



Съвременно лечение на депресивните заболявания

КАКВО СА АНТИДЕПРЕСАНТИТЕ?

Антидепресантите са медикаменти въздействащи върху определени рецептори в централната нервна система. Основната идея е, че при всяка клинично проявена депресия възникват съответни промени - дисбаланс в норадренергичната и/или серотонинергичната невротрансмисия. Това води до нарушения в начина на провеждане на нервните импулси в определени участъци на мозъка отговорни за емоционалността, мисленето и поведението. Именно в това звено е действието на антидепресантите - да коригират този дисбаланс и да настроят рецепторите в мозъчните структури към нормална дейност. В този смисъл те се явяват коректори и балансиращи фактори. Антидепресантите нямат отношение и не въздействат върху рецепторите свързани с изграждане на зависимост - т. нар. опиоидни (ендорфинови) или бензодиазепинови рецептори.

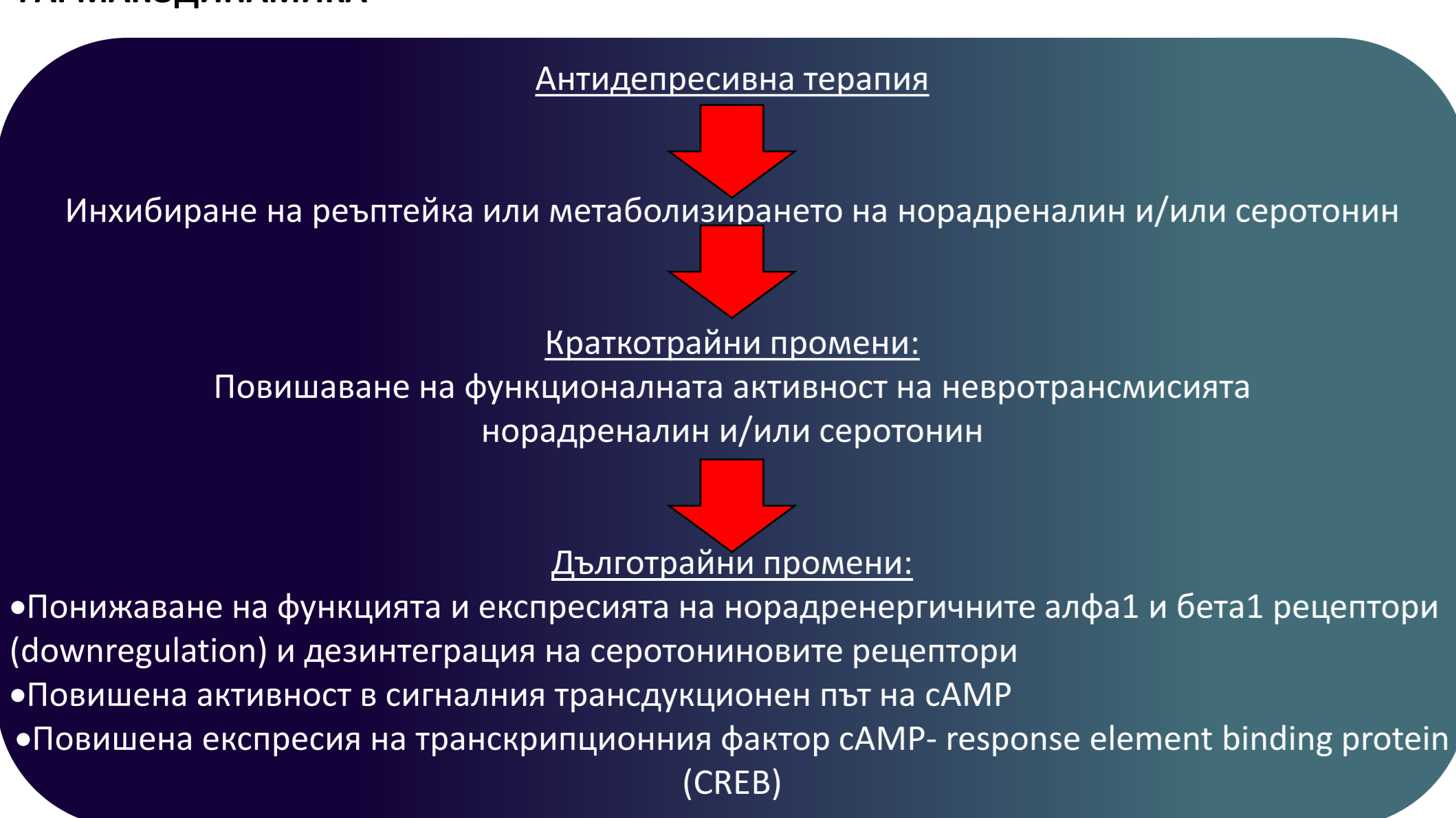
Между антидепресантите и успокоителните медикаменти (анксиолитици) има разлика. Последните премахват временно тревожността и страха, като го ПОДТИСКАТ. Антидепресантите в съчетание с подходяща психотерапия ЛЕКУВАТ страха и тревожността. Именно те коригират химичния дисбаланс в мозъка, като по този начин се премахва почвата за възникване и фиксиране на страха, фобиите и депресивните състояния.

