

# Az antidepresszívumok farmakológiai tulajdonságai

**A** MAJOR DEPRESSZIÓ az emberiség kb. 21%-át érintő krónikus, visszaesésekre hajlamos betegség. Az összes betegségterhek világrangsorában 2004 óta a harmadik helyen áll, és húsz éven belül az első helyre kerülhet. Gyakran „komorbid” állapotokkal társul, súlyos funkciókárosodással és szociális zavarokkal jár, ami az életminőség jelentős romlásához vezet.

Bár kialakulási mechanizmusáról a kiterjedt kutatások nyomán egyre többet tudunk, a depresszió elsődleges oka mindmáig tisztázatlan. Az agyi monoamin neurotranszmisszió minden jel szerint zavart szenved, de nem elsősorban a neurotranszmitterek mennyisége, hanem inkább a receptorok és a szopterek funkciója, valamint a velük kapcsolódó jeltovábbítási mechanizmusok hosszú távú adaptációs mechanizmusai változnak meg. Ezek forrása genetikai vagy környezeti ártalom lehet (főleg a neuroendokrin rendszer, vagy a cirkadián ritmusok egyensúlyzavarán keresztül), következményük pedig az agy funkcionális, majd idővel strukturális károsodása.

A depresszió kezelésének ma alapvető eszközei az antidepresszív gyógyszerek. Nagy választékuk és kedvező tulajdonságuk ellenére korántsem „ideálisak”: a betegeknek alig 40%-a válik *teljesen* tünetmentessé, és a mai szerek mellékhatásai is okoznak gondokat. Továbbra is szükség van tehát hatásosabb és *gyorsabban ható*, biztonságosabb, jobban tolerálható új antidepresszívumokra.

## Monoaminerg hatóanyagok

### Monoamino-oxidáz- (MAO-) gátlók

Az 1950 körül felfedezett MAO-inhibitorok voltak az első antidepresszív gyógyszerek. A centrális monoaminokat bontó enzim gátlásával a neurotranszmitterek szintje az agy számos régiójában nő. Ez közvetve számos receptortípust aktivál, de mindmáig nehéz közülük kiválasztani a depresszió szempontjából relevánsakat. Fokozzák a mezolimbikus dopamin pályák aktivitását, csökkentik a noradrenerg  $\beta/\alpha_2$  receptorok számát, és a szerotonerg 5HT<sub>1A</sub>/5HT<sub>2C</sub> receptorok érzékenységét. Bár hatékonyak, de mellékhatásaik és kockázataik – mint a tiramin-tartalmú ételek fogyasztásakor fellépő, esetenként életveszélyes hipertenzió – miatt

hátterbe szorultak. A reverzibilis (és szelektív MAO-A) inhibitorok, mint a moclobemid, sokkal biztonságosabbak és jobban tolerálhatók, sőt neuroprotektív hatásuk lehet.

### Triciklusos antidepresszívumok (TCA)

Az imipramin felfedezésétől (1957) egészen az 1980-as évek végéig a TCA szerek jelentették az antidepresszív farmakoterápia gerincét. Az ide tartozó molekulák hatásmechanizmusának közös eleme a noradrenalin és a szerotonin visszavételének gátlása, de szerenként eltérő mértékben: a desipramin például döntően noradrenerg, a clomipramin inkább szerotonerg hatású. Mindegyik TCA számos más receptortípusra is hat, de ebben is nagyok a különbségek. Az amitriptylin és a doxepin például erős antikolinerg (M<sub>1</sub>-gátló), antihisztamin (H<sub>1</sub>-gátló) és adrenolitikus ( $\alpha_1/\alpha_2$ -antagonista) hatású; a desipramin sokkal kevésbé, annak viszont glutaminerg (AMPA) hatásai vannak és növeli a glukokortikoid-receptorok hatékonyságát, ez magyarázza neuroprotektív tulajdonságát. A TCA szerek klinikai hatásossága minden vitán felül áll, a terápiás gyakorlatban főleg mellékhatásaik miatt szorultak vissza harmadik, negyedik lépésben választandó szerekké. Legtöbbjük ugyanis – a kellő dózisban és a kellő ideig – nehezen tolerálható. Az antikolinerg mellékhatások (szájszárazság, székrekedés, vizeletretenció, homályos látás, memóriazavar, néha delírium) kínzóak, a szedáció és a súlygyarapodás – valamint a szexuális diszfunkció – sok zavart okoz és a korai abbahagyás leggyakoribb oka, a kardiovaszkuláris hatások (hipotónia, tachycardia, vezetési zavarok, AV-blokk, QT-prolongáció stb.) pedig komoly kockázatot jelentenek. A legtöbb TCA – de különösen az imipramin és a clomipramin – gátolja a REM-alvást, ugyanakkor például a trimipramin alvászajító hatású.

