bolečina
- premočno izražen seksualni nagon (?)