

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Viktorie Tlustošová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Toxicita antidepresiv  
Bakalářská práce

2023

Viktorie Tlustošová

University of Pardubice  
Faculty of Chemical Technology

Toxicity Of Antidepressants  
Bachelor Thesis

2023

Viktorie Tlustošová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: Viktorie Tlustošová  
Osobní číslo: C20395  
Studijní program: B3912 Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Zdravotní laborant  
Téma práce: Toxicita antidepresiv  
Téma práce anglicky: Toxicity Of Antidepressants  
Zadávací katedra: Katedra biologických a biochemických věd

## Zásady pro vypracování

1. Bakalářskou práci zaměřenou na toxicitu antidepresiv zpracujte na základě literární rešerše odborné literatury. V úvodní části práce definujte skupinu antidepresiv a zaměřte se také na jejich působení v centrální nervové soustavě.
2. V hlavní části bakalářské práce v první řadě definujte pojem deprese a zaměřte se také na shrnutí možných příčin jejich vzniku a terapeutické možnosti. Dále v práci klasifikujte antidepresiva a jednotlivé skupiny podrobně definujte. Diskutujte také rizika spojená s užíváním antidepresiv, přičemž pro získání informací využijte zejména aktuální toxikologické studie. V závěru práce zmiňte i aktuální informace o vývoji antidepresiv nové generace.
3. Jako primární zdroj informací pro zpracování kompilačního textu bakalářské práce využijte odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, a pod.

Rozsah pracovní zprávy: 25 s.  
Rozsah grafických prací: dle potřeby  
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Jiří Handl, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **Mgr. Lenka Tichá**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.  
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

Prohlašuji: Práci s názvem Toxicita antidepressiv jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 20.6.2023

Viktorie Tlustošová v.r.

## **PODĚKOVÁNÍ**

Chtěla bych velmi poděkovat panu RNDr., Jiřímu Handlovi, Ph. D. za odborné vedení, cenné rady, věnovaný čas a velmi dobrou komunikaci během vypracování této závěrečné práce.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zabývá antidepresivy, principy jejich fungování a problematikou testování jejich toxicity a ekotoxicity. V úvodu práce jsou popsány jednotlivé neurotransmitery, které se účastní vzniku deprese. Následně je popsána depresivní porucha a její jednotlivé typy. V hlavní části je uveden přehled antidepresiv, kde jsou následně podrobně popsány selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a inhibitory monoaminoxidázy. Závěr je věnován testování ekotoxicity antidepresiv na modelových organismech a toxickým projevům antidepresiv u člověka.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

neurotransmitery, deprese, antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, inhibitory monoaminoxidázy, serotoninový syndrom, toxicita

## **TITLE**

Toxicity Of Antidepressants

## **ANNOTATION**

This bachelor's thesis deals with antidepressants, their mechanism of action and the issue of testing their toxicity and ecotoxicity. In the introduction, individual neurotransmitters are described that are involved in the development of depression. Subsequently, depressive disorder and its types are described. The main part provides an overview of antidepressants, followed by a detailed description of selective serotonin reuptake inhibitors and monoamine oxidase inhibitors. The conclusion is devoted to testing the ecotoxicity of antidepressants in model organisms and the toxic manifestations of antidepressants in humans.

## **KEYWORDS**

neurotransmitters, depression, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, serotonin syndrome, toxicity



# OBSAH

<b>OBSAH</b> .....	<b>9</b>
<b>SEZNAM ILUSTRACÍ</b> .....	<b>11</b>
<b>SEZNAM TABULEK</b> .....	<b>11</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK</b> .....	<b>12</b>
<b>ÚVOD</b> .....	<b>12</b>
<b>1 MEDIÁTORY NERVOVÉ SYNAPSE</b> .....	<b>13</b>
1.1 SEROTONIN .....	13
1.2 NORADRENALIN .....	15
1.3 DOPAMIN .....	15
<b>2 DEPRESE</b> .....	<b>17</b>
2.1 PERSISTENT DEPRESSIVE DISORDER.....	18
2.2 MAJOR DEPRESSIVE DISORDER .....	18
<b>3 ANTIDEPRESIVA</b> .....	<b>19</b>
3.1 SELEKTIVNÍ INHIBITORY ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU .....	19
3.2 SELEKTIVNÍ INHIBITORY ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU A NORADRENALINU .....	20
3.3 INHIBITORY MONOAMINOOXIDÁZY .....	20
3.4 TRICYKlickÁ ANTIDEPRESIVA .....	21
3.5 ANTIDEPRESIVA JAKO ANALGETIKA .....	21
<b>4 INHIBITORY ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU</b> .....	<b>22</b>
4.1 FARMAKODYNAMIKA INHIBITORŮ ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU .....	22
4.2 FARMAKOKINETIKA INHIBITORŮ ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU .....	23
4.2.1 <i>Absorpce a distribuce inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu</i> .....	24
4.2.2 <i>Biotransformace a eliminace inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu</i> .	25
4.3 LÉKOVÉ INTERAKCE INHIBITORŮ ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU .....	26
4.4 SEROTONINOVÝ SYNDROM .....	27
4.5 SYNDROM VYSAZENÍ ANTIDEPRESIV .....	28

<b>5</b>	<b>INHIBITORY MONOAMINOOXIDÁZY .....</b>	<b>30</b>
5.1	FARMAKODYNAMIKA INHIBITORŮ MONOAMINOOXIDÁZY .....	30
5.2	FARMAKOKINETIKA INHIBITORŮ MONOAMINOOXIDÁZY .....	31
5.2.1	<i>Absorpce a distribuce inhibitorů monoaminoxidázy.....</i>	<i>32</i>
5.2.2	<i>Biotransformace a eliminace inhibitorů monoaminoxidázy.....</i>	<i>32</i>
5.3	LÉKOVÉ INTERAKCE INHIBITORŮ MONOAMINOOXIDÁZY .....	33
5.4	VEDLEJŠÍ ÚČINKY INHIBITORŮ MONOAMINOOXIDÁZY.....	34
<b>6</b>	<b>TOXICITA INHIBITORŮ ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU</b> .....	<b>35</b>
6.1	EKOTOXICITA INHIBITORŮ ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU .....	35
6.1.1	<i>Chlorella vulgaris.....</i>	<i>36</i>
6.1.2	<i>Daphnia magna .....</i>	<i>38</i>
6.1.3	<i>Danio rerio .....</i>	<i>40</i>
6.2	TOXICITA INHIBITORŮ ZPĚTNÉHO VYCHYTÁVÁNÍ SEROTONINU U LIDÍ .....	41
<b>7</b>	<b>VÝVOJ ANTIDEPRESIV NOVÉ GENERACE .....</b>	<b>44</b>
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>46</b>
	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....</b>	<b>48</b>

## SEZNAM ILUSTRACÍ

OBR. 1: SYNTÉZA SEROTONINU .....	14
OBR. 2: SYNTÉZA DOPAMINU, NORADRENALINU A ADRENALINU .....	16
OBR. 3: STRUKTURA LIDSKÉHO SEROTONINOVÉHO TRANSPORTÉRU .....	23
OBR. 4: ENZYMATICKY ŘÍZENÉ PŘEMĚNY SERTRALINU .....	26
OBR. 5: CHLORELLA VULGARIS .....	37
OBR. 6: DAPHNIA MAGNA .....	39
OBR. 7: DANIO RERIO .....	40

## SEZNAM TABULEK

TAB. 1: KOMBINACE LÉČIV VEDOUČÍCH KE VZNIKU SEROTONINOVÉHO SYNDROMU ..	28
TAB. 2: NEJNIŽŠÍ DÁVKY SSRI ZPŮSOBUJÍCÍ STŘEDNÍ AŽ TĚŽKOU TOXICITU .....	42
TAB. 3: ZASTOUPENÍ JEDNOTLIVÝCH INDIKOVANÝCH PŘÍPADŮ NEUROTOXICITY PŘI PŘEDÁVKOVÁNÍ SSRI ANTIDEPRESIVY .....	43
TAB. 4: ZASTOUPENÍ JEDNOTLIVÝCH INDIKOVANÝCH PŘÍPADŮ KARDIOTOXICITY PŘI PŘEDÁVKOVÁNÍ SSRI ANTIDEPRESIVY .....	43

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

5-HT	5-hydroxytryptamin, serotonin
5-HTP	Tryptamin
CYP 450	Enzym cytochrom P450
DA	Dopamin
DMS	N-desmethylsertralin
EKG	Elektrokardiogram
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
GPCRs	Receptory spřažené s G-proteinem
hSERT	Lidský serotoninový transportér
MAO	Enzym monoaminoxidáza
MAOI	Inhibitory monoaminoxidázy
MMD	Major depressive disorder
NMDA-R	N-methyl-D-aspartátový receptor
NA	Noradrenalin
OCD	Obsedantně kompulzivní porucha
PDD	Persistent depressive disorder
PTSD	Posttraumatická stresová porucha
RIMA	Selektivní inhibitory monoaminoxidázy A s reverzibilní inhibicí
ROS	Reaktivní formy kyslíku
SNRI	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
SSRI	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
TCA	Tricyklická antidepresiva

## ÚVOD

Mediátory nervové synapse neboli neurotransmitery jsou signální molekuly, které hrají velmi důležitou roli v přenosu nervových vzruchů. Mnoho z těchto monoaminů působí také jaké hormony, například serotonin, adrenalin či noradrenalin. Mezi těmito chemickými látkami dochází k nastolení důležité rovnováhy, která platí pro všechny chemické látky v celém těle. Pokud dojde k narušení této rovnováhy, můžeme u člověka pozorovat různé patologické projevy. Nejobecnějším a nejčastějším projevem této nerovnováhy je depresivní porucha, která může vyústit až v těžkou klinickou depresi.

Deprese je onemocněním heterogenní. Jeho závažnost a jednotlivé příznaky závisí na fyzickém a psychickém stavu jedince. Mezi příznaky, které můžeme pozorovat na lidech trpící depresivní poruchou, patří dlouhodobě smutná nálada, uzavřenost, sebevražedné myšlenky, nespavost, nevolnost, sexuální dysfunkce a mnohé další. V dnešní době je toto onemocnění řazeno k jednomu z nejrozšířenějších na světě. Léčba deprese může být různých forem, nejběžnější je však užití medikamentů ve formě antidepresiv. Antidepresiva dělíme do několika skupin podle jejich hlavního principu a mechanismu působení. Nejdostupnějšími a nejvíce předepisovanými farmaky jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Druhou významnou skupinou jsou inhibitory monoaminoxidázy, která jsou zaměřena na inhibici enzymu, ne na funkci samotného neurotransmiteru.

Všechny látky v určitém množství mohou působit jako látky toxické pro naše tělo. Pro zkoumání toxicity se využívá především malých modelových organismů s jednoduchou vnitřní stavbou. Ekotoxicita je studována prostřednictvím působení velmi malého množství antidepresiv ve vodném prostředí na modelových organismech. Typicky jsou využívány organismy jako *Chlorella vulgaris*, *Daphnia magna* a *Danio rerio*. Po důkladném prozkoumání toxických mechanismů stopového množství látky na těchto organismech, jsou poznatky převedeny a porovnávány s poznatky na lidském organismu. V lidském organismu byla v případě působení antidepresiv pozorována především neurotoxicita a kardiotoxicita po předešlé dlouhodobé expozici či předávkování antidepresivem.

# 1 Mediátory nervové synapse

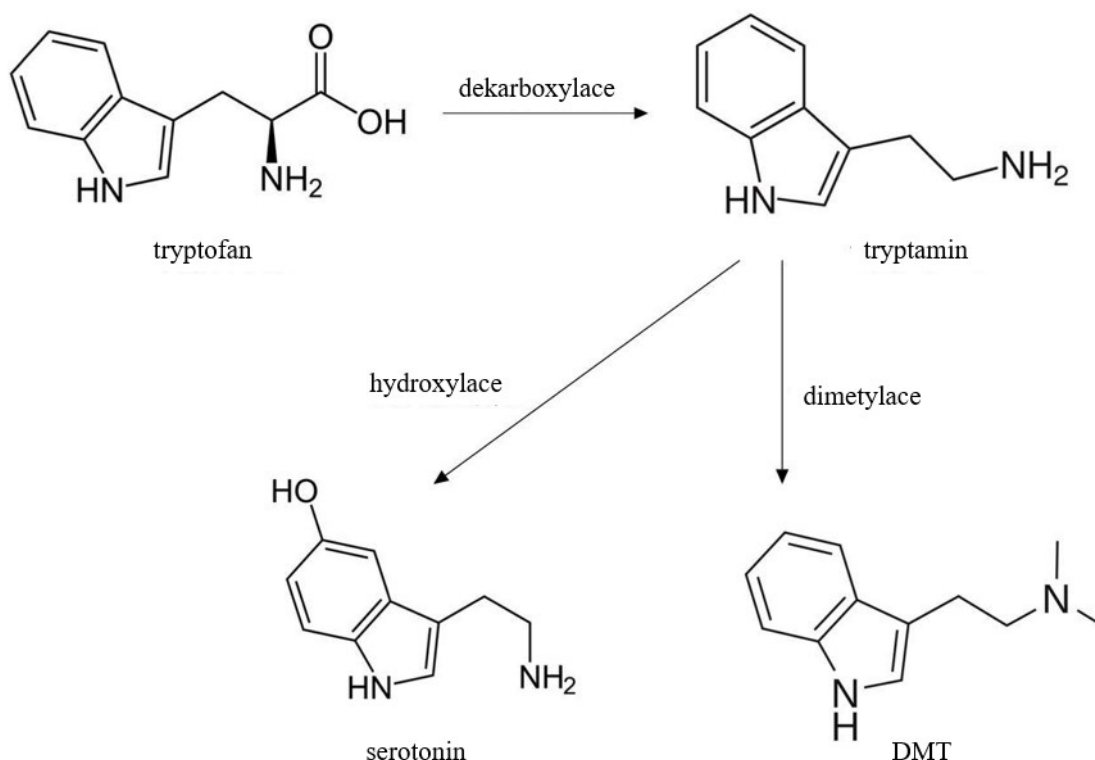
Neurony se specializují na příjem, zpracování a přenos informací. Nejdříve je informace reprezentována elektricky uvnitř neuronů a následně chemicky mezi jednotlivými neurony. Mediátory nervové synapse neboli neurotransmitery jsou nízkomolekulární chemické látky, které jsou v nervové soustavě přímo sekretovány jednotlivými neurony. Jedná se o signální molekuly schopné přenášet signál mezi jednotlivými nervovými buňkami nebo nervovou buňkou a svalovým vláknem. Tato komunikace probíhá v synaptické štěrbině, což je malá mezera mezi presynaptickým a postsynaptickým neuronem. Jakmile se neurotransmitery uvolní, difundují přes synapsi, aby se navázaly na postsynaptické receptory (Webster, 2023). Neurotransmitery v cílových buňkách působí prostřednictvím receptorů spřažených s G-proteiny (GPCRs), které jsou umístěny na buněčné membráně neuronu. Chemické informace jsou přeměněny receptory a asociovanými proteiny zpět na elektrické signály. Navázáním neurotransmiteru na receptor dochází k aktivaci iontových kanálů, vzniká tok iontů přes buněčnou membránu a dochází k hyperpolarizaci či depolarizaci membrány neuronu (Hyman, 2005).