### Szelektív noradrenalinvisszavétel-gátlók (NRI)

Máig egyetlen ilyen hatóanyag került forgalomba: a reboxetin. Hatásossága a desipraminnal és az imipraminnal mérhető össze, de azok antikolinerg, antihisztamin stb. mellékhatásai nélkül. A szinaptikus noradrenalin-szint emelkedése a kortikolimbikus  $\alpha_1$  receptorok és a frontokortikális  $\beta_2/\beta_1$  receptorok aktiválásával csök-

kenti a depressziós tüneteket. A szer neuroprotektív hatásait a hippocampus  $\beta_1$  receptorainak serkentése hordozhatja. Nem kizárt, hogy a klinikai hatás lényeges tényezője – akárcsak a desipramin vagy más TCA szerek esetében – a frontális kéreg dopamin-koncentrációjának emelkedése. Ez közvetett hatás, mivel a reboxetin csak minimális mértékben hat a dopamin visszavételére. A reboxetin klinikai vizsgálatokban hatásosnak és jól tolerálhatónak bizonyult, bár szedése során inszomnia, székrekedés, vizeleti és szexuális zavarok léphetnek fel.

### Szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI)

Az 1980-as évek vége óta világszerte az SSRI szerek a depresszió farmakoterápiájának elsőként választandó hatóanyagai. Jelenleg öt alpmolekula tartozik ide: a citalopram (valamint annak S-enantiomerje, az escitalopram), a fluoxetin, a fluvoxamin, a paroxetin és a sertralin.

Hatásuk közös eleme a szerotonin-transzporter többé-kevésbé szelektív gátlása, de részben eltérő tulajdonságaikat pusztán a szinaptikus szerotonin globális emelkedése nem magyarázza. Közülük némelyik közvetlenül is hat a nagyszámú szerotonerg receptortípus egyikére-másikára, valamint további receptorhatásaik is vannak. A fluoxetin például kismértékben gátolja az  $5HT_{2A}$ , az  $5HT_{2C}$ , és az  $5HT_3$  receptorokat; más SSRI szerek ilyen hatásai kissé eltérőek. A szerotonin-szelektivitás sem azonos mértékű: az escitalopramé maximális, de a fluoxetinnek vagy a sertralinnak mérhető noradrenalin-visszavételt gátló hatása is van. A sertralin még a dopamin visszavételét is gátolja, a paroxetinnek pedig enyhe antikolinerg hatása van. Több SSRI gátolja a nikotinreceptorok egyes altípusait, a fluoxetin hat a GABA-A receptorra, a fluvoxamin a szigma-1 receptorra, a paroxetin pedig közvetlenül gátolja a NO-szintetáz enzimet; mindezek terápiás jelentősége tisztázatlan. Az viszont szembeötlő, hogy valamennyi SSRI jelentősen megemeli a frontális kéreg dopamin- és noradrenalin-koncentrációját; még az sem kizárt, hogy klinikai hatásukat végső soron a közvetett dopamin-aktiváció hordozza.

Az SSRI szerekkel kapcsolatos elvárás a gyakorlatban igazolódott: hatásosságuk a TCA szerekkel összemérhető, de azoknál sokkal jobban tolerálhatók. Arról nincs szó, hogy mentesek volnának a mellékhatásoktól. Az egyik leggyakoribb – a legtöbb idő előtti abbahagyást okozó – mellékhatás a szexuális diszfunkció (anorgazmia, késleltetett orgazmus, csökkent libidó), ami a betegek 60%-át is érintheti és a kezelés során mindvégig fennáll. Valószínűleg az

$5HT_2/5HT_3$  receptorok stimulációja okozza, ezek blokkolásával ugyanis részben kivédhető. Gasztrointesztinális zavarok főleg a kezelés kezdetén észlelhetők, egyes szerek (fluvoxamin, sertralin) mellett markánsabban. A fluoxetin néha étvágycsökkenést okoz, más szerek – főleg hosszabb távon – inkább súlygyarapodást idéznek elő. Előfordul szorongásfokozódás, álmatlanság és szedáció, néha akathisia és lidérces álmok; utóbbiak az SSRI szerek REM-alvást gátló vagy REM-fázist késleltető hatásával függhetnek össze. Főleg a rövidebb felezési idejű SSRI-k (paroxetin, fluvoxamin) hirtelen elhagyásakor rövid ideig tartó és spontán szűnő „diszkontinuációs tünetek” léphetnek fel szédülés, fejfájás, hányinger, gyengeség, ingerlékenység formájában.

Nagyon ritkán, főleg más szerotonerg gyógyszerekkel való együttadáskor a szerotonin-receptorok túlstimulálása „szerotonin-szindrómát” okozhat tudatzavarral, nyugtalansággal, tremorral, profúz verejtékezéssel, fokozott reflexekkel és mioklonusokkal. Ez az állapot sürgősségi kezelést igényel, amelyben a legfőbb teendő a provokáló szer(ek) elhagyása.

### Kettős szerotonin- és noradrenalinvisszavétel-gátlók (SNRI)

Az SSRI szerek elérik, de nem múlják felül a régi TCA molekulák hatásosságát. A kettős („duális”) hatóanyagokat – közülük ma három van forgalomban: a venlafaxin, a duloxetin és a milnacipran – abban a reményben fejlesztették ki, hogy a szerotonin és a noradrenalin visszavételének egyidejű gátlása hatásosabb molekulákat eredményez. A venlafaxin kis adagja tiszta SSRI-ként viselkedik, a noradrenerg hatáskomponens csak nagyobb dózisban érvényesül; a duloxetin (és a milnacipran is) közel azonos mértékben gátolja mindkettőt. Mindhárom SNRI gyorsan és erőteljesen megemeli a kortikolimbikus pályák extracelluláris noradrenalin-, szerotonin- és dopamin-szintjét – az utóbbi közvetett hatás, mivel a dopamin visszavételére közvetlenül csak minimális mértékben hatnak.

Egyelőre tisztázatlan, hogy melyik farmakológiai hatáskomponens lényeges az antidepresszív tünetek mérséklésében. Kis adagokban a szerotonerg hatás látszik erőteljesebbnek, ehhez járul nagyobb gyógyszeradagok mellett az  $\alpha_1$  receptorok által közvetített noradrenerg hatás. Az SNRI szerek antikolinerg, antihisztamin és perifériás  $\alpha_1$ -blokkoló hatása sokkal gyengébb, mint a régi TCA szereké, ezért csekélyebbek a vegetatív és kardiovaszkuláris mellékhatásaik. Főleg az SSRI kezelésre jellemző tünetek fordulnak elő

(hányinger, szédülés, aluszékonyság, inszomnia, szexuális diszfunkció), de a noradrenerg hatásnak megfelelően tachycardia és néha vérnyomás-emelkedés is megjelenhet. Az SNRI szerek is gátolják a REM-alvást, a venlafaxin hirtelen abbahagyását pedig „diszkontinuációs” tünetek kísérik.

### Dopaminvisszavétel-gátlók és dopaminreceptor-agonisták

A dopamin az agyi jutalmazó rendszer fontos neurotranszmittere, a mezolimbikus-mezokortikális dopamin-felszabadulás csökkenése pedig depresszív tünetekkel járhat. Dopaminerg szereket ennek ellenére csak elvétve használnak depresszió kezelésére, mert a közvetlen dopamin-stimuláló szerek gyakran abúzusra hajlamosítanak. Kivétel ez alól a bupropion, amely – aktív metabolitjával együtt – a noradrenalin és a dopamin koncentrációját egyaránt növeli a frontális kéregben, míg az utóbbiét a limbikus rendszerben is. Feltehető, hogy antidepresszív hatását főleg a dopamin-aktiváció közvetíti, amelyhez közvetlen  $D_3$ -receptor-agonista hatása is hozzájárul.

A bupropionnak nincs sem antikolinerg, sem vérnyomáscsökkentő hatása, nem gátolja a REM-et és szexuális diszfunkciót sem okoz. Szedését ugyanakkor inszomnia, fejfájás, tremor, ingerlékenység és agitáció kísérheti.

### Szerotoninreceptor-antagonisták és specifikus noradrenerg/szerotonerg szerek

A trazodon (és a nefazodon) közvetlen  $5HT_{2A}/5HT_{2C}$  antagonisták és gyengén gátolja a szerotonin visszavételét. A kombinált hatás eredménye az  $5HT_{1A}$  receptorok stimulációja, valamint az  $5HT_{2C}$ -antagonizmusból adódó frontális noradrenalin- és dopamin-aktiváció. A trazodon metabolitja, az mCPP ezzel szemben  $5HT_{2C}$ -agonista, amely szorongást, tachycardiát, irritabilitást, pánikrohamot provokálhat. Az anyagcsoport  $H_1$ -blokkoló hatása ezt kivédi, viszont az abból következő szedatív, étvágyfokozó, keringési és vegetatív mellékhatások a gyakorlatban nem kedvezőek.

A noradrenerg és specifikus szerotonerg (NASSA) csoportba két szer tartozik: a mianserin és a mirtazapin. Noradrenerg hatáskomponensük a preszinaptikus  $\alpha_2$  receptorok gátlása (ami fokozott noradrenalin-felszabadulást okoz), ehhez társul a posztzinaptikus szerotonin  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$  és  $5HT_3$  receptorok közvetlen gátlása. A kombinált hatás eredménye a szerotonin  $5HT_{1A}$  receptorok stimulációja és a közvetett frontális noradrenalin-dopamin kiáramlás, amelyet a posztzinaptikus  $\alpha_1$  és  $\beta$  receptorok aktivációja kísér. A mianserin gátolja a REM-alvást,

a mirtazapin azonban nem, sőt az utóbbi inkább javítja az alvás struktúráját és folyamatosságát.

A mirtazapin ( $5HT_2$ -antagonista tulajdonsága miatt) nem okoz szexuális diszfunkciót. Mellékhatásai főleg antikolinerg, antihisztamin és  $\alpha_1$ -blokkoló sajátosságait tükrözik: szedációt, étvágyfokozódást és súlygyarapodást eredményezhet.

### „Tripla” visszavételgátlók

Az SNRI szerek hatásossága elvben tovább fokozódhat a dopamin-visszavétel egyidejű gátlásával. Léteznek ilyen „hármas hatású” molekulák, egyelőre kísérleti stádiumban: az első megfigyelések ígéretesek, de az egyetlen ismert klinikai vizsgálat következtetések levonására nem elegendő.

### Neuropeptid mechanizmusok: közvetett monoaminerg hatás

Számos neuropeptid transzmitter fontos szerepet játszik a hangulat szabályozásában, ezen keresztül a depressziós tünetek kialakulásában. Ugyanakkor ezek az anyagok olyan szorosan kapcsolódnak a monoaminerg struktúrákhoz, hogy a kettő hatásait sokszor lehetetlen különválasztani.

### Corticotropin-releasing hormon, CRH

Túltermelődése, fokozott kiáramlása és a hatására kialakuló hiperkortizolémia a depressziók egyik legállandóbb, igazolt velejárója. A napszaki ritmus eltűnik, a túl magas kortizolszint neurotoxikus hatása pedig károsítja a hippocampust. A CRH túltermelése a központi idegrendszerben (liquorban) közvetlenül mérhető, és minden jel szerint állapotfüggő: a depresszió javulásával eltűnik. A  $CRH_1$  receptorok blokkolása kísérleti modellekben kivédi a CRH (és a stressz) káros hatásait, serkenti a neurogenézist, mindezt a monoaminerg antidepresszívumok mellékhatásai nélkül. Sajnos az eddig ismert  $CRH_1$ -gátlókkal végzett klinikai vizsgálatok eredményei csalódást okoztak.

### P-szubsztancia

Ez a neuropeptid – és mindhárom „neurokinin” receptora – nagy koncentrációban található az agy hangulatszabályozó központjaiban. Az  $NK_1$  receptorok gátlói kísérletben antidepresszív hatásokat mutatnak, és erősítik a noradrenalin, a dopamin és a szerotonin hatásait. Az első klinikai vizsgálat ígéretes, paroxetinnel összemérhető eredményeit azonban később nem sikerült megerősíteni.

### Vazopresszin

A vazopresszin az egyik „stresszhormon”, stimulálja a mellékvesekéreg-tengelyt és az ACTH-termelést. Adása depresszív tüneteket okozhat, antidepresszívumok viszont csökkentik az agyi koncentrációját. Receptorainak ( $V_1$ ,  $V_2$ ) blokkolása állatkísérletben az antidepresszívumokhoz hasonlóan kivédi a stresszválasz endokrin és viselkedési tüneteit, valamint javítja a neurogenézist. Főleg a  $V_2$  receptor antagonistái tűnnek lehetséges antidepresszívumoknak, de a klinikai vizsgálatok még váratnak magukra.

### Y-neuropeptid (NPY) és melanin-koncentráló hormon (MCH)

Depressziós betegek liquorában az NPY szintje csökkenhet, sikeres SSRI kezelés után emelkedik. Tartós SSRI kezelés a hippocampus peptidkoncentrációját is növeli. Kétféle, egymással ellentétes hatásokat közvetítő receptora ismert ( $Y_1$ ,  $Y_2$ ). Kísérletben az  $Y_1$ -agonisták mutatnak potenciálisan antidepresszív tulajdonságot, de betegeket velük eddig nem kezelték.

Ugyanez érvényes a testsúly és az energiaháztartás szabályozásából ismert MCH peptidre. Egyik receptorának blokkolása kísérletekben antidepresszív hatást ígér, de humán klinikai vizsgálatok még ilyen szerrel sem történtek.

## Glutaminerg hatóanyagok

Több ismert antidepresszívumról kiderült, hogy különböző mértékben gátolják egyes glutaminerg (NMDA és AMPA) receptorok aktivitását és csökkentik azok számát („szinaptikus kifejeződését”). Ugyanakkor egyes NMDA-antagonisták, mint az amantadin vagy a memantin, az antidepresszív szerekre jellemző tulajdonságokat mutatnak, a klinikai gyakorlatban pedig potenciálják az SSRI szerek antidepresszív hatását. Az NMDA-antagonista ketamin egyetlen injekciója képes órák alatt enyhíteni a depresszió tüneteit, és hatása legalább egy héten át fennmarad.

Újabb kutatások szerint a tianeptin hatása sem a szerotonin visszavételének gyenge és közvetett facilitációján, hanem a glutaminerg transzmisszió „normalizálásán” alapul. A tianeptin kivédi a stressz neuronkárosító, toxikus hatásait, és képes a neurogenézis helyreállítására; úgy

tűnik, hogy ezeket a hatásait főleg a glutaminerg (NMDA és AMPA) receptorok működésének korrekciója közvetíti. A tartós tianeptin-kezelés ezen felül a glutaminerg receptorok jeltovábbító rendszerét (foszforilációs állapot) is „optimalizálja”, ami alapul szolgálhat az ismert neuroprotektív és a neuroplasztikus hatásokra.

## A cirkadián ritmus szabályozása

A cirkadián ritmusok (alvás, testhőmérséklet, hormonok stb.) zavara a depresszió állandó kísérője, a ritmusok helyreállítása pedig mérsékli a tüneteket. Ez a megfigyelés vezetett az agomelatinhoz, egy melatonin- ( $MT_1$  és  $MT_2$ ) agonista és szerotonerg  $5HT_{2C}$ -antagonista szerhez. Az agomelatin képes helyreállítani a kórosan megváltozott cirkadián ritmusokat, és kísérletben az antidepresszívumokra jellemző összes tulajdonsággal rendelkezik. Farmakológiai hatását a melatonerg és a szerotonerg ( $5HT_{2C}$ ) receptorhatások szinergizmusa eredményezi, ami alapvetően eltér az SSRI vagy a TCA szerekre jellemző tulajdonságoktól.

Az agomelatin meggyőzően hatékony antidepresszívum, amely képes az alvás-ébrenléti ciklust szedatív hatások nélkül helyreállítani. Mellékhatásprofilja nagyon kedvező, nem okoz szexuális diszfunkciót, a kezelés végén pedig nincsenek „diszkontinuációs tünetek”.

## Következtetés

Az antidepresszív farmakoterápia egészen a legutóbbi időig a klasszikus monoamin hipotézisen alapult, ezért kis túlzással az új gyógyszerek lényegében az imipramin „javított változatai” voltak. Talán ezért sem hoztak igazi áttörést sem hatásosságban, sem a hatáskezdet késlekedésében, bár a receptorprofil finomítása sokkal tolerálhatóbb szerekhez vezetett. A glutaminerg vagy a peptiderg antidepresszívumok még váratnak magukra. Az agomelatin az első valóban új, gyökeresen eltérő hatásmechanizmusú szer, amelynek előnyös tulajdonságait már a klinikum is igazolta.

*Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:*

**Racagni G, Popoli M:** The pharmacological properties of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 2010;25:117–131.