Антидепресантите създават необходимата почва за психотерапията, като подобряват "чувствемостта", тонуса и настроението. Те са като "чистачки" на лоши мисли и настроения, за да "покълнат" позитивните мисли и нагласи. Антидепресантите не карат пациентите да мислят позитивно а те СЪЗДАВАТ ПОЧВАТА за това. Те не са дрога или "щастливото хапче", а са психичната "патерица" която подпомага временно психичния баланс, за чието поддържане важна роля има психотерапията. Важно е да се знае, че ТЕРАПЕВТ лекува, а антидепресанта е само едно от многото средства.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Антидепресантите се приемат орално и имат добра резорбция. Подобно на повечето лекарства използвани за лечение на заболявания на централната нервна система, за да преминат кръвно-мозъчната бариера, те са липофилни. Метаболизират се основно в черния дроб чрез оксидация и глюкорониране. Повечето от тях имат висока степен на свързване с плазмените протеини. За правилното лечение е необходимо прецизиране на дозата за конкретния пациент, достатъчна продължителност на терапията и постепенното и спиране за да се избегне потенциално развитие на синдром на отнемане.

ФАРМАКОДИНАМИКА



Важно е да се отбележи, че въпреки бързия неврохимичен ефект, след прием на антидепресанти са необходими поне 2-4 седмици за регистриране на клинично подобрение.

СЪВРЕМЕНИ ГРУПИ АНТИДЕПРЕСАНТИ И ТЕХНИТЕ ОСОБЕНОСТИ

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)

В съвременния арсенал от антидепресанти на първо място стои групата на селективните инхибитори на серотониновия транспорт (реуптейк) (СИСТ). Те са най-употребяваните антидепресанти предписвани както при лека така и при тежка депресия, обесивно-компулсивно разстройство, паническо разстройство, разстройства на храненето и др. Те са ефективни и относително безопасни, с по-малко странични ефекти и лекарствени взаимодействия.

Флуоксетин - инхибира норадреналиновия транспорт и притежава антагонистично действие върху серотониновия 2C рецептор (5HT2C), което го прави единствения СИСТ, одобрен за лечение на булимия.

Сертралин - има слабо изразена инхибиция на допаминовия транспорт, което го прави подходящ за повишаване на енергията, мотивацията и концентрацията. Това от своя страна би могло да активира пристъпите при някои пациенти с паническо разстройство. Удобен при психотични депресии.

Пароксетин има седращ ефект в сравнение с другите СИСТ, което вероятно се дължи на слабо антихолинергично действие. Инхибирането на ензима синтеза на азотния оксид при внезапно прекъсване на пароксетин може да предизвика симптоми на отнемане, стомашно-чревни симптоми, замаяност.

Флуоксамин - допълнителното въздействие върху сигма1-рецепторите дава възможност да се прилага при психотични депресии и в същото време е особено подходящ при лечение на ОКР и тревожност.

Циталопрам е съставен от два енантиомера (R и S). Има меко действие и малко странични явления. При по-високи дози, които имат потенциал за удължаване на QT-интервала, се налага повишено внимание. Отцепването на R-енантиомера, който се смята, че е носителят на страничните явления, е довело до създаването на ново лекарство - есциталопрам, смята се за СИСТ с най-добра поносимост и с най-малко взаимодействия с други лекарствени продукти.

Serotonin- norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI)

Инхибиторите на обратния захват на серотонин и норадреналин имат мощно инхибиране на серотониновия транспорт с различни степени на инхибиране на норадреналиновия. Използват се в терапията на безпокойство и паническо разстройство. Областта, в която тези медикаменти несъмнено преобладават СИСТ, е лечението на синдрома с множествени болки, както и на вазомоторните симптоми преди менопауза. Инхибицията на норадреналиновия транспорт понижава нивото на допамин в префронталната кора.

Венлафаксин - степента на инхибиране на серотониновия и на норадреналиновия реуптейк е дозозависима. Ефикасен е при голяма депресия, одобрен е за лечение на тревожни разстройства. Страничните явления, като гадене, потене и повишаване на артериалното налягане, са редуцирани при формата с удължено освобождаване.

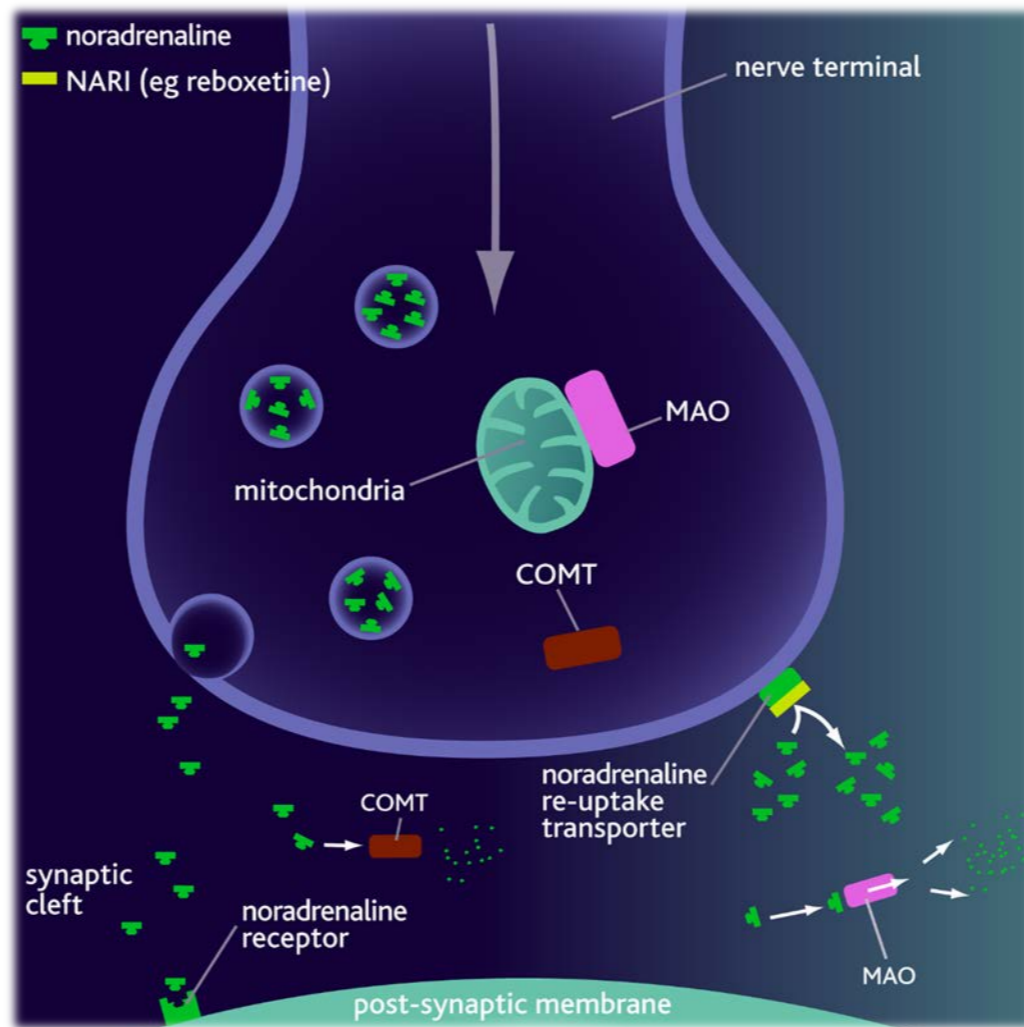
Дезвенлафаксин - активен метаболит на венлафаксин, който има по-силно изразена инхибиция на норадреналиновия транспорт. Обикновено след прилагане на венлафаксин плазменото му ниво е около половината на това на дезвенлафаксин. Особено ефикасен при вазомоторните симптоми около менопауза.

Дулоксетин - има малко по-мощно действие върху серотониновия транспорт, отколкото върху норадреналиновия. Освен антидепресивен той има мощен противоболков ефект, а повлияването на когнитивните симптоми при депресия вероятно се дължи на допаминовото въздействие в префронталния кортекс.

Милнаципран се отличава с по-мощно действие върху норадреналиновия транспортер сравнение със серотониновия, което го прави особено полезен при хронична болка, фибромиалгия и при хронична невропатия. Има активен енантиомер - левомилаципран, който е в стадий на клинични проучвания.

Noradrenaline reuptake inhibitors (NARI)

В групата на селективни инхибитори на обратния захват на норадреналин е ребоксетин, а в САЩ - атомоксетин. Високо селективната инхибиция на норадреналиновия транспортер повишава норадреналина както и нивата на допамин в префронталната кора, но антидепресивния им ефект е по-слаб от този на трицикличните антидепресанти. Освен при депресивни състояния тези медикаменти са подходящи и се използват предимно при разстройство на вниманието при възрастни.



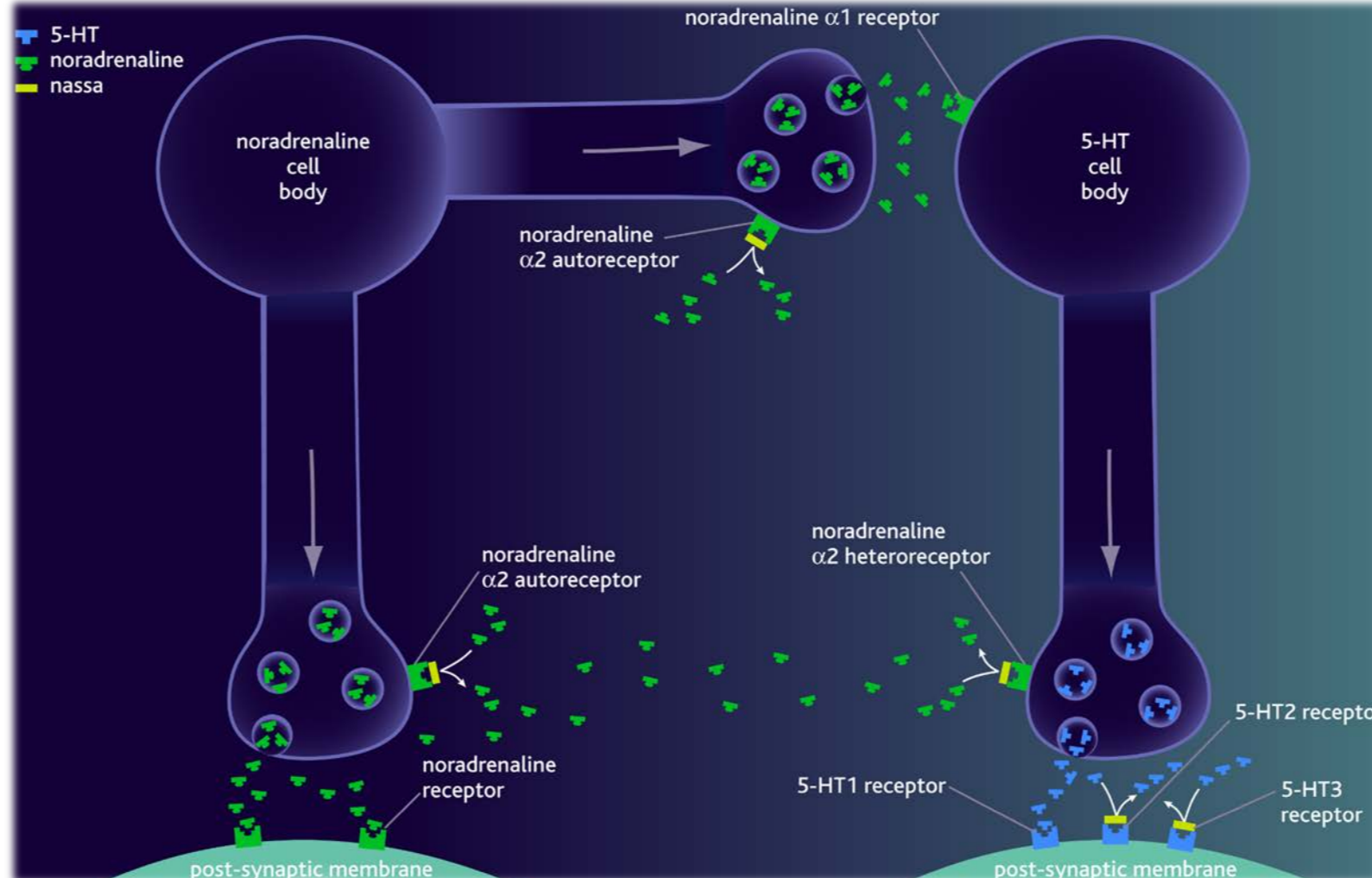
Serotonin antagonists and reuptake inhibitors (SARI)

Следващата група е на серотониновите антагонисти и реуптейк инхибитори. Тук основният медикамент, който действа чрез блокиране на 2A и 2C рецептори, както и обратния захват на серотонин, е тразодон. Друг представител е нефазодон, при който действието върху 5HT2A е значително по-силно, а върху 5HT2C е значително по-слабо, но той, макар и рядко, показва черндобна токсичност. Характерен за тразодон е дозозависимият ефект - при ниска доза има сънотворно действие, а при високи - антидепресивно. Като странични явления може да има седация и през деня вследствие на антихистаминовите свойства, а блокадата на алфа1-норадренергични рецептори може да предизвика замаяване, и хипотензия.

По-нататъшното развитие на фармакотерапията, обоснована на моноаминовата хипотеза, води до разработка на групата **SPARI - serotonin partial agonist/reuptake inhibitor** с представител вилазодон, който предлага инхибиция на серотониновия обратен захват с частичен агонизъм към 5HT1A. Подобен ефект се постига с добавяне на атипични антипсихотици към СИСТ.

Единствен засега представител на норадреналин- допамин реуптейк инхибитори (NDR) е бупропион. Основната хипотеза е, че той инхибира обратния захват както на допаминовия транспортер, така и на норадреналиновия. Множество активни метаболити, някои от които по-мощни норадреналинови инхибитори, отколкото самия бупропион, са също така концентрирани в мозъка. Интересното при бупропион е, че за разлика от СИСТ, който блокират 80-90% от транспортера, тук изследвания показват не повече от 20-30% заетост на допаминовия транспортер в стриатума при терапевтични дози на бупропион. В терапевтични дози подобрява усещането на щастие, радост, удоволствие, ентузиазъм и увереност в себе си. Добро средство е срещу никотинова зависимост.

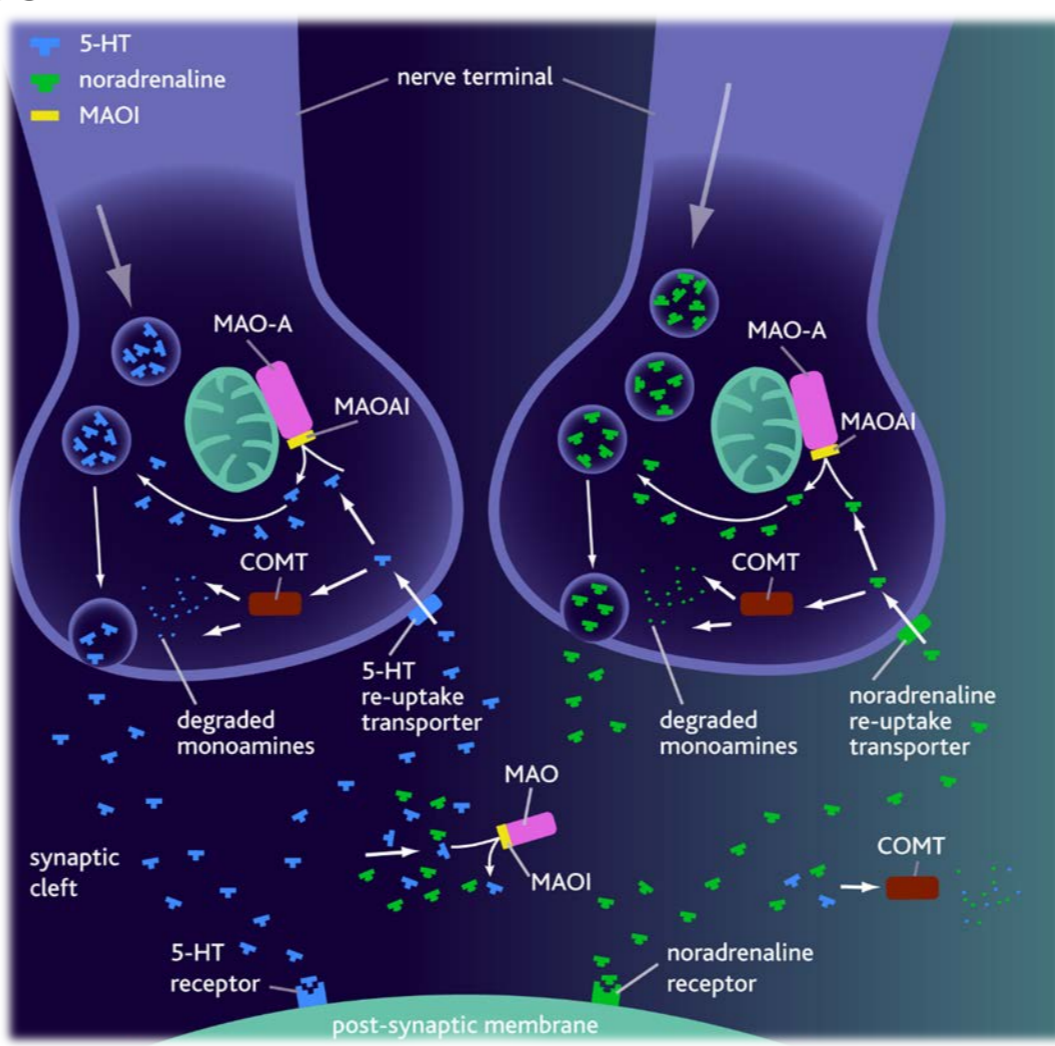
В групата на норадреналинови и специфични серотонергични агенти (NaSSA), основният представител е мirtазапин. Тук механизъмът на действие е блокиране на алфа2-адренергичния пресинаптичен рецептор, чрез което се увеличава норадренергичната невротрансмисия. Блокирайки същите рецептори в серотонинови неврони, увеличава серотониновата невротрансмисия. Също така, мirtазапин блокира 5HT2A, 5HT2C и 5HT3 рецепторите. Клиничният ефект е седация и подобряване на съня.



АНТИДЕПРЕСАНТИ ИЗПОЛЗВАНИ В МИНАЛОТО

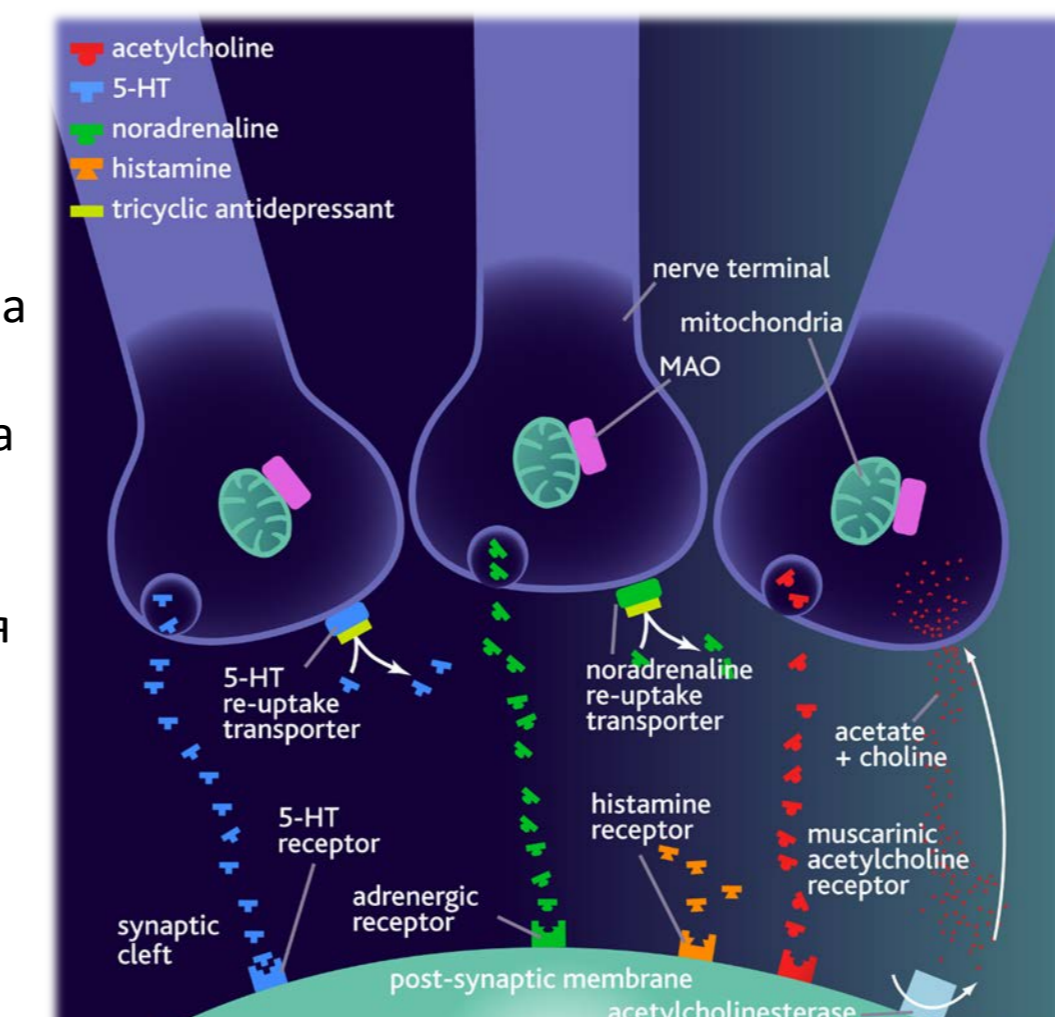
Моноamine oxidase inhibitors (MAOI)

Изместена от по-новите поколения и поради многото си странични ефекти е групата антидепресанти инхибитори на моноаминооксидазата (ИМАО). Открити случайно, когато едно антитуберкулозно лекарство (ипрониазид) се оказало, че помага при съпътстваща туберкулозна депресия. Те инхибират вътърклетъчния ензим моноаминооксидаза, който се намира почти във всички тъкани. Негова роля е да регулира свободната междуневронна концентрация на моноамини и инактивира тирамина. Инхибирането им повишава свободната междуневронна концентрация на норадреналин, серотонин и допамин в мозъка и периферните тъкани. Това повишаване на моноамини в нервните окончания води до бързо повишаване на моторната активност и преувъзбуда. Показани са за лечение на голямо депресивно разстройство, при пациенти, лекувани неуспешно с други антидепресанти. Делят се на обратими и необратими ИМАО. Сериозна нежелана реакция която силно ограничава употребата им е „синдромът на сиренето“, който се изразява в тежка хипертензия и пулсиращо главоболие. Това се получава при комбинацията им с храни съдържащи тирамин (сирене, вино, бира, мая, соя, ядки и др.) затова се налагат редица ограничения в диетата на пациента. Този ефект се избягва при обратимите ИМАО и въпреки това употребата им е значително по-рядка.



Tricyclic antidepressants (TCA)

Друга остаряла група са трицикличните антидепресанти, открити „погрешка“ при търсенето на трициклични антипсихотици в ерата на хлорпромазина. Общото за тази група е едновременното въздействие върху серотониновата и норадреналиновата обмяна в различна степен и съотношение при различни представители. Те блокират захващането на амини от нервните окончания като се конкурират за свързващото място на аминния транспортер. Инхибират предимно норадреналин и серотонин, но могат да повлияят и М-холинорецептори. Използват се в терапията на биполарно разстройство, безпокойство, разстройство на вниманието, невропатична и хронична болка. Освен чисто антидепресивното действие някои от тях имат ефект при обесивно-компулсивно разстройство, а повечето имат антипаник ефект. Ентузиазъмът от тяхното откриване е скоро попарен от изразените им странични ефекти - седация, повишаване на телесното тегло (антихистаминово действие), сухота в устата, замъглено виждане, задържа на урина и запек (антихолинергично действие), ортостатизъм и замаяност (блокада на адренергичните рецептори), кома и гърчове поради въздействието върху ЦНС и аритмии, спиране на сърцето и смърт вследствие периферното въздействие върху сърцето.



Важно е да се отбележи, че при лечението на биполарно разстройство (негова компонента е депресията) освен антидепресанти се включват и стабилизатори на настроението за контрол на резките промени в настроението (мания/депресия) и предотвратяване на остри кризи след достигане на ремисия. Най-често предписвани са литий, атипични

антипсихотици (кветипин) и някои антиепилептици като валпроатите.

УСИЛВАЩИ АНТИДЕПРЕСИВНОТО ДЕЙСТВИЕ СРЕДСТВА

- Добавката на фолиева киселина или нейни метаболити се превръща във важен регулатор на синтеза на моноаминовите невротрансмитери.
- Атипични антипсихотици (оланзапин и кветипин) чрез съучастие в серотониновата обмяна подпомагат действието на СИСТ.
- Други медикаментозни възможности са литий и S-аденозилметионин, който е директният метилов донор за метилиращите реакции.
- Тиреоидни хормони, особено при болести на щитовидната жлеза, могат да бъдат важен допълнителен фактор за усилване на антидепресивното действие.
- Естрогените са доказани при състояния перименопаузална депресия, следродилна депресия и депресия в климактериума

Агомелатин е съвсем нов тип молекула, разработена според хипотезата, че при депресия съществува отсрочване във времето на фазите сън-бодърстване, температурата, секрецията на кортизол, както и на мелатониновата секреция. Нарушени са и други денонощни ритми, включващи редукция на BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и невrogenезата, които нормално са най-високи през нощта. Десинхронизацията на биологичните процеси е толкова изразена при депресия, че тя може да бъде определена като циркадна болест. Оказва се, че някои фармакологични механизми, а именно мелатонергични в съчетание с моноаминергични, могат да ресинхронизират циркадните ритми при депресия. Агомелатин е агонист на мелатонин1 (MT1) и мелатонин2 (MT2) рецептори и антагонист на 5HT2C рецептори. 5HT2C рецепторите са локализирани не само в nuclei raphe и в префронталната кора, където регулират освобождаването на допамин и норадреналин, а също и в nucleus suprachiasmaticus на хипоталамуса, където взаимодействат с мелатониновите рецептори.

- Електроконвулсивната терапия е класическа лечебна форма за стимулиране на мозъка при депресии. На фона на подходящо медикаментозно лечение е ефективен подход в лечението на атипични депресии и депресивен ступор. Тя е наложителна при състояния с висок риск от самоубийство или психотични и следродилни депресии. Механизмът е все още неизяснен, но се смята, че мобилизира невротрансмитерите чрез предизвиканя гърч. Ефекта е по-бърз в сравнение с приложението само на лекарствена терапия и успеваемостта приближава 80%. Макар че се счита за безопасна, могат да се наблюдават объркване, главоболие, загуба на краткотрайна памет.
- Транскраниална магнитна стимулация - с малък електромагнит се въздейства върху определени участъци на дорзолатералната префронтална кора, което предизвиква отделяне на моноамини.
- Дълбока мозъчна стимулация - експериментално лечение за тежките и резистентни форми на депресия. Първоначално ефективността е доказана при лечение на моторните усложнения на паркинсоновата болест. Пулсовият генератор, захванан от батерия, се имплантира в гръдния кош, един или два проводника се прокарват под скалпа и после - в мозъка, като електродът изпраща дозирани импулси в областта на префронталната кора.
- Ако антидепресантите повлияват биохимичната компонента на депресията то психотерапията повлиява поведенческите и когнитивните фактори. Тя предизвиква епигенетични промени в мозъчните пътища, повлияващи обработката на информацията в лошо функциониращите неврони. Най-добри резултати се сочат от когнитивно-поведенческа и интерперсонална терапия. Като самостоятелно средство може да се прилага само при леки до средно изразени депресивни състояния, но комбинацията с антидепресанти е значително по-ефективна.



ПРИРОДАТА ЛЕКУВА

Най-малко 25 научно издържани и публикувани клинични изследвания доказват ефективността на жълтия кантарион в борбата с депресията. Тази билка е поне толкова ефективна при лечението на умерена депресия, колкото стандартните антидепресанти, но потенциалните странични ефекти при нея са по-малко. Ефектът му се дължи на активната съставка хиперицин. Той е слаб инхибитор на захващането на норадреналин и серотонин и мощен инхибитор на ензима допамин бетахидроксилаза. Приемът на хиперицин от организма води до блокиране на този ензим и до значително повишаване на нивата на допамин - една от най-важните молекули, които контролират поведението, мотивацията, когнитивните способности, зависимостта и удоволствието. С една чаша правилно сварен чай от жълт кантарион се поемат между 0,10 и 0,15 мг хепарицин. По една чаша сутрин и вечер действат оздравяващо през по-студените и мрачни сезони като есен и зима.



КОЙ Е ПРАВИЛНИЯТ АНТИДЕПРЕСАНТ?

За съжаление липсват достатъчно доказателства за превъзходството на един над друг медикамент и остава само общата препоръка, че ако първият избор има трудно поносими странични явления, трябва да се смени с друг, а когато има частичен отговор, трябва да се увеличи дозата или да се добави втори медикамент. Установено е, че колкото повече промени се налагат, толкова по-лоша е прогнозата за хода на заболяването.

При лечението на първия депресивен епизод, след постигане на оптималния терапевтичен ефект (ремисия), се продължава лечението най-малко още четири, пет седмици, и се проследява дали ремисията е стабилна. В пациенти с прекарани повече депресивни епизоди, след постигане на ремисия, се преценява прилагането на поддържащо лечение. С него се цели да се редуцира появата на следващи депресивни епизоди, като с поддържащото третиране не може да се постигне елиминирането на последващ депресивен епизод.

Процеса на лекуване не означава само отстраняване на временното болестно състояние, а създаване на трайни нагласи за недопускане на болестно състояние. Това е дълъг и сложен процес на преосмисляне на много стари и нездравословни нагласи както и промяна не в нещата около нас, а в начина, по който гледаме на тях. Постигането на добър терапевтичен ефект зависи от много фактори и изисква много знания, умения и опит на терапевта, терапевтичният ефект зависи също от доброто сътрудничество на пациента и близките му с терапевта. От значение е реалната оценка на състоянието от самия пациент (ако той е в състояние да прави оценка), от близките му и от психиатъра, за да се постигне реален оптимизъм и да се избягнат разочарования.

Изготвил: Даниел Виолинов Любенов гр.29 № 37451

Източници:
Учебник по Фармакология и токсикология APCO 2014
<http://www.medinfo.bg/spisaniye/2014/7/statii/syvremenni-shvashtanija-za-lechenieto-na-depresiiite-1712>
<https://www.cnsforum.com/educationalresources/imagebank/antidepressants>
<http://kmilianov.net/old/depsia/86-lechenie-na-depsia.html>
<http://www.psyhoterapevt.info/depsia.php>