Endogenními ligandy receptorů spřaženými s G-proteinem jsou aminy, hormony, neurotransmitery nebo také chemokiny a další. GPCRs jsou rozděleny do podskupin A, B, C a F podle jejich sekvence aminokyselin (Yang et al., 2021). Skrze tento a další jim podobné receptory působí neurotransmitery serotonin, dopamin, noradrenalin. To jsou jedny z nejvíce fyziologicky významných molekul v nervové soustavě.

## 1.1 Serotonin

Serotonin neboli 5-hydroxytryptamin (5-HT), je jeden z nejznámějších neurotransmiterů a tkáňových hormonů v lidském těle. 5-HT je řazen mezi biogenní monoaminy. Vzniká metabolickým zpracováním esenciální aminokyseliny tryptofanu (Nichols & Nichols, 2008). Syntéza serotoninu je znázorněna na obrázku 1. Probíhá ve dvou enzymaticky řízených krocích. Nejdříve dochází za přítomnosti dekarboxylázy k dekarboxylaci postranního řetězce tryptofanu a vzniká tryptamin (5-HTP). Následně působí enzym hydroxyláza, dochází k navázání OH- skupiny na benzenové jádro a vzniká 5-HT (Mohammad-Zadeh et al., 2008). Největší množství serotoninu najdeme mimo centrální nervovou soustavu, hlavně uvnitř krevních destiček (Berger et al., 2009). V mozku se produkuje v konečných axonech, odkud je uvolňován jako odpověď

na změnu akčního potenciálu. Po uvolnění do nervové synapse se difunduje skrz synapsi, kde na jejím konci aktivuje postsynaptické receptory (Nichols & Nichols, 2008). Serotonin spolu s 5-HT receptory hrají důležitou roli v regulaci veškeré mozkové aktivity, fyziologických a patofyziologických procesů, jež se odehrávají ve většině lidských orgánů. Nejdůležitějšími fyziologickými funkcemi serotoninu jsou regulace nálad, spoluúčast na snižování bolesti a shlukování krevních destiček při poranění. Patofyziologickými stavy, jimž je změna koncentrace serotoninu v těle příčinou, jsou migréna, systémová hypertenze, výkyvy nálad či serotoninový syndrom (Mohammad-Zadeh et al., 2008).



Obr. 1: Syntéza serotoninu; DMT - N,N-dimethyltryptamin; upraveno dle (Mohammad-Zadeh et al., 2008)

Serotoninové receptory jsou největší skupinou neurotransmiterových receptorů spřažených s G-proteinem. Nachází se uvnitř i vně lidského mozku. Dělí se do 7 hlavních rodin na základě signalizačních mechanismů, konkrétně 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> až 5-HT<sub>7</sub> (Yohn et al., 2017). Dělení 5-HT receptorů je však mnohem komplexnější. Receptor 5-HT<sub>3R</sub> je jediný ligandem řízený iontový kanál (Lummis, 2012). Tento receptor obsahuje transmembránový segment a pět podjednotek, které obléhají centrální iontový pór. Iontový kanál je propustný pro sodné, draselné a vápenaté ionty. Aktivace 5-HT<sub>3R</sub> je založena na navázání serotoninu na vazebné místo, což vede k otevření iontového kanálu, průchodu iontů a změně akčního potenciálu buněk. Všech 6 zbylých receptorů, jsou

receptory metabotropní. Děleny jsou na podskupiny, a to podle farmakologických vlastností, sekvence aminokyselin a spojovacích cest druhých posílů. Jejich diverzita je zvýšena posttranskripčními úpravami (Gellynck et al., 2013). Nejvíce popsáním receptorem je 5-HT<sub>7</sub>R.

## 1.2 Noradrenalin

Noradrenalin je monoamin vznikající hydroxylací dopaminu. Stejně jako u dopaminu, i u noradrenalinu platí, že syntetický NA podaný intravenózně neprochází přes hemoencefalickou membránu. Pro zvýšení jeho koncentrace v mozkové tkáni je nutné přímé podání substrátové aminokyseliny L-tyrosinu, nebo prekursor L-DOPA. Druhým možným substrátem pro syntézu NA je aminokyselina fenylalanin.

Svým hormonálním účinkem významně ovlivňuje průběh stresové reakce a činnost sympatického vegetativního systému. Umožňuje krátkodobě zvýšenou aktivitu organismu během pocitu ohrožení. Nejen že zrychluje srdeční tep, ale pro získání dostatku energie dokáže také stimulovat glykogenolýzu a pro lepší okysličení tkání má vazodilatační účinky v kosterních svalech. V rámci serotonin-noradrenalinové hypotézy se předpokládá, že snížená koncentrace serotoninu umocňuje projevy funkce NA. Velmi snížená aktivita NA je označována jako deprese, naopak jeho zvýšená aktivita jako mánie (Dailly et al., 2004).

## 1.3 Dopamin

Stejně jako serotonin se i dopamin (DA) řadí mezi nízkomolekulární monoaminy do skupiny katecholaminů. Jak můžeme vidět na obrázku 2, vzniká z neesenciální aminokyseliny L-tyrozinu přes prekursor L-DOPA. DA je zároveň prekurzorem pro syntézu noradrenalinu (NA) a adrenalinu. Samotný dopamin nepřestupuje přes hemoencefalickou bariéru. Pokud je podán syntetický dopamin intravenózně, nemá žádný terapeutický účinek. Do těla je podáván zmíněný prekursor L-DOPA, který přes bariéru do mozku snadno prostupuje a až přímo v místě účinku dopaminu je dekarboxylován na DA (Elsworth & Roth, 1997).

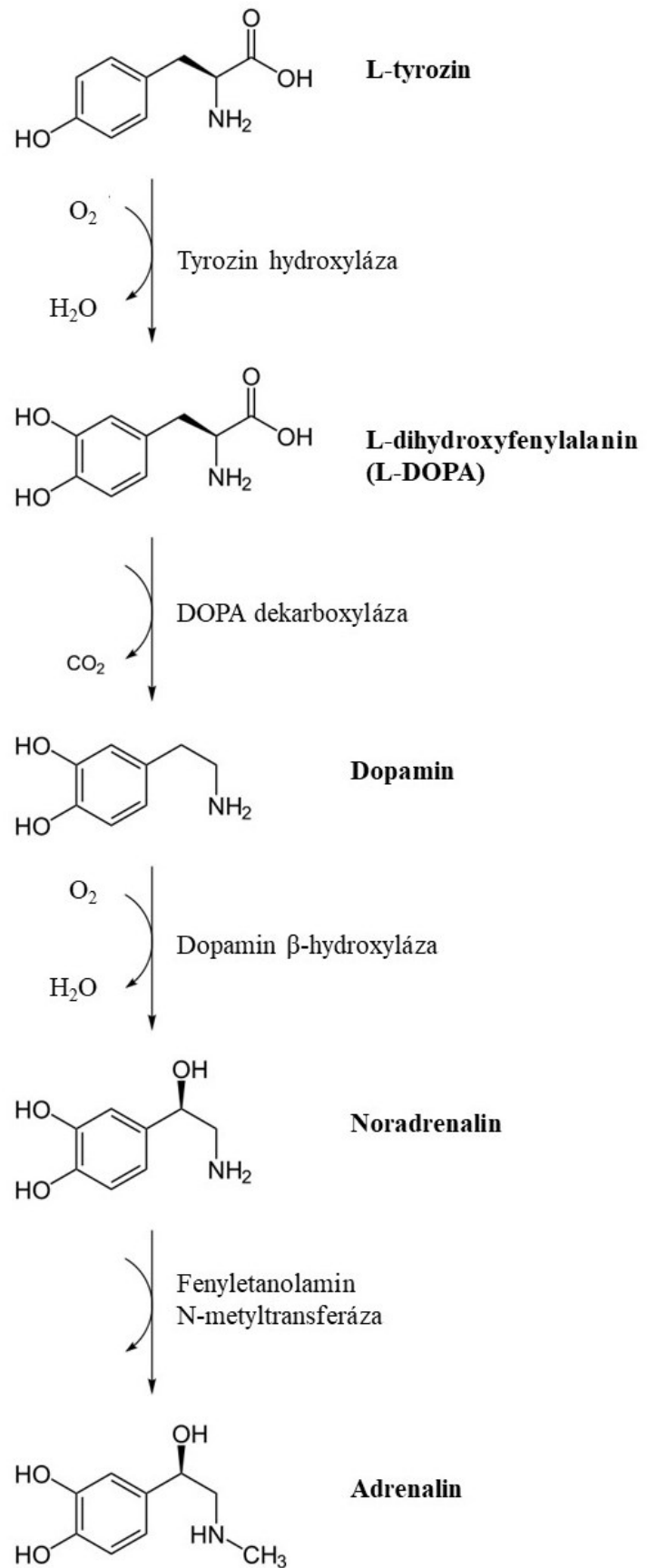
DA má v těle různé funkce jako neurotransmitter i jako hormon. Podílí se na udržování normální funkce motorického systému, snižuje sekreci prolaktinu pomocí funkce hypothalamo-hypofyzárního komplexu, zvyšuje natriurézu, má i vazodilatační účinky.



Nadměrné uvolňování DA je často pozorováno u závislostí. Například při konzumaci nikotinu, či jiných návykových látek, dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace dopaminu. Tělo na to reaguje pocitem uspokojení a štěstí. Při abstinenci nebo jen po odeznění účinku těchto látek dochází k prudkému poklesu koncentrace dopaminu (Elsworth & Roth, 1997).

Dopaminové receptory vázané na G-protein se dělí do 5 podskupin D<sub>1</sub> až D<sub>5</sub>. D<sub>1</sub> a D<sub>2</sub> receptory jsou nejvíce zastoupené v centrální nervové soustavě. D<sub>1</sub> jsou z nich nejpočetnější a zastupují hlavně funkci postsynaptického receptoru. Jeho mRNA byla nalezena v hluboké oblasti šedé hmoty uvnitř hemisfér mozku (*striatum*), hypothalamu, thalamu a *nukleus accumbens*, které slouží jako mozkové centrum pro pocity libosti, slasti a blaha (Dailly et al., 2004). D<sub>2</sub> receptory jsou presynaptické i postsynaptické a inhibují acetylcholin (Missale et al., 1998).

Z farmakologického hlediska je hlavní rozdíl mezi jednotlivými typy dopaminových receptorů v afinitách k agonistům a antagonistům. Bylo zjištěno, že D<sub>1</sub> a D<sub>5</sub> podtypy mají téměř totožné afinity k různým lékům. Jediný (+)-*butaclamol* má o něco vyšší afinitu k D<sub>1</sub> než k D<sub>5</sub>. Markantní rozdíl lze však pozorovat u afinity samotného dopaminu, kdy je až desetkrát větší k D<sub>5</sub> receptoru (Missale et al., 1998).



Obr. 2: Syntéza dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu; upraveno dle (Elsworth & Roth, 1997)

## 2 Deprese

Deprese je heterogenní porucha s velmi variabilními projevy, rozporuplnou odpovědí na léčbu a zatím ještě ne zcela objasněným mechanismem příčiny vzniku. Celá léta byl u pacientů trpících depresemi pozorován nedostatek serotoninu, díky čemuž vznikla jedna z teorií vysvětlujících vznik deprese. Tuto hypotézu nepřímo potvrzují výzkumy, které prezentují zlepšení projevů onemocnění u pacientů, kterým byly podány medikamenty zvyšující koncentraci serotoninu v mozku (Shaw et al., 2009). Další možnou příčinou vzniku deprese je akutní vyčerpání tyrozinu jako prekurzoru pro vznik dopaminu a noradrenalinu (Dailly et al., 2004). Depresi můžeme z odborného hlediska dělit na dva typy: *major depressive disorder* (MMD) nebo *persistent depressive disorder* (PDD). Obě formy onemocnění mají podobné symptomy stejně tak jako podobný způsob léčby.

