

NOVÁ IMAGE ANTIDEPRESIV

MUDr. Jiří Slíva

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

V jednom z nejnovějších vydání časopisu JAMA jsme se mohli dočíst zprávu o příznivém vlivu středomořského jídelníčku na lidské zdraví. Nejednalo se však tentokrát o tolik zmiňované ovlivnění kardiovaskulárního rizika či rizika nádorových onemocnění díky bohatému zastoupení ryb a zeleniny, ale překvapivě o vliv na výskyt deprese. Pouze připomeňme, že deprese v běžné populaci průmyslově vyspělých zemí trpí 5–16% obyvatel, s vyšším výskytem u žen (celoživotní prevalence odpovídá přibližně 20%); podle údajů WHO celosvětově deprese postihuje 121 milionů obyvatel.

Ve zmíněné studii španělských autorů (n = 10 094) byla shledána až o plných 30% nižší pravděpodobnost rozvoje deprese u osob, které ve zvýšené míře konzumují stravu s vysokým obsahem mononenasyčených mastných kyselin (obsažených např. v olivovém oleji) či mléčné výrobky, přiměřeně pijí alkohol (zejména víno) a ve vysoké míře konzumují zeleninu, ovoce a cereálie; na straně druhé je jejich jídelníček poměrně chudý na červené maso. Ačkoliv se autoři v závěru článku shodují na potřebě dalších a rozsáhlejších studií, které by uvedené pozorování verifikovaly, jedná se nepochybně o velmi zajímavý nálezn, jenž klade důraz na zdravý životní styl a optimálně vyváženou stravu.

Etiopatogeneze deprese je však velmi složitá a zcela jistě nelze depresi zabránit pouze dodržováním životosprávy. Neméně složitá je pak i léčba, které vedle psychoterapie dominuje farmakoterapie; v posledních letech se stále častěji setkáváme i s řadou nutraceutik nebo čajů s obsahem rostlinných extraktů, které by měly pacientovu náladu rovněž alespoň poněkud vylepšit. Vlastní paleta antidepresiv (N06A) je velmi pestrá a v blízké budoucnosti se bude nepochybně dále rozšiřovat.

MODIFIKACE STÁVAJÍCÍHO PORTFOLIA

Jelikož se mnohá antidepresiva podávají ve formě svých racemátů, je možné pozorovat určité trendy ve vývoji nových antidepresiv právě tímto směrem. Zatímco v případě citalopramu byl na trh úspěšně uveden jeho enantiomer **escitalopram**, který má rychlejší nástup účinku a je přinejmenším srovnatelně bezpečný, stále čekáme na výsledky studií s (+) izomerem bupropionu (GW353162); blízko klinickému uvedení je **desvenlafaxin** (aktivní metabolit venlafaxinu). Jinou z možných cest zvýšení antidepresivního účinku je změna stávající lékové formy např. forma perorální za parenterální nebo využití v ústech rozpustných forem (testovány jsou např. buklety s **mirtazapinem**). Cílem takového přístupu není ani tak dosažení vyšších účinných plazmatických koncentrací, ale především zlepšení compliance. U farmakorezistentních depresí je zvažováno využití různých látek v podobě fixních kombinací, např. **fluoxetin** v kombinaci s **olanzapinem** aj.

Jako ještě horkou novinku, která teprve před nedávnem spatřila světlo světa, připomeňme **agomelatin**, což je látka ze zcela nové skupiny antidepresiv označovaných jako MASSA

(melatonin agonist and selective serotonin antagonist) – působí tedy agonisticky na melatoninových receptorech (jejich nižší aktivace bývá zmiňována mj. např. u sezonní afektivní poruchy, laicky „podzimní deprese“); a současně antagonisticky na serotoninových 5-HT_{2C} receptorech. Oproti dosud užívaným antidepresivům tedy nikterak neovlivňuje proces zpětného vychytávání neurotransmiterů ze synaptické štěrbin.

NOVÉ NADĚJNÉ CESTY VÝVOJE

Vývoj antidepresiv se však současně ubírá i zcela jiným směrem. Vedle vývoje molekul s inhibičním účinkem na zpětné vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu (triple re-uptake inhibitors, **TRI**) se velmi nadějně jeví např. antagonisté substance P, respektive receptorů NK-1. Ačkoliv původně byly vyvíjeny jako analgetika (substance P je důležitým neurotransmiterem v drahách bolesti), v animálních modelech byly zjištěny i jejich antidepresivní či anxiolytické vlastnosti. Látka pracovně označovaná jako **L-760735** zvyšuje aktivitu neuronů v oblasti *locus coeruleus* aniž by jakkoliv ovlivňovala α₂-receptory (na rozdíl od imipraminu). Účinnost jiného antagonisty, **MK 869**, je dáována naroveň paroxetinu u pacientů s těžkou depresí. Antagonista NK-1, **aprepitant**, je nyní využíván jako antiemetikum u osob podstupujících chemoterapii (v léčbě deprese nedosahoval účinnosti paroxetinu). Výrazně příznivějších výsledků je dosahováno s antagonisty NK-2, jejichž zástupcem je např. **saredutant**, který je již v pokročilých fázích klinického výzkumu.

Alternativním přístupem mohou být rovněž antagonisté receptorů pro CRF (kortikotropin-uvolňující faktor) – t.č. jsou rozlišovány dva základní podtypy tohoto receptoru (CRF1 se nachází zejména v *kortexu*, mozečku a hypofýze; CRF2 se nachází zejména v oblasti *septa*, *ventromediálního hipotalamu* či v dorzálním *nucleus raphe*). Jelikož u pacientů s depresí bylo opakovaně poukazováno na zvýšené hodnoty korisolemie, předpokládala se i zvýšená aktivita receptorů CRF1, jejichž antagonisté jsou nyní v různě pokročilé fázi vývoje. Nabízí se rovněž možnost terapeutického ovlivnění syntézy endogenního kortisolu látkami, jako jsou **metyrapon**, **aminoglutethimid** aj., avšak vzhledem k jejich nepříliš příznivému bezpečnostnímu profilu se tento přístup alespoň prozatím nejeví jako příliš nadějný. Ojedinele je zmiňována rovněž přímá antagonizace steroidních receptorů, byť širší využití se nepředpokládá. Existují např. práce, ve kterých byl **mifepriстон** (antagonista progesteronu, též známý jako RU486) účinný u deprese s psychotickými projevy. Další z uvažovaných cest je využití **antagonistů vazopresinových receptorů**, jejichž aktivita rovněž mimo jiné ovlivňuje právě výše zmíněnou tvorbu kortikotropinu.

Zcela nový pohled se otevírá na možné terapeutické ovlivnění růstových faktorů, jakým je neurotrofický faktor, respektive jeho signální cesta v limbickém systému či mozkové kůře. Jeho zachovaná nebo obnovená aktivita se zdá být velmi důležitá pro zabránění apoptóze buněk v hippocampu, která je dnes označována za histopatologický korelát depresivní poruchy. V tomto směru se zvažuje např. využití **neurotropinu 3** (NT3), což je predominantně hipokampálně lokalizovaný protein důležitý pro přežívání neuronů, synaptickou plasticitu a neurotransmisi. Ukázalo se, že jeho podávání navíc zvyšuje expresivitu BDNF (brain-derived neurotrophic factor), na jehož zvýšenou tvorbu je poukazováno např. i v souvislosti s podáváním lithia.

V základním výzkumu léčby deprese se setkáváme i s **agonisty opioidních κ-receptorů** (např. 5'-acetamidinoethylnaltrindol) či s **antagonisty receptorů AMPA nebo NMDA**, od kterých si výzkumníci slibují především dosažení rychlejšího antidepresivního účinku (tj. v horizontu několika dnů). Pro mnohé z nás překvapivě jsou v léčbě úzkosti a deprese testovány i látky ovlivňující β₃-adrenergní receptory – např. **amibegron** – jeho další vývoj však byl v loňském roce pozastaven.

Literatura u autora