K léčbě deprese se může přistupovat z různých pohledů. Z farmakologického hlediska se dodnes nejčastěji volí selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), u nichž je krátkodobá tolerance velmi dobrá. U dlouhodobé léčby může dojít k projevům pouze lehkých vedlejších účinků, jako je nespavost, sexuální dysfunkce, průjem, úzkostnost a bolesti hlavy. Od používání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), konkrétně *reboxetinu*, se převážně odstoupilo, jelikož není nadále schvalován americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA). Hlavním důvodem vyloučení léčiv ze skupiny doporučených pro užívání byly anticholinergní vedlejší účinky, mezi které patří například svalová slabost, zmatenost, rozmazané vidění, a tachykardie (Fava & Kendler, 2000). Další variantou byla tricyklická nebo tetracyklická antidepresiva. TCA ze scény ustoupila, protože v případě předávkování mohou být následky fatální. V současnosti se používají pouze jejich nízké dávky v kombinaci s SSRI (Dunner, 2014). Poslední variantou z farmak, která se zřídka využívají ještě dnes, jsou inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), jejichž využití u pacientů je velmi omezené kvůli nebezpečným lékovým interakcím a také letálnímu účinku při předávkování (Fava & Kendler, 2000). Mezi další možné léčby MMD a PDD, mimo klasické farmakologické přístupy patří psychoterapie, elektrokonvulzivní terapie nebo kognitivně-behaviorální terapie.

## 2.1 *Persistent depressive disorder*

Z depresivních poruch má až 20-30 % z nich chronickou příčinu. Jsou také spojovány s vážnějšími zdravotními problémy a s méně úspěšnými výsledky léčby než deprese, které nemají chronický charakter (Schramm et al., 2020). Projevy onemocnění jsou pozorovány už v adolescenci. PDD je dnes uváděno jako souhrnné označení pro dříve známou dysthymii a chronickou depresi. Dysthymie je méně závažná forma chronické deprese s mírnější intenzitou depresivních symptomů. Bývá díky projevům, které nejsou až tak vážné, velmi těžko diagnostikována psychiatry. Dysthymie je často spojována s poruchami osobnosti a se zvýšeným výskytem extrémních osobnostních rysů, jako je vyšší neurotismus či snížená extroverze (Schramm et al., 2020).

Symptomy vedoucí k diagnostice poruch patřící do skupiny PDD jsou malá chuť k jídlu nebo naopak přejídání, insomnie nebo hypersomnie, pocit beznaděje, slabá koncentrace a schopnost dělat jakákoliv rozhodnutí (Patel & Rose, 2023). Tyto příznaky musí přetrvávat déle než dva roky.

## 2.2 *Major depressive disorder*

Těžké klinické deprese jsou běžný, ale závažný stav. Neovlivňují pouze naše pocity, ale i naše myšlení, jak zvládáme všední aktivity a spánek. MDD se vyskytuje až dvakrát více u žen než u mužů a postihuje celosvětově zhruba 6 % dospělé populace (Kupfer et al., 2012). Toto onemocnění je spojováno s vyšším rizikem vývoje dalších závažných nemocí, jako například *diabetes mellitus*, srdeční onemocnění či mrtvice. Pacienti diagnostikovaní s MDD mají až dvacetinásobně vyšší šanci, že spáchají sebevraždu, než populace bez podobných depresivních poruch (Otte et al., 2016).

MDD se projevuje celou řadou symptomů, které musí přetrvávat minimálně 2 týdny, aby mohlo dojít k diagnostice MDD. Jedná se zejména o výrazné změny nálady charakterizované smutkem, iracionální chování, ztráta schopnosti prožívat radost a potěšení, narušení režimu spánku vedoucí až k insomnii a v neposlední řadě sebevražedné myšlenky (Belmaker & Agam, 2008).

### 3 Antidepressiva

Léčba antidepressiv je celosvětově rozšířena už od pozdních 50. let 19. století, a to hlavně pro ambulantní léčbu. Toto období bylo zlatou érou pro dvě skupiny antidepressiv, a to pro inhibitory monoaminoxidázy a tricyklická antidepressiva (Macaluso & Preskorn, 2018). Časem došlo k výzkumu a přechodu na selektivní antidepressiva, nyní se využívají hlavně duálně selektivní antidepressiva.

Antidepressiva jsou léky, které se používají hlavně k ovlivnění příznaků deprese, panické a úzkostné poruchy, obsedantně kompulzivní poruchy (OCD) nebo posttraumatické stresové poruchy (PTSD). Mimo jiné najdeme jejich využití také jako analgetika u pacientů trpících chronickou bolestí (Mico et al., 2006) či poruchou příjmu potravy (Fujáková & Kopeček, 2012). Faktory určující výběr antidepressiv jsou rozmanité. Může to být poločas uvolňování, potenciální lékové interakce, bezpečnost, tolerance pacienta, šíře vedlejších účinků, relativní účinnost ale i pacientova preference či jejich cena. Spousta psychiatrů zvažuje také rodinnou historii v ohledu reakce na podobnou medikaci (Gelenberg et al., 2010). Téměř všechna antidepressiva se svým účinkem zaměřují na určité nefunkční neurotransmitterové systémy. Podle toho, na kterou skupinu neurotransmitterů farmaka primárně působí, a jakým mechanismem, se léčiva dělí do jednotlivých skupin.

#### 3.1 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

SSRI jsou nejnovější skupinou farmak, která se využívají k léčbě klinické deprese a úzkostných poruch. Tato skupina léčiv je většinou první možností při zahájení léčby a její využití se neustále zvyšuje (Bennett et al., 2005). Do skupiny SSRI zahrnujeme látky s generickými názvy *citalopram*, *fluoxetin*, *fluvoxamin*, *paroxetin* a *sertralin* (Fujáková & Kopeček, 2012; Kupfer et al., 2012). Všechny tyto vyjmenované substance mají schválené indikace pro léčbu deprese a OCD, stanovenou denní dávku a doporučené jednotlivé indikace (Pidrman, 2004). SSRI mají nižší afinitu k serotoninovým receptorům než tricyklická antidepressiva. Ačkoliv jsou SSRI relativně bezpečná, předávkování *citalopromem* může být smrtelné.

SSRI a SNRI antidepressiva mohou být nevhodnou volbou pro pacienty trpící sexuální dysfunkcí. Naopak pacienti užívající *tamofixen* při léčbě rakoviny prsu, by měli být léčeni antidepressivou jako *citalopram*. Ta mají minimální vliv na metabolismus prostřednictvím izoenzymu cytochromu P450 2D6. Snížený metabolismus tamoxifenu

CYP 2D6 je pravděpodobně spojen s nižšími hladinami aktivního metabolitu tamoxifenu (Gelenberg et al., 2010).

### 3.2 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu

Duální selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Tento typ antidepresiv je první volbou pro léčbu neuropatické složky bolesti. Vztah mezi bolestí a depresemi je dán společným sdílením neurotransmiterů noradrenalinu a serotoninu (Goesling et al., 2013). Úkolem těchto neurotransmiterů je mimo jiné i tlumení bolesti na normální úroveň, aby tělo bylo schopné soustředit se na důležitější zevní podněty. Do SNRI řadíme např. farmaka *venlafaxin* nebo *duloxetin* (Fujáková & Kopeček, 2012). U podávání *duloxetinu* bylo u pacientů velmi často pozorováno zvýšení krevního tlaku až hypertenze spojená s hypertenzní krizí. Na rozdíl od jiných typů antidepresiv, u *duloxetinu* neexistuje klinický důkaz, že by zvyšování dávek mělo pomoci pacientům, u kterých počáteční doporučená dávka nefungovala (Zentiva, 2015). U *venlafaxinu* rozlišujeme dvě formy, jedna s okamžitým účinkem a druhá s postupným uvolňováním. Většina klinických psychiatrů preferuje formu s prodlouženým účinkem, protože je schváleno jeho jednodenní dávkování a může být méně často spojován s abstinenčními symptomy (Gelenberg et al., 2010). Obecně intoxikace *venlafaxinem* však může být smrtelná.

### 3.3 Inhibitory monoaminoxidázy

Enzym monoaminoxidáza (MAO) má dvě formy. MAO-A, která má klinický význam v terapii depresivní poruchy a MAO-B, jejíž inhibitory se používají při léčbě Parkinsonovy choroby. Obě tyto modifikace metabolizují jiné monoaminy. Farmaka založená na inhibitoru MAO většinou nejsou selektivní a inhibují obě části toho enzymu. Tímto jsou MAOI více komplexní antidepresiva, která nejsou soustředěna na metabolismus pouze jednoho neurotransmiteru (Dailly et al., 2004).

*Iproniazid*, první lék patřící mezi inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), který byl původně použit při léčbě tuberkulózy. Během 50. let 19. století bylo zjištěno, že pomáhá k soustředění pacienta a zvedá extracelulární koncentraci serotoninu, dopaminu a norepinefrinu v celém mozku pomocí inhibice oxidace monoaminů (Yohn et al., 2017). Inhibitory monoaminoxidázy zabraňují zániku monoaminových neurotransmiterů, a tak zvyšují jejich koncentraci v mozkové tkáni. Dále do této skupiny spadají léky *phenelzin*, *tranylcypromin* a *isokarboxazid*. Kvůli nutným dietním restrikcím

a potenciálním závažným vedlejším účinkům a lékovým interakcím, je používání MAOI obecně omezeno pouze pro pacienty, u kterých se neprokázala účinnost jiných typů antidepresiv (Gelenberg et al., 2010).

### 3.4 Tricyklická antidepresiva

Dnes jsou tricyklická antidepresiva schvalována americkým *Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv* pro léčbu MDD. Mezi tyto léky patří *amitriptylin*, *amoxapin*, *doxepin*, *desipramin* či *notriptylin* (Moraczewski & Aedma, 2022). Spolu v kombinaci s SSRI mají TCA nejasný účinek. Prokazují mnoho protichůdných účinků kvůli jejich anticholinergní aktivitě a nízkému prahu pro předávkování (Anderson, 2000). Proto nejsou využívány jako první volba při léčbě deprese. TCA nejsou obecně vhodná pro pacienty s kardiovaskulárním onemocněním, poruchami příjmu potravy či nízkým tlakem. Tento typ antidepresiv může aktivizovat hypotenzi, což může mít za následek synkopu, popřípadě pád (Gelenberg et al., 2010).

Mají pět možných cest na jejichž základě mohou dosáhnout svého efektu. Blokují zpětné vychytávání NA a 5-HT v presynaptických koncích, což vede ke zvýšené koncentraci těchto neurotransmiterů v synaptické štěrbině. Zároveň se chovají jako antagonisté muskarinových, histaminergních a alfa cholinergních receptorů na postsynaptické membráně, což odporuje jejich anti-depresivním účinkům (Moraczewski & Aedma, 2022).

### 3.5 Antidepresiva jako analgetika

Vybraná antidepresiva potlačují bolest pomocí rozmanitých mechanismů a jsou dnes už považována za komponenty terapeutické strategie léčby mnoha typů přetrvávajících bolestí (Dharmshaktu et al., 2012). Antidepresiva jsou analgetika pro pacienty, kteří trpí chronickou bolestí, avšak se u nich nevyskytuje žádná forma depresivní poruchy. Znalost těchto skutečností hovoří o tom, že efekt analgetika a antidepresiva daného léčiva se projevují nezávisle na sobě (Dharmshaktu et al.; Mico et al., 2006). Antidepresiva svým působením na nervovou soustavu a regulací emocí, což je jedna ze základních složek bolesti, byla zařazena mezi prostředky k dosažení integrálního zmírnění bolesti. Dávka potřebná k dosažení analgetických účinků je většinou nižší, než je potřeba k dosažení účinků antidepresivních. Stejně tak najdeme i rozdíl mezi zpožděním účinku antidepresiv při léčbě chronické bolesti, kdy je mnohem kratší, než u léčby deprese (Mico et al., 2006).

## 4 Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Na základě hypotéz, že změna senzitivity receptorů pro určité neurotransmitery může mít roli v mechanismech účinku antidepresiv i v patofyziologii depresivních poruch, se začalo pátrat po látce, která by působila pouze na serotoninové receptory. Prvním objeveným, testovaným, schváleným a zpřístupněným léčivem svého druhu byl *zimelidin*. Nicméně, tento produkt byl kvůli své vysoké neurotoxicitě celosvětově stažen z oběhu (Feighner, 1999). První neúspěch však vedl k objevení kompletní nové generace antidepresiv, a to nám dnes známým inhibitorům zpětného vychytávání. SSRI antidepresiva jsou aktuálně schválen pro léčbu hned několika nemocí jako jsou MDD, úzkostné poruchy, bulimie, bipolární deprese, obsesivně-kompulzivní porucha, panická porucha nebo posttraumatická stresová porucha (Chu & Wadhwa, 2023). Nejvýznamnějšími faktory, které umožňují tak široké rozmezí klinického využití u dospělých i dětí, je znalost dávkování, farmakodynamiky i farmakokinetiky. Oproti TCA a MAOI mají velmi málo vedlejších účinků díky jejich specifickému účinku. SSRI mají jen malý, nebo žádný vliv na metabolismus dopaminu, noradrenalinu, histaminu nebo acetylcholinu (Stahl, 1998b), což vedlejší nežádoucí účinky skoro vůbec nepřipouští (Preskorn, 1997).

SSRI antidepresiva jsou dostupná pouze pro perorální podání ve formě tablet, kapslí nebo tekutého roztoku. Momentálně nejsou vyvinuty formy pro intravenózní, intramuskulární, sublinguální či rektální podání. Typická pro ně také je pravidelná jednodenní aplikace buď ráno nebo večer, a to většinou bez ohledu na příjem potravy (30) (Chu & Wadhwa, 2023).

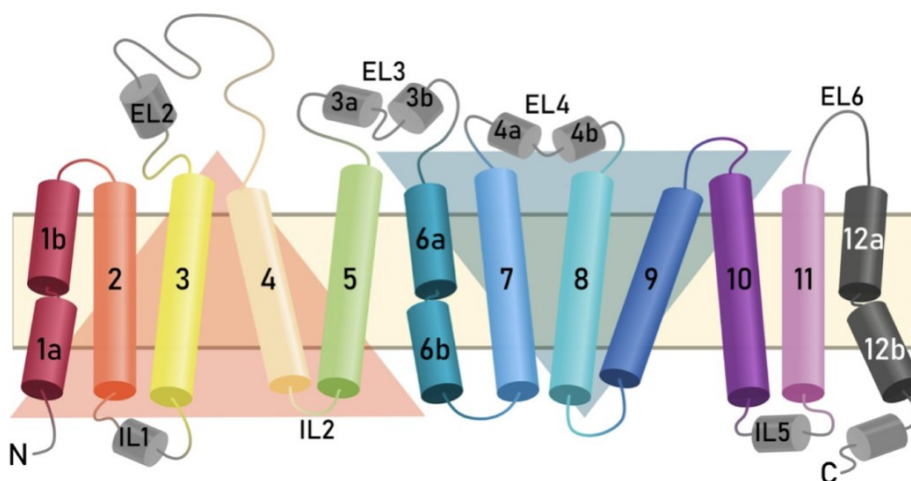
### 4.1 Farmakodynamika inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu

Zpětné vychytávání, tedy proces odstranění neurotransmiteru ze synaptické štěrbině po jeho uvolnění z neuronu, určuje rozsah, trvání a prostorovou oblast aktivity receptoru. Aktivní odsun transmiterů redukuje jejich úroveň koncentrace v synaptické štěrbině rychleji než difúze a umožňuje tak alespoň jejich další částečné využití. Zpětné vychytávání zajišťují proteinové transportéry vázající uvolněný transmitter. Ty následně obstarávají i jejich přenos přes plazmatickou membránu do presynaptického neuronu.

Lidský serotoninový transportér (hSERT) je uveden na obrázku 3. Hraje klíčovou roli v regulaci trvání a intenzity serotoninového signálu v synaptické štěrbině. SSRI antidepresiva inhibují lidský serotoninový transportér na presynaptické membráně terminálního axonu – mají negativní alosterický efekt (Stahl, 1998b). Inhibicí tohoto

transportéru, tedy zvýšením koncentrace serotoninu v synaptické štěrbině, může 5-HT stimulovat postsynaptický receptor v mnohem větší míře (30). Pokud se presynaptický serotoninový transportér liší od presynaptického dopaminového a noradrenalinového receptoru, mohou potom SSRI antidepresiva působit selektivně (Stahl, 1998b).

Bylo potvrzeno, že vazebný mechanismus daných SSRI na hSERT je zásadní pro odhalení jejich specifické inhibiční aktivity a lékové efektivity. Na lidském serotoninovém transportéru se nachází 11 vazebných zbytků, například Tyr95, Asp98, Ala169, Ile172, Ala173 a další. Vazba byla definována pomocí interakce mezi SSRI farmaky a právě těmito 11 vazebnými místy na hSERT. Doposud byly pozorovány geneticky indukované mutace na reziduích, které ve výsledku vedou ke změnám v senzitivitě pacienta na podávaná léčiva (Xue et al., 2016).



Obr. 3: **Struktura lidského serotoninového transportéru**; číslice 1 až 12 značí membránové helikázy spojené intracelulárními (IL) a extracelulárními (EL) kličkami; upraveno dle (Hellsberg et al., 2019)

## 4.2 Farmakokinetika inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu

Tělo je schopno metabolizovat xenobiotika procesem, který má dvě hlavní fáze. Účelem fáze I je přeměnit původní látku na více polární metabolit pomocí oxidace, redukce, nebo hydrolýzy. Fází II je syntéza nebo konjugace, kdy dochází k párování daných metabolitů xenobiotik s endogenními substancemi, zejména kyselinou glukuronovou. Oxidativní reakce zaštiťuje velká skupina hem obsahujících enzymů známých jako cytochrom P450 enzymy (CYP450) (Ereshefsky et al., 2005; Richelson, 1997). Farmaka projevují ale různé sklony k inhibici různých forem tohoto enzymu.

Když dva léky soutěží o metabolismus stejného enzymu, jsou čtyři možné výsledky procesu, které záleží na specifičnosti daných látek, vlivu na inhibici nebo indukci enzymu a fyziologickém stavu pacienta. Jednou z variant je, že léčivo A



může inhibovat metabolismus léčiva B nebo naopak. V další řadě léčivo A může indukovat metabolismus léčiva B nebo naopak. Ideálním scénářem je, že metabolismus obou léčiv proběhne nezměněně, a naopak nejméně žádanou interakcí léčiv je, že metabolismus obou látek je inhibován. Léčivo může také inhibovat nebo indukovat izoenzymy CYP450, aniž by jím bylo metabolizováno (Catterson & Preskorn, 1996).

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu jsou dominantně zpracovávána oxidativním metabolismem enzymu cytochrom P450. Obecně jsou SSRI v organismu člověka metabolizovány a mají slabý efekt na systém cytochromu P450 při normálních dávkách. *Fluoxetin*, *paroxetin*, *sertralin* působí jako inhibitory jaterního izoenzymu CYP2D6. *Fluoxetin* je zároveň i inhibitorem CYP2C19 (30). Rozdíly mezi účinkem jednotlivých léčiv spočívají navíc v tom, zda se také jejich metabolity podílejí na aktivní inhibici zpětného vychytávání aminů. U *fluoxetinu*, který má biologický poločas jeden až čtyři dny, pozorujeme produkci metabolitu *norfluoxetin* s dlouhým biologickým poločasem sedm až patnáct dní. Tento metabolický produkt má mnohem silnější účinky, a to až dvacetkrát, v inhibici zpětného vychytávání serotoninu (Hiemke & Härtter, 2000). *Sertralin* také tvoří metabolit s dlouhým biologickým poločasem, *norsertralin*. Ten má pouze malý účinek na inhibici zpětného vychytávání serotoninu, ale nepatrně působí jako inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu (Leonard, 1995).

#### 4.2.1 Absorpce a distribuce inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu

SSRI jsou látky rozpustné v tucích, proto velice snadno prostupují skrz hematoencefalickou membránu mozku (Leonard, 1995). *Fluoxetin* (Prozac) i *sertralin* (Zoloft) jsou silně vázány na plazmatické bílkoviny, konkrétně na  $\alpha$ 1-kyselý glykoprotein. Vazba na samotné plazmatické bílkoviny však zvyšuje obavy z lékových interakcích v důsledku toho, že by SSRI antidepressiva mohla z plazmatických bílkovin vyvazovat více toxické látky a uvolňovat je zpět do plazmy (Catterson & Preskorn, 1996).

*Sertralin* je jediným lékem z řad SSRI, který prokazuje lineární vztah mezi koncentrací v plazmě a podanou dávkou (Preskorn, 2015). Plazmatická koncentrace *sertralínu* se zdá být zvýšená podáním jídla, měla by se proto samotné dávkování nastavit a dodržovat s ohledem na denní jídelníček pacienta (Leonard, 1995). Absorpce v gastrointestinálním traktu je skoro absolutní, ale bohužel pomalá. K dosažení maximální plazmatické koncentrace je potřeba 6 až 8 hodin (Hiemke & Härtter, 2000). Dosažení konstantního stavu léčiva v těle nastává během 5 až 7 dnů užívání (Preskorn, 2015). Distribuční objem je stanoven na 20 l/kg (Mandrioli et al., 2013), což značí

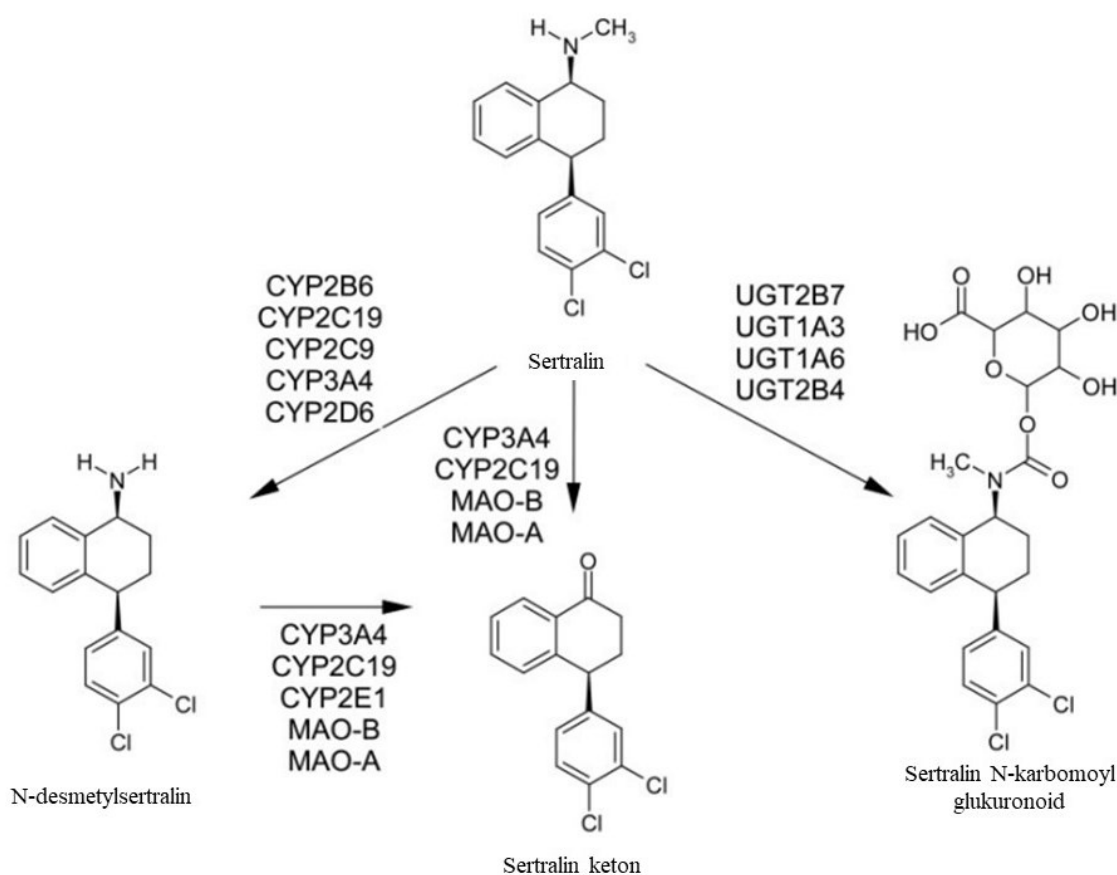
rozsáhlou nespecifickou vazbu na tkáň. U myši byla pozorována až 40krát vyšší koncentrace *sertralínu* v mozku než v plazmě (Hiemke & Härtter, 2000).

*Fluoxetin* vykazuje nelineární kinetiku indikovanou neúměrným zvýšením koncentrace léku v krvi vzhledem ke zvýšení dávky (Catterson & Preskorn, 1996). Po perorálním podání je skoro kompletně absorbován. S ohledem na první probíhající metabolismus v játrech má biologickou dostupnost po perorálním podání pod 90 % (Hiemke & Härtter, 2000). K dosažení maximální plazmatické koncentrace jsou potřeba 4 až 8 hodin. K ustálenému stavu dochází však až během 1 až 2 měsíců, kvůli hlavnímu účinku metabolitu norfluoxetinu (Preskorn, 2015). Jedná se o lipofilní látku s velkým distribučním objemem mezi 14 a 100 l/kg, což značí rozsáhlou akumulaci schopnost ve tkáních. Nejvyšší akumulace je v mozku a plicích, orgánu obohaceném o velké množství lysosomů (Leonard, 1995). Velký distribuční objem také znamená, že v plazmě bude v daném okamžiku cirkulovat proporcionálně jen malá část z celkové tělesné zátěže lékem (Catterson & Preskorn, 1996).

#### 4.2.2 Biotransformace a eliminace inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu

Pro metabolismus *sertralínu* je nejdůležitější působení enzymu CYP450, který je zodpovědný za jeho N-demetylacii. Díky vysoké variabilitě exprese cytochromu P450, nelze z přesností říci, jaký izoenzym katalyzuje N-demetylacii. Z dosavadních studií se dá vyvodit, že všech 5 forem enzymu CYP450 (CYP2B6, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4) se může podílet na reakci. Nejvíce na ní ale mají vliv izoenzymy CYP2C19 a CYP2C9. V *in vivo* studiích bylo pozorováno, že převládajícím metabolitem *sertralínu* v exkretech jsou látky, které mohly vzniknout prostřednictvím dalšího oxidačního metabolismu nebo počáteční deaminací metylaminoskupiny (Obach et al., 2005), nejsou však moc klinicky významné (Catterson & Preskorn, 1996). Metabolitem detekovaným v nejvyšší míře byl N-desmetylsertralin (DMS), který je známý také jako norsertralin (Hiemke & Härtter, 2000). Dalším působením enzymů, jako jsou například MAO-A a MAO-B, vzniká z DMS sertralin keton. Všechny tyto enzymatické přeměny *sertralínu*, které můžeme vidět na obrázku 4, probíhají v jaterních mikrozomech (Obach et al., 2005). Jaterní metabolismus je nejdůležitější cestou eliminace, jenom 0,2 % perorální dávky je vylučováno močí v nezměněné podobě (Hiemke & Härtter, 2000). Eliminační poločas *sertralínu* je přibližně jeden den na celou jeho dávku (50 – 200 mg/den), poločas vylučování jeho metabolitu DMS je asi 2 až 4 dny (Preskorn, 2015).

*Fluoxetin* je primárně metabolizován N-demetylací enzymem CYP2D6, 2C9 a 3A. Vzniká důležitý metabolit norfluoxetin, což je hlavní aktivní komponenta s dlouhým biologickým poločasem (Leonard, 1995). *Fluoxetin* a jeho metabolity jsou detekovány zejména v moči, jež zvyšuje podezření, že se tato léčiva mohou akumulovat značně u pacientů s renálními problémy (Catterson & Preskorn, 1996). Eliminační poločas *fluoxetinu* je asi 5 až 7 dní, avšak eliminační poločas norfluoxetinu může být až několik týdnů, to může být značnou nevýhodou vzhledem k následným lékovým interakcím (Leonard, 1995).



Obr. 4: Enzymaticky řízené přeměny *sertralínu*; 6 forem enzymu CYP450 (CYP2B6, 2E1, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4), 4 formy enzymu UGT (UGT2B7, 1A3, 1A6, 2B4); upraveno dle (Obach et al., 2005)

### 4.3 Lékové interakce inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu

Spoustu lékových interakcí je spíše farmakokinetických nežli farmakodynamických. Změny v metabolismu jiných léčiv jsou nejčastější a nejdůležitější z klinického hlediska. Indukce lékového metabolismu ústí v rychlejší eliminace nebo nižší plazmatickou koncentraci jedné z chemických látek. Když dojde ke snížení koncentrace aktivní složky látky na receptor, terapeutický efekt je snížený a pacient projevuje sníženou odpověď na léčivo. Inhibicí metabolismu látky dochází

k prodloužení její distribuce, setrvávání v krevním řečišti a predisponuje k toxicitě (Ereshefsky et al., 2005).

SSRI antidepresiva mají potenciál pro farmakokinetickou lékovou interakci s dalšími léčivy. *Fluoxetin* byl prvním léčivem z těchto řad, u kterého byly prokázány. Klinicky závažné lékové interakce nastávají v kombinaci s tricyklickým antidepresivem (Baumann & Bertschy, 1993) a neuroleptiky. Neuroleptika jsou antipsychotika tedy látky, které mají při dlouhodobém užívání schopnost potlačovat různé symptomy psychóz, jako například halucinace, bludy a manické fáze. Mechanismem této interakce je pravděpodobně inhibiční efekt *fluoxetinu* a norfluoxetinu na izoenzym CYP2D6, což zabraňuje tvorbě hydroxylovaných metabolitů TCA (Baumann & Bertschy, 1993; Hiemke & Härtter, 2000). Rozsah inhibice závisí na plazmatické koncentraci *fluoxetinu* a jeho metabolitů. S-enantiomer *fluoxetinu* i norfluoxetinu je až 5krát účinnější v inhibici cytochromu, než R-enantiomer (Hiemke & Härtter, 2000). *Fluoxetin* může zvednout plazmatickou koncentraci TCA až několikanásobně, a to i běžnou denní dávkou 20 mg/den (Richelson, 1997). Kvůli dlouhotrvajícímu eliminačnímu poločas *fluoxetinu* je bezpečné přecházet pouze na antidepresiva, která nespádají do tricyklických nebo tetracyklických. U *sertralinu* byl dosud zaznamenán pouze jeden lék, se kterým pravděpodobně dochází k interakcím. Při užívání *sertralinu* zároveň s *clozapinem*, dochází k inhibici metabolismu *clozapinu* a tím se zvyšuje jeho koncentrace v plazmě (Hiemke & Härtter, 2000). *Clozapin* je indikován k léčbě pacientů s rezistentní formou schizofrenie.

#### 4.4 Serotoninový syndrom

Novější antidepresiva jako jsou SSRI a SNRI představují nižší riziko vedlejších účinků než starší TCA a MAOI, ale přirozeně a velmi často reagují s CYP450, což je velmi důležité zvážit při jejich předepisování lékaři (Ereshefsky et al., 2005). Jedním z nejdůležitějších vedlejších účinků, mimo všechny lékové interakce je serotoninový syndrom.

Potenciální život ohrožující farmakodynamická interakce, jejímž následkem je takzvaný serotoninový syndrom. Převážně se vyskytuje při kombinaci serotonergních léčiv, hlavně MAOI, SSRI a TCA. Symptomy jsou způsobeny nadměrnou stimulací 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptorů v mozkovém kmeni maximálně během 24 hodin po podání léku (Schellander & Donnerer, 2010). Symptomy mohou sahát od mírných až k fatálním. Pro klasifikaci se využívá pozorování centrálních, autonomních a motorických symptomů

(Buckley et al., 2014). Typicky pozorujeme centrální dysfunkci, narušený mentální stav, horečku přes 38 °C, neuromuskulární excitaci, třes, průjem, pocení a další. K identifikaci serotoninového syndromu slouží kritéria podle Huntera, která jsou obecně uznávána a jsou označována jako nejpřesnější k diagnostice serotoninové toxicity, hlavně při předávkování SSRI antidepresivy (Simon & Keenaghan, 2023). Antipsychotika, anxiolytika, antiemetika a léky proti migréně, což jsou antagonisté serotoninu nebo mají efekt na jiné specifické 5-HT receptory, nenesou s sebou tak značné riziko vzniku serotoninového syndromu (Buckley et al., 2014).

Lehké serotoninové syndromy se většinou vyřeší samy během 3 dní po vysazení serotonergních farmak. V těžkých případech trvá podpůrná péče a podávání sedativ. Nezbytná je také následná hydratace, sledování teploty, pulzu, krevního tlaku a výdeje moči (Buckley et al., 2014). *Cyproheptadin* bývá používán jako kontraindikující látka při serotoninovém syndromu. *Cyproheptadin* je antagonist histamin-1 receptoru s nespecifickými antagonistickými vlastnostmi pro receptory 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> (Simon & Keenaghan, 2023).

Tab. 1: **Kombinace léčiv vedoucích ke vzniku serotoninového syndromu**; SS – serotoninový syndrom, MAO – enzym monoaminoxidáza, MAOI – inhibitory monoaminoxidázy, SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; upraveno dle (Schellander & Donnerer, 2010)

mechanismus vzniku SS	kombinace léčiv
zvýšená produkce serotoninu	L-tryptofan + MAOI
zvýšené uvolňování serotoninu z neuronů	amfetamin + MAOI
snížené zpětné vychytávání serotoninu	<i>tramadol</i> + MAOI nebo SSRI <i>clomipramin</i> + MAOI SSRI, <i>venlafaxin</i> + MAOI, <i>bupropion</i>
inhibice MAO	<i>moclobemid</i> + SSRI nebo <i>venlafaxin</i> <i>linezolid</i> + SSRI

#### 4.5 Syndrom vysazení antidepresiv

Abstinční příznaky se běžně vyskytují po snižování dávek, nebo po úplném zastavení léčby antidepresivy, zejména u SSRI a SNRI antidepresiv. Způsob projevu tohoto syndromu záleží na mnoha faktorech, jako je délka trvající léčby, druh léčiva, fyzický stav pacienta, věk pacienta a mnoho dalších klinických proměnných (Lejoyeux

et al., 1996). Příznaky nemusí bezpodmínečně odeznít během několika týdnů, naopak mohou být spojeny s dalšími projevy a změnou chování neboli behaviorální toxicitou. Může dojít ke ztrátě účinnosti léčby, přechodu do mánie nebo vzniku paradoxní reakce. Znovuzavedení antidepresiv, která byla původně používána a došlo k jejich vysazení, nebo zahájení léčby jinými antidepresivy za účelem potlačení symptomů, může vést ke zhoršení už tak vyskytující se behaviorální toxicity a být z dlouhodobého hlediska škodlivé. Existuje opoziční model tolerance, jenž poskytuje patofyziologický základ, který slouží pro pochopení a zvládnutí abstinčních příznaků. V současné době jsou vyžadovány alternativní strategie léčby tohoto syndromu, ale bohužel chybí adekvátní výzkum (Fava & Cosci, 2019).

## 5 Inhibitory monoaminoxidázy

Monoaminoxidáza je enzym, který je prezentován na vnější membráně mitochondrií neurálních buněk. Dále ho můžeme nalézt také v játrech, gastrointestinálním traktu a krevních destičkách. Je zodpovědný za oxidativní deaminaci endogenních monoaminů jako je noradrenalin, adrenalin, dopamin nebo serotonin. Patří do skupiny flavoproteinů, tedy do skupiny proteinů, které jsou vázány s flavinem a účastní se oxidativních reakcí v buňce (Volz & Gleiter, 1998). Má dvě izoformy MAO- A a MAO-B, které sdílí 70 % stejných aminokyselin. MAO-A převážně deaminuje serotonin, noradrenalin a adrenalin. Preferovaným substrátem pro MAO-B je dopamin, benzyl-amin. Tyramin, prekursor dopaminu, je vhodným substrátem pro obě formy enzymu monoaminoxidázy. V lidském organismu MAO-A převládá v sympatických nervových zakončeních, podtyp B dominuje v játrech, krevních destičkách, kosterním svalstvu a mozku. V mozku je 70 až 75 % monoaminoxidázy typu B (Yamada & Yasuhara, 2004). Inhibice MAO-A se využívá při léčbě deprese, inhibice MAO-B pak při léčbě Parkinsonovy choroby. V současné době najdeme farmaka typu MAOI, která inhibují kompletní enzym MAO, nebo pak nově vyvinutá selektivní antidepressiva, která inhibují pouze jeden z jeho izoenzymů (Cesura & Pletscher, 1992). V původní formě MAOI dominovaly v léčbě skoro 30 let, do té doby, než byla představena selektivní inhibice zpětného vychytávání serotoninu (Stahl, 1998a). Inhibitory monoaminoxidázy zabraňují metabolismu monoaminových neurotransmiterů, a tak zvyšují jejich koncentraci v mozkové tkáni.

### 5.1 Farmakodynamika inhibitorů monoaminoxidázy

Inhibice izoenzymu MAO-A převážně ovlivňuje neurotransmitery, které jsou důležité v souvislosti s depresí a úzkostní poruchou. Jejich hlavním substrátem deaminace je serotonin, noradrenalin a adrenalin. Primárním efektem těchto léčiv je zvýšení koncentrace transmiterů v nervovém zakončení.

MAOI jsou v novodobém vývoji děleny do dvou skupin jako ireverzibilní a reverzibilní inhibitory enzymu MAO. Selektivní farmakum s ireverzibilní inhibicí MAO-A (IRIMA) je například *clorgylin*. IRIMA jsou chemicky inertní substrátové analogy. Jsou to chemické látky, které jsou substituentem zkoumané látky, kde analog také reaguje, buď s podobnými účinky anebo naopak nežádoucími účinky. Tyto substrátové analogy jsou enzymy rozpoznány jako substráty a přeměněny na reaktivní meziproducty shodným mechanismem, jako reaguje enzym se substrátem. Takto

aktivované látky reagují s aktivním místem enzymu za vzniku stabilního kovalentního aduktu. Tímto způsobem dochází k nevratné inhibici enzymu, proto obnova katalytické funkce *in vivo* závisí na syntéze nového enzymu (Cesura & Pletscher, 1992).

Selektivní farmakum s reverzibilní inhibicí MAO-A (RIMA) je například *moklobemid*. Výzkum této vratné inhibice byl iniciován kvůli naději, že tato skupina antidepresiv bude mít určité výhody oproti nevratné inhibici, jako například absenci kumulativních účinků či zachování selektivity léčiv i během dlouhotrvající léčby. K jejich využívání přispívá i fakt, že jsou obecně bezpečnější s ohledem na vedlejší účinky. Tyto enzymové inhibitory jsou založeny na jejich inhibiční kinetice, která zahrnuje kompetitivní, smíšené a nekompetitivní inhibitory, jejichž interakce s enzymem zahrnuje výhradně nekovalentní síly. Výsledné adukty jsou jen málo stabilní a jejich následná disociace obnovuje enzymatickou aktivitu (Cesura & Pletscher, 1992). Díky tomu k obnově enzymatické aktivity dochází zdatelně rychleji než u ireverzibilních inhibitorů MAO, a to jak po jednorázové či opakované dávce.

*Moklobemid* (Auroxir) je benzamidový derivát, který se neváže na receptory neurotransmiterů a nemá žádný vliv na biosyntézu, neuronální vychytávání nebo uvolňování samotných neurotransmiterů (Yamada & Yasuhara, 2004). *Moklobemid* vyvolává zvýšenou koncentraci serotoninu, adrenalinu, NA a dopaminu. Tato chemická látka obsahuje morfolinový kruh, což udává její hlavní strukturální charakteristiku. Jeho reverzibilní vazba a inhibice byla demonstrována na pokusu s potkany pomocí reaktivace MAO-A enzymu *in vitro* po dialýze nebo inkubací média v prostředí bez *moklobemidu* a *in vivo* v přítomnosti zvýšené koncentrace endogenních nebo exogenních (tyramin) substrátů za využití techniky mikrodialýzy (Bonnet, 2002).

## 5.2 Farmakokinetika inhibitorů monoaminoxidázy

Reakce katalyzovaná MAO se skládá ze dvou kroků. První je redukční krok, ve kterém dochází k oxidaci substrátu a redukci FAD. Následuje oxidační krok, který se skládá z reoxidace FAD pomocí kyslíku, ze kterého následně vzniká peroxid vodíku. Produktem je imin substrátu, který se samovolně hydrolyzuje na odpovídající aldehyd a v případě primárních aminu vzniká amoniak (Cesura & Pletscher, 1992). Nejnovějším zjištěním je, že substráty s enzymem MAO nejčastěji tvoří ternární komplexy. To jsou komplexy, kde je enzym multisubstrátový a účastní se více enzymově katalyzovaných reakcí. V našem případě vzniká ternární komplex ve složení substrát-enzym-kyslík. Toto zjištění vypovídá o tom, že reakční kinetika do značné míry souvisí na povaze substrátu



(Cesura & Pletscher, 1992). V případě MAO-A jsou ternární komplexy značně preferovány se substráty tyramin či serotonin a redukční část reakce se zdá být krokem omezující rychlost reakce.

### 5.2.1 *Absorpce a distribuce inhibitorů monoaminoxidázy*

Po orálním podání je *moklobemid* z více než 95 % absorbován gastrointestinálním traktem. Absorpce je opožděna v přítomnosti potravy v tomto traktu. Maximální plazmatická koncentrace u zdravých dospělých jedinců je dosažena během 0,5 a 1,5 hodiny po podání jedné dávky, a to v hodnotách 0,3 až 7,7 mg/l (Cesura & Pletscher, 1992). Bylo vyhodnoceno, že maximální plazmatická koncentrace je přímo úměrná množství podané dávky. Dá se zdát, že perorální biologická dostupnost po podání jednotlivých dávek je také funkcí množství dávky. Je mnohem vyšší v případě podávání více dávek během dne, než při užívání pouze jedné dávky během dne a dosahuje až 100 % (Yamada & Yasuhara, 2004). To svědčí o tom, že první metabolismus při průchodu léčiva játry je buď satureovatelný proces, nebo dochází k autoinhibici. Akumulace *moklobemidu* ve tkáni se zvyšuje se zvyšující se plazmatickou koncentrací. Dosažení konstantního stavu léčiva v těle nastává během 15 dnů užívání *moklobemidu* (Bonnet, 2002). Důležité je si však uvědomovat, že plazmatická koncentrace *moklobemidu* v ustáleném stavu se zvýší více než proporcionálně, když se dávka zvýší ze 100 na 150 mg. *Moklobemid* je asi z 50 % vázán na plazmatické bílkoviny, především na albumin (Yamada & Yasuhara, 2004). Velmi vysoký distribuční objem, 75 až 95 l/kg, naznačuje velmi rozsáhlou a nespecifickou distribuci v tkáních (Bonnet, 2002).

### 5.2.2 *Biotransformace a eliminace inhibitorů monoaminoxidázy*

*Moklobemid* se zdá být metabolizován ve velmi rozšířené míře, protože pouze 1 % podané látky je detekováno v moči ve formě nezměněné sloučeniny. Vedle toho bylo také identifikováno asi 20 metabolitů (Bonnet, 2002). Mezi těmito metabolity jsou pozorovány produkty odvozené od morfolino-N-oxidace, morfolino-C-oxidace, aromatické hydroxylace a deaminace. Mezi hlavní odpadními látkami vyloučené močí patří karboxylové kyseliny vzniklé po otevření a degradaci morfolinového kruhu (Yamada & Yasuhara, 2004). Tím, že látka obsahuje morfolinový kruh, její metabolismus probíhá zejména oxidativním útokem na morfolinovou skupinu léčiva (Cesura & Pletscher, 1992). Některé z dekováných metabolitů byly testovány na inhibici aktivity monoaminoxidázy typu A, pouze morfolino-N-oxid takovouto inhibiční aktivitu prokazoval, dokonce ve srovnatelné míře s mateřské sloučeninou.

Eliminace *moklobemidu* se řídí kinetikou prvního řádu. Plazmatický eliminační poločas je velmi krátký, dosahuje pouze 1 až 2 hodin. Systémová clearance je stanovena poměrně vysoko na 51 až 90 l/h, avšak snižuje se při opakovaném podání ve srovnání s jednorázovými dávkami. K poklesu perorální clearance dochází rychle po zahájení podávání *moklobemidu* a maximální pokles byl pozorován během prvního týdnu užívání léčiva. Proto, aby byla se optimalizovala odezva, měly by úpravy v dávkovacím režimu být prováděny na konci prvního týdnu léčby (Bonnet, 2002). *Moklobemid* je také vylučován v mateřském mléce.

### 5.3 Lékové interakce inhibitorů monoaminoxidázy

Lékové interakce léčiv typu MAOI mohou být rozděleny do dvou skupin: farmakodynamických a farmakokinetických. Farmakodynamická interakce nastává, když jedno léčivo ovlivňuje mechanismus fungování jiného léčiva. Farmakokinetická interakce nastává, když jedna látka ovlivňuje metabolismus nebo vazbu na proteiny druhé látky. Až 85 % starších pacientů užívá 3 nebo více léků na předpis v kombinaci s volně dostupnými léčivy bez konzultace lékaře. S faktem, že tyto pacienti pravděpodobně užívají neuroleptika, anxiolytika nebo antidepresiva, dochází ke značnému zvýšení rizika vzniku lékových interakcí jako následek polyfarmacie.

*Moklobemid* se prokázal jako inhibitor CYP2D6, CYP2C19 a CYP1A2. Protože velké množství běžně dostupných a předepisovaných léčiv je substrátem pro enzym CYP2D6, je velmi důležité tuto kombinaci farmak hlídat, pokud jsou podávány současně. V situaci, kdy je *moklobemid* podáván současně se silným inhibitorem enzymu cytochrom P450 *cimetidinem* (Tagamet), dochází ke snížení clearance *moklobemidu* až o 50 %. Proto se doporučuje snížení *moklobemidu* na poloviční dávku, když tato kombinace léčiv nastane. Na druhé straně, studie zkoumající možné interakce *moklobemidu* a SSRI antidepresivem *fluvoxaminem* zjistila, že tato kombinace vede ke zvýšení plazmatické koncentrace *moklobemidu* (Yamada & Yasuhara, 2004).

Kombinace MAOI s SSRI nebo TAC antidepresiv může také vést k serotoninovému syndromu. V případě zvýšeného množství L-tryptofanu v těle se v tlustém střevě tato látka přeměňuje na tyramin, ze kterého následně vzniká serotonin. Přebytek tryptofanu tedy způsobuje zvýšenou syntézu serotoninu, MAOI antidepresiva snižují metabolismus serotoninu a SSRI antidepresiva zabraňují vychytávání serotoninu ze synapse. Následkem těchto akcí je přímá stimulace daných serotoninových receptorů, což vede k nespecifickému zvýšení serotoninové aktivity. Všechny tyto látky a jejich

aktivity se považují za kauzativní činitele, kteří vedou ke vzniku serotoninového syndromu (Rapaport, 2007). Bylo pozorováno pár případů, kdy kombinace MAOI s SSRI antidepressivy vedla k úmrtí (*sertralin* v kombinaci s *moklobemidem*, nebo *fluoxetin* v kombinaci s *fenelzinem*) (Nieuwstraten et al., 2006).

#### 5.4 Vedlejší účinky inhibitorů monoaminoxidázy

Za normálních okolností MAO-A udržuje hladinu tyraminu v zažívacím traktu v bezpečném rozmezí hodnot. Pokud dojde k inhibici periferního MAO-A o 80 % nebo více, tyramin není katabolizován, je schopen vstoupit do oběhového systému a způsobuje značně zvýšené uvolňování noradrenalinu z periferních adrenergických neuronů. V rámci snahy snížit tyto vedlejší účinky inhibice MAO-A byly vyvinuty reverzibilní a selektivní inhibitory tohoto enzymu. Vedle *moclobemidu*, který vykazuje nízkou afinitu k inhibici MAO-A v perifériích, je vyvinut *selegilin*. *Selegilin* je primárně inhibitorem MAO-B, ale při vyšších dávkách inhibuje oba podtypy monoaminoxidázy a využívá se při léčbě Parkinsonovy choroby či demence. Toto farmakum tedy neinhibuje MAO-A v perifériích a tím tedy nedochází ani k inhibici metabolismu tyraminu (Rapaport, 2007).

Nejvíce hlášeným vedlejším účinkem *moklobemidu* jsou nespavost, zvýšený výskyt úzkosti, bolest hlavy a neklid. Co se týče tolerance, *moklobemid* prokázal dobré výsledky. Méně vedlejších účinků bylo pozorováno mezi pacienty léčených *moklobemidem* než u pacientů, kteří podstupovali léčbu SSRI antidepressivy (Yamada & Yasuhara, 2004). *Moklobemid* má omezen potenciál vyvolat hypertenzní krizi, pokud je příjem tyraminu z potravy omezen a je pacientem dodržována přesná dieta. Pokud tato dieta dodržována není, nebo pacient užívá amfetaminy, hrozí riziko vzniku těžké hypertenze (Holaj, 2012). Presorický účinek tyraminu se normalizuje během 3 dnů po zanechání léčby. Tento účinek nelze přiřadit pouze k samotnému *moklobemidu*, ale také k jeho reverzibilní a kompetitivní vazbě na MAO-A. To znamená, že je snadno vytěsněn z vazebného místa enzymu jinými substráty (Yamada & Yasuhara, 2004).

## 6 Toxicita inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu

Všechny živé organismy jsou denně vystavovány různorodým chemickým látkám. Nejen kovy, anorganické sloučeniny, ale i velké organické molekuly mají potenciál vyvolávat toxické reakce v našem organismu. Toxikologie je multidisciplinární věda, která studuje, zda a případně poté i jak a proč způsobují jednotlivé látky změny v biologických systémech. Současný vývoj v chemickém průmyslu a stále větší produkce nových látek činí životní prostředí i obyvatele zranitelné. Vývoj stále většího množství nových látek a sloučenin je doprovázen potřebou ověřování jejich potenciálních toxických účinků v organismech. Cílem je pochopení mechanismu vyvolání případné toxické reakce daných substancí, její charakterizace, monitorování, analýza a následná predikci rizik pro veřejné zdraví.

Sledování jednotlivých mechanismů toxicity na primitivních modelových organismech je jednodušší, přínosnější a dává to základ dalším biologickým, toxikologickým a ekotoxikologickým výzkumům. V případě zmíněné ekotoxicity pozorujeme veškeré toxické projevy na jednoduchých organismech, které poté můžeme aplikovat i na organismy složitější, případně i na lidský organismu.

### 6.1 Ekotoxicita inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu

Během posledních dvaceti let, předepisování antidepresiv celosvětově vzrostlo. Po aplikaci, antidepresiva stejně jako všechna ostatní léčiva jsou lidmi vylučována a pronikají do vodní sféry životního prostředí. Žádné léčivo není ze 100 % metabolizováno lidským organismem, dochází k vylučování původní chemické látky i jejich metabolitů. Následně jsou především odpadními vodami zdrojů rozšířeny do povrchových vod, kde jsou detekovány typicky ve velmi nízkých koncentracích (ng/l) (Blahova et al., 2021; Silva et al., 2014). Farmakologické polutanty jsou obecně metabolicky stabilní, proto jsou odolné vůči degradaci během čištění odpadních vod. Jakmile jsou tyto stabilní a vysoce bioaktivní látky znečišťující vody vypuštěny do vodního prostředí, vodní organismy jsou vystaveny nízkým dávkám těchto látek po dlouhou dobu (Yang et al., 2019). Vodní mikroorganismy hrají důležitou roli v životním prostředí a jsou také indikátory aktuálního stavu ekosystému. Dopad na vodní mikrobiální komunitu je zesílen prostřednictvím potravního řetězce. Často detekovanými antidepresivy ve vzorcích městských vod a dalších ekologických vod jsou *fluoxetin*, *citalopram* a *sertralin* (Blahova et al., 2021; Silva et al., 2014). Všechny tyto chemické látky patří mezi inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. Některé studie uvádějí vliv

vnějších kontaminantů, jako jsou těžké kovy, pesticidy, plast, nanočástice na taxonomii nebo funkci mikrobiálních společenstev. Ačkoliv bylo prokázáno, že *sertralin* negativně ovlivňuje různé mikroorganismy, tak stále není známo, jak *sertralin* ovlivňuje mikrobiální společenstva (Yang et al., 2019).

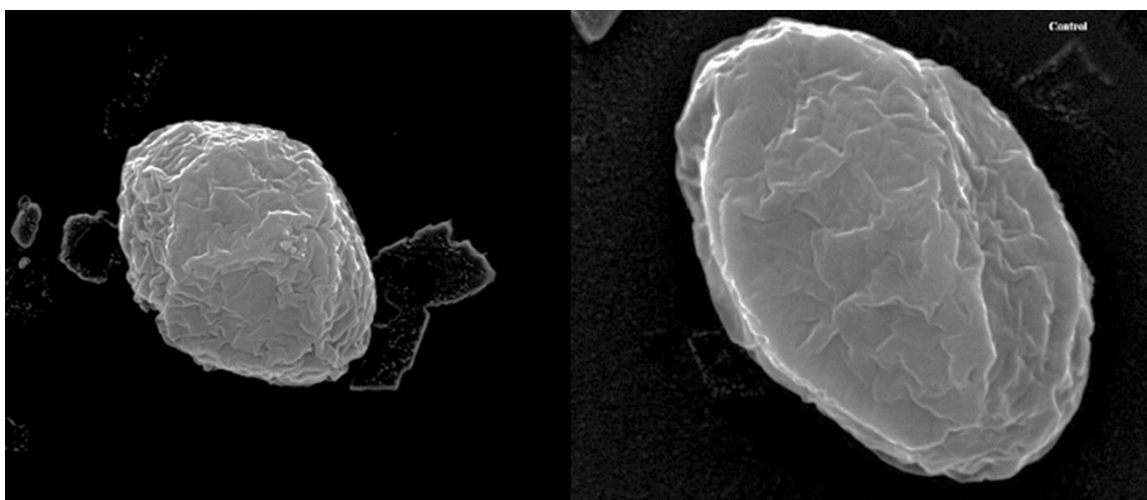
Důležitou vlastností je lipofilita látky, která se vyjadřuje pomocí rozdělovacího koeficientu oktanol-voda. Tato veličina může být využita k predikci procesů sloučenin v organismu, ovlivňuje terapeutickou aktivitu i vedlejší účinky. Lipofilita následně může ovlivňovat bioakumulační potenciál a distribuci sloučeniny v životním prostředí, což je úzce spjato s procesy čištění odpadních vod. Spolu se zvýšením lipofility je pozorován i nárůst stupně akumulace sloučeniny v organické fázi odpadní vody. Tuto organickou část tvoří například kal či sediment. Skládá se převážně ze zbytku nepochlupných tuků, minerálních olejů, tuků a povrchově aktivních látek. Lipofilní látky s hodnotou rozdělovacího koeficientu oktanol-voda vyšší než 4 vykazují vysokou afinitu k organické vrstvě. Tyto látky mají tendenci zůstat také ve tkáních organismů, a proto se mohou v těchto tkáních akumulovat. Bioakumulace je proces, který zahrnuje příjem sloučeniny po přímé expozici znečištěným médiem, nebo požití potravin obsahující chemické sloučeniny. Respirační příjem je také jednou z běžných cest příjmu polutantu, probíhá v oblasti žaber pasivní difúzí. Hydrofilní sloučeniny naopak zůstávají ve vodní fázi a dají se snadněji vylouhovat z kalu vod (Piersma et al., 2009). Nejvyšší hodnotu rozdělovacího koeficientu oktanol-voda najdeme u *sertralínu*, hodnota dosahuje až 5,5.

Základním faktorem testování ekotoxicity je vícedruhový přístup. Standardním pracovním postupem je tedy nechat chemikálie testovat alespoň na třech různých trofických úrovních jako jsou primární producenti (řasy, *Chlorella vulgaris*), primární spotřebitelé (korýši, *Daphnia magna*) a sekundární spotřebitelé (ryby, *Danio rerio*). Jedná se o jiné než lidské druhy zvířat, které lze použít k porozumění konkrétních biologických procesů a získat tak informace, které mohou poskytnout náhled na fungování jiných složitějších organismů (Khan & Alhewairini, 2019).

### 6.1.1 *Chlorella vulgaris*

*Chlorella vulgaris* (Obr. 5) je zelená jednobuněčná mikrořasa, která může růst ve sladké i mořské vodě, a to skoro ve všech přírodních podmínkách, od zmrzlých skandinávských zemí po horké pouštní půdy Sahary. *C. vulgaris* představuje enormní biodiverzitu. *C. vulgaris* má spoustu podobných znaků s rostlinami. Její povrch pokrývá buněčná stěna, která plní ochrannou funkci buňky před vnějším prostředím. Tloušťka

a složení buněčné stěny se může měnit v závislosti na růstu buňky a zároveň na okolním životním prostředí. Uvnitř buňky se nachází cytoplazma, gelová substance, která se skládá z vody, rozpustných proteinů a minerálů. Cytoplazma vytváří vhodné prostředí pro vnitřní orgány jako jsou mitochondrie, malé jádro, vakuoly, chloroplast a Golgiho aparát. Každá mitochondrie obsahuje genetický materiál, dýchací aparát a má dvojitou membránu. Chloroplast má také dvojitou membránu, kde vnější membrána je propustná pro metabolity a ionty, ale vnitřní membrána je více selektivní a má specifickou funkci pro transport proteinů. Uvnitř chloroplastu nalézáme tylakoidy, kde je syntetizován chlorofyl. Jedná se o nepohyblivou reprodukční buňku, která se množí nepohlavně a velice rychle (Safi et al., 2014).



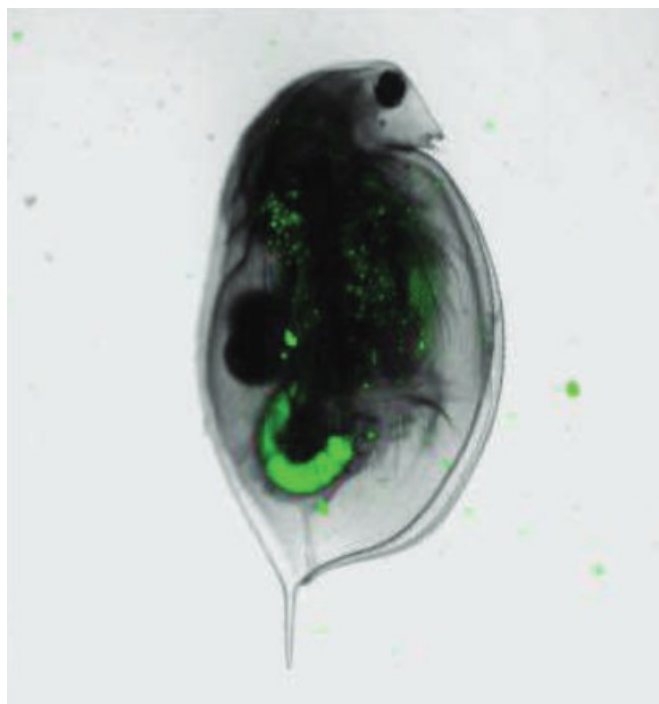
Obr. 5: *Chlorella vulgaris* (El Basuini et al., 2023)

Hodnocení chronické toxicity bylo provedeno pomocí testu na inhibici růstu různých druhů řas pro léčiva *fluoxetin*, *fluvoxamin* a *sertralin*. Výsledkem byly významné koncentrační odezvy. Byla hodnocena inhibiční koncentrace IC 10 a inhibiční koncentrace IC 50. Bylo zjištěno, že nejtoxičtější je *sertralin* a na něj je nejcitlivější řasa *P. subcapitata*, kdy IC 10 byla vyhodnocena jako  $4,57 \pm 0,66 \mu\text{g/l}$  a IC 50 jako  $12,10 \pm 1,00 \mu\text{g/l}$  (Johnson et al., 2007). Vypozorováno také bylo, že s rostoucí koncentrací léčiva se zvyšuje i inhibice růstu fytoplanktonu (Silva et al., 2014). Dalším provedeným pozorováním byly změny v mikrosvětě, konkrétně změny v celkovém množství, změny v celkovém počtu taxonu a změny koncentrace rozpuštěného kyslíku během 35denní expozice. Výsledek byly vztaženy úměrně ke kontrole. K sedmému dni, množství fytoplanktonu v ošetřených mikrosvětích prokázalo statisticky významný pokles závislý na koncentraci ve srovnání s kontrolou. Nicméně se zdá, že populace od 21. a 35. dne vykazuje určitou odolnost, vůči těmto látkám. Tento trend byl pozorován i u sinic,

chlorofyt a kryptofyt. Tyto výsledky naznačují, že existuje počáteční akutní toxicita, kdy se počet taxonů i celková hojnost fytoplanktonu snižuje. Návrat hojnosti, či jeho následná stabilita v akutně postižených systémech před ukončením léčby naznačuje, že dochází k určité resistenci nebo adaptaci mikrosvěta na daný chemický stresor (Johnson et al., 2007). SSRI antidepressiva neprokázaly žádný vliv na fotosyntézu *P. subcapitata*. Současné studie berou v potaz pouze účinnou látku. I když jsou tyto léčiva v životním prostředí obsažena pouze v malých množstvích, hodnocení rizik by mělo brát v úvahu celý lék a zároveň i pomocné látky, které mohou účinnost léčiv značně měnit (Silva et al., 2014). Ekotoxicita antidepressiv na tomto modelovém organismu byla testována i v dalších studiích (Minguez et al., 2018; Minguez et al., 2014; Sloczynska et al., 2023; Yang et al., 2019).

### 6.1.2 *Daphnia magna*

*Daphnia magna* (Obr. 6) je zooplankton velmi senzitivní k polutantům ve vodním prostředí. Je to jeden z nejstarších a nejvíce používaných modelů v biologickém výzkumu. Jeho senzitivní chování a fyziologická odpověď jsou parametry používané jako biomarkery účinků vyvolaných různými faktory životního prostředí a chemickými látkami včetně léčiv. Jedná se o živé filtrační planktonní korýše, kteří žijí v různých typech stojatých sladkovodních vod. Filtrují bakterie, sinice, řasy, prvoky a další drobné částice suspendované ve vodě. *Daphnia magna* hraje klíčovou roli jako primární spotřebitel ve vodním potravinovém řetězci, kde představuje potravu pro dravé bezobratlé a ryby. Tento zooplankton působí jako bezbarvý díky svému chitinovému krunýři, může se však zdát načervenalý kvůli produkci hemoglobinu. Viditelnost skrz tento organismus umožňuje pozorování několika párů pohyblivých končetin s chlupy. Nejcharakterističtější znakem tohoto organismu je jedno složené oko a dva páry vysoce rozvětvených tykadel, které slouží k pohybu. Mezi mnohé výhody patří jeho velikost, krátký životní cyklus a vysoká plodnost. Je to největší býložravý jedinec z řady perlooček, který dosahuje 0,5 a 6 mm i více. Jeho velikost je důležitým faktorem, který ovlivňuje akumulaci toxických látek (Tkaczyk et al., 2021).



Obr. 6: **Daphnia magna** (Rosenkranz et al., 2009)

Genom *Daphnia magna* kóduje enzymy biosyntézy serotoninu, což silně naznačuje přítomnost serotonergního systému v tomto organismu, který se potenciálně podílí na růstu a reprodukci. Bylo zjištěno, že jedinci *D. magna* vystavení SSRI léčivům, konkrétně *fluoxetinu*, dospívají dříve a produkují mnohem více, ale menších potomků. *Fluoxetin* konzistentně zvyšuje hladiny imunoreaktivity serotoninu v mozku při nedostatečných potravinových podmínkách, čímž je přivádí na maximální hladiny běžně pozorovatelné při normálních potravinových podmínkách. Současně však ještě zvyšuje produkci potomstva (Campos et al., 2012; Ding et al., 2017). Mezi další vedlejší účinky expozice SSRI patří zvýšená úroveň oxidačního metabolismu a metabolismu cukrů, snížená tolerance k nízkým koncentracím kyslíku a pozitivní fototaktické chování (Campos et al., 2012). Hyperglykemické hormony korýšů jsou přítomny v periferním i centrálním nervovém systému *D.magna*. Injekce serotoninu a *fluoxetinu* u několika druhů hladinu těchto hormonů zvýšila. Vhodným modelem by bylo, že SSRI, tím že zvyšují hladinu serotoninu, regulují hladinu hyperglykemických hormonů a tím i zvyšují metabolismus sacharidů (Ding et al., 2017). Předchozí studie uvádějí, že aktivita serotoninu může regulovat vnímání potravinového prostředí *Daphnia magna*, což těmto jedincům pomáhá udržovat optimální parametry metabolismu, růstu, reprodukce a chování v různých potravinových prostředí. Tento předpoklad byl testován zatím pouze nepřímo pomocí SSRI, nikoliv přímo manipulací se serotoninem (Campos et al., 2012).



Ekotoxicita antidepresiv na tomto modelovém organismu byla studována i v dalších studiích (Bownik, 2017; Ma et al., 2022; Rivetti et al., 2018).

### 6.1.3 *Danio rerio*

*Danio rerio* (Obr. 7) je tropická sladkovodní ryba obývající řeky v Jižní Africe, Indii, Nepálu, Pákistánu a dalších zemích. Je to kostnatá ryba, která má několik podobných znaků s lidským organismem. Podobnost můžeme nalézt například ve strukturách mozku a zažívacím traktu. Také genom *Danio rerio* sdílí hodně podobností s lidským genomem. Až 70 % genů spojených s onemocněním u lidí má funkční podobnosti u *Danio rerio*. Embryo se vyvíjí velmi rychle mimo tělo své matky a během 4 dnů se mění v menší verzi dospělého. Je jedním z nejlepších modelů ke studiu vývojové biologie, rakoviny, toxikologie a molekulární genetiky. Tato ryba se používá pro vytváření modelů onemocnění pro použití v humánní biomedicině. Je všestranným modelovým organismem pro mnoho oblastí výzkumu díky své snadné údržbě, chovu, rozmnožování a svému průhlednému tělu během raného vývoje. Účinky léků na růst a vývoj lze zkoumat vizuálně prostřednictvím délky a tvaru těla a také morfologie vnitřních orgánů jako je mozek, játra, střevo, ledviny a další. Model *Danio rerio* se také využívá pro hodnocení účinku léčiv. V současné době má *Danio rerio* status úspěšného modelového zvířete ke studiu toxicity léčiv a toxikologie způsobenou environmentálními kontaminanty (Khan & Alhewairini, 2019).



Obr. 7: **Danio rerio** (Babayigit et al., 2016)

Výsledky studie (Hodkovicova et al., 2020) ukazují, že účinek *venlafaxinu* na embrya *Danio rerio* je nejzřetelnější při líhnutí. V této době výsledky ukázaly sníženou regulaci genové exprese v každé fázi biotransformace léčiva v různých testovaných koncentracích. Studie ukazuje, že toto antidepresivum může ovlivnit genovou expresi biotransformačních enzymů u embryí *Danio rerio* i v environmentálně

relevantních koncentracích a narušit tak proces biotransformace. Toto ovlivnění regulace exprese se zdá být závislé na dávce a délce trvající expozice.

Další studie se věnovala kardiotoxicitě indukovanou *fluoxetinem*. Na základě srdeční morfologie byla srdce larev 5 dní po fertilizaci dobře smyčkována. Nejvýraznější srdeční malformace byla pozorována u larev, které byly exponovány *fluoxetinu* a jeho metabolitu norfluoxetinu. Mezi tyto pozorované malformace patří perikardiální edém, trombózy a cirkulační abnormality. Dále byly také zkoumány parametry jako je srdeční frekvence, oblasti síně a komory. Expozice *fluoxetinu* způsobila embryím značně výrazné zvýšení srdeční frekvence. Expozice 100 ng/l *fluoxetinu* také způsobila zřetelnou akumulaci erytrocytů v srdci a tím došlo ke zvětšení plochy perikardu, síně i komory. Ve všech léčených skupinách byla ve srdeční tkáni pozorována četná neuspořádaná kolagenová vlákna s mezerami mezi jednotlivými vlákny. Podle kvalifikovaných výsledků bylo zjištěno, že expozice norfluoxetinu způsobila srdeční fibrózu (Chai et al., 2021). Ekotoxicita antidepresiv na tomto modelovém organismu byla testována ve více studiích: (Nowakowska et al., 2020; Oliveira et al., 2021; Zindler et al., 2020).

## 6.2 Toxicita inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu u lidí

Navzdory celosvětovému rozšíření SSRI antidepresiv, jejich užívání a lehké dostupnosti, máme k dispozici pouze malé množství informací, které by definovaly minimální akutní dávkování jakýkoliv SSRI. Většina studií uvádí, že SSRI antidepresiva jsou jedny z nejbezpečnějších v porovnání s MAOI nebo TAC antidepresivy (Stefan et al., 2020). Jedna studie u lidí, proveden panelem z Americké asociace center pro kontrolu jedů dospěla k závěru, že dávky vyšší, než pětinasobek nejnižší terapeutické dávky zaručují přijetí pacienta na pohotovosti. Dávky vyšší než pětinasobek nejnižší terapeutické dávky pro dospělého konkrétního SSRI (*citalopram* 100 mg), by měly být léčeny. *Citalopram* je považován za SSRI antidepresivum s největším potenciálem toxicity, která se projevuje nežádoucími elektrokardiografickými účinky. U lidí měly dávky vyšší než 600 mg za následek střední účinky toxicity a dávky vyšší než 1700 mg způsobily závažnou toxicitu. U dětí způsobily dávky vyšší než 200 mg prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu. *Sertralin* v dávce 700 – 2100 mg u dospělých lidí nevykazuje žádné klinické příznaky. Byla však hlášeno, že podání 4 gramů *sertralínu* dospívajícímu způsobilo záchvaty. U dětí bylo prokázáno, že požití 400 – 500 mg *sertralínu* vede k serotoninovému syndromu (Fitzgerald & Bronstein, 2013). V tabulce 2 je přehled SSRI léčiv a jejich nejnižších dávek, které mohou způsobovat střední až těžkou

toxicitu organismu. Obecné projevy toxicity SSRI antidepresiv, ve výsledku samotného serotoninu, jsou shodné s projevy serotoninového syndromu. Krátkodobými klinickými příznaky předávkování SSRI jsou závratě, nevolnost, zvracení, rozmazané vidění a mohou způsobit i sinusovou tachykardii. Byly hlášeny také záchvaty a prodloužení QT komplexu na elektrokardiogramu (Fitzgerald & Bronstein, 2013; Isbister et al., 2004).

Tab. 2: Nejnižší dávky SSRI způsobující střední až těžkou toxicitu; upraveno dle (Fitzgerald & Bronstein, 2013)

účinná látka	čas potřebný k dosažení maximální plazmatické koncentrace	nejnižší dávka způsobující střední až těžkou toxicitu
<i>citalopram</i>	4 hodiny	dospělí: 400 mg
<i>fluoxetin</i>	6-8 hodin	dítě: 100 mg
<i>fluvoxamin</i>	3,8 hodiny	dospělí: 750 mg dítě: 400 mg
<i>sertralin</i>	4,5-8,4 hodin	dospělí: 500 mg dítě: 400 mg

SSRI nejsou zcela zbaveny nežádoucích účinků, byly hlášeny metabolické poruchy, hepatotoxicita, prodloužení QT intervalu na elektrokardiogramu, kožní reakce a sexuální dysfunkce. Mechanismy zapojené jak do jejich farmakologické aktivity, tak do vedlejších účinků souvisejících s toxicitou nejsou zcela pochopeny. Zdá se, že klinické studie *in vivo* ukazují na antioxidační, ale i pro-oxidační potenciál antidepresiv, včetně SSRI. Tato studie (Stefan et al., 2020) se domnívá, že oxidativní stres hraje jednu z hlavních rolí v etiologii deprese, její progresi, stejně jako u úspěšnosti a bezpečnosti terapie. Zdá se, že modulace redoxní homeostázy pomocí SSRI závisí na typu tkáně a velikosti dávky léčiva, a to jak antioxidačního či pro-oxidačního typu. Většina výsledků ukazuje na antioxidační účinek SSRI v mozku prostřednictvím zvýšené regulace antioxidační obrany a snížení tvorby reaktivních forem kyslíku (ROS). Ostatně jiné výsledky týkající se tkáně jater a varlat ukazují spíše na pro-oxidační účinek SSRI, což by mohlo vysvětlovat některé nežádoucí účinky jako hepatotoxicitu či sexuální dysfunkci. Další zkoumání účinků SSRI na redoxní signální dráhy by mohlo přinést důležité informace tkající se jak toxikologie, tak farmakologie antidepresiv (Stefan et al., 2020). Modulace redoxní homeostázy pomocí SSRI je závislá na redoxním stavu tkáně, na přítomnosti či nepřítomnosti oxidativního poškození. Toto zjištění by mohlo otevřít

nové směry ohledně předvídatelnosti terapeutické účinnosti a výskytu nežádoucích účinků během léčby SSRI antidepresivy a případně individuální terapie.

U předávkování SSRI antidepresivy byla pozorována hlavně kardiotoxicita a neurotoxicita včetně serotoninového syndromu. Z 469 předávkování SSRI antidepresivy, pouze u 9 pacientů byly pozorovány záchvaty, které byly krátké a samy odezněly. U 67 pacientů ze 469 se rozvinul serotoninový syndrom, který však nevyžadoval hospitalizaci. Kardiotoxicita byla pozorována a měřena pomocí elektrokardiogramu (EKG). Nejvýraznější změnou v EKG bylo prodloužení normalizovaného QTc intervalu během předávkování *citalopramem*. Toto prodloužení bylo větší než 440 milisekund u 68 % případů předávkování a u 12 % bylo větší než 500 milisekund. Dále byla pozorována bradykardie u 25 předávkování z 297 a tachykardie u 45 pacientů (Isbister et al., 2004). Přehled jednotlivých případů neurotoxicity a kardiotoxicity indikovaných u pacientů při předávkování SSRI antidepresivy jsou znázorněny v tabulce 3 a 4.

Tab. 3: Zastoupení jednotlivých indikovaných případů neurotoxicity při předávkování SSRI antidepresivy; upraveno dle (Isbister et al., 2004)

	<i>citalopram</i>	<i>fluoxetin</i>	<i>fluvoxamin</i>	<i>sertralin</i>
počet případů	96	75	23	156
záchvaty	2 (2 %)	1 (1 %)	1 (4 %)	3 (2 %)
kóma	4 (4 %)	1 (1 %)	0	4 (3 %)
serotoninový syndrom	9 (9 %)	1 (1 %)	4 (17 %)	31 (20 %)

Tab. 4: Zastoupení jednotlivých indikovaných případů kardiotoxicity při předávkování SSRI antidepresivy; QTc – normalizovaný interval QT; upraveno dle (Isbister et al., 2004)

	<i>citalopram</i>	<i>fluoxetin</i>	<i>fluvoxamin</i>	<i>sertralin</i>
počet případů	57	42	17	103
arytmie	1 (1,8 %)	1 (2,4 %)	0	0
bradykardie	7 (12 %)	3 (7 %)	1 (6 %)	8 (8 %)
tachykardie	10 (18 %)	7 (17 %)	0	20 (19 %)
hypotenze	2 (3,5 %)	0	0	0
QTc > 440 milisekund	39 (68 %)	15 (36 %)	4 (24 %)	41 (40 %)
QTc > 500 milisekund	7 (12 %)	4 (10 %)	1 (6 %)	6 (6 %)

## 7 Vývoj antidepresiv nové generace

Poruchy nálady představují celosvětově jeden z největších problémů. Hypotéza monoaminergního deficitu, která dominuje, nemůže plně vysvětlit základní neurobiologii depresivních poruch. Odráží se to na velkém podílu pacientů, kteří dostatečně nebo vůbec nereagují na dnes dostupnou léčbu. Obecně se věřilo, že všechny třídy antidepresiv mají opožděný nástup účinky, protože trvalo 3 až 4 týdny, než došlo k úlevě od depresivních symptomů. To by naznačovalo, že tento bezprostřední farmakologický mechanismus je pouze výchozím bodem pro mnohem složitější a dosud neobjasněný souhrn adaptivních reakcí těla, které nakonec produkují požadovaný účinek. V současné době se předpokládá, že tyto adaptivní reakce jsou spojeny s aktivací drah druhého posla a regulátorů transkripce a/nebo nástupem komplexních interakcí mezi různými systémy neurotransmiterů (Protti et al., 2020).

V posledních dvaceti letech byly shromažďovány informace, které naznačují, že aminokyselinové neurotransmiterové systémy, jako je například glutamát, hrají nejdůležitější roli v patofyziologii těchto poruch. Systém aminokyselin jako neurotransmiterů, získal velké pozornosti. Několik studií uvádí abnormálně vysoké koncentrace glutamátu či glutaminu v plazmě, séru, mozkomíšním mok a mozkové tkáni jedinců s depresivními poruchami. Zobrazovací studie také detekovaly abnormální hladiny a poměry aminokyselinových neurotransmiterů v několika oblastech mozku. Další směr výzkumu se zabývá tím, že několik antagonistů glutamátového N- methyl- D- aspartátového receptoru (NMDA-R) jeví antidepresivní účinky (Wilkinson & Sanacora, 2019).

Ketaminu se dostalo značné pozornosti v psychiatrickém výzkumu jako prototypu nové generace antidepresiv poté, co byl objeveny jeho rychle a hluboké účinky zmírňující symptomy deprese. Ketamin, nekompetitivní antagonist glutamátového N- methyl-D-aspartátového receptoru, je Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv schvalován jako sedativum. Ketamin má krátký biologický poločas, pouze 4 minuty. Nejčastěji je podáván intravenózně, ale i intramuskulární podání je velmi časté. Tímto způsobem navíc dosáhneme až 93 % biologické dostupnosti. Vysoké dávky ketaminu inhibují celkovou aktivitu NMDA-R, což vede k uklidnění a ke snížení glutamátové signalizace. Nízké dávky ketaminu naopak mají paradoxní účine na glutamátergní aktivitu, což vede ke zvýšení uvolňování glutamátu. Předpokládá se, že tento paradoxní účinek vede k preferenční blokádě NMDA-R na interneuronech. Inhibice těchto

interneuronů inhibuje inhibici glutamatergních buněk, což vede k nárůstu glutamátu. Glutamát, jak se zdá, hraje rozhodující roli v antidepresivních účincích ketaminu (Abdallah et al., 2015). Je však důležité brát na vědomí, že ketamin je hodnoceným lékem s nebezpečím zneužití a neznámou bezpečností a účinností během chronické léčby. Účinky léčby ketaminem byly pozorovány na pacientech odolných vůči ostatním lékům používajících se k léčbě deprese, dokonce i u pacientů, kteří nereagovali na elektrokonvulzivní terapii i pacientů s depresí, kteří mají v rodinné anamnéze alkoholismus (Krystal et al., 2013).

## ZÁVĚR

V dnešní době je velmi aktuálním tématem mentální zdraví a dobrý psychický stav člověka. Lidé se už nebojí požádat o radu odborníky ve zdravotnictví a tím se celosvětově zvyšuje incidence depresivních poruch a dalších psychických onemocnění. Podle světové zdravotnické organizace trpí depresí 3,8 % populace, což je asi 280 milionů lidí. Přestože léčba deprese ve vyspělých zemích je jednou z nejdostupnějších, v rozvojových a málo vyvinutých zemích tato léčba často chybí úplně a až 75 % lidí trpící depresí nedostává potřebnou medikaci. Bohužel ani příčiny vzniku deprese nejsou ještě zcela patofyziologicky objasněny, proto nemůžeme léčbu ideálně zacílit a účinek antidepresiv tak nikdy není 100%. V předložené bakalářské práci jsou podrobně popsány mechanismy fungování inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, jako jedněch z nejužívanějších antidepresiv, a inhibitorů monoaminoxidázy.

I při současném výběru z velkého spektra medikace může dojít k rezistenci pacienta na veškerá běžně dostupná antidepresiva. V tomto ohledu dochází stále k vývoji nových typů antidepresiv, tzv. antidepresiv nové generace. Mezi tuto novou generace patří veškerá selektivní antidepresiva, která jsou již dnes běžně používána. Úplně novým objevem je využití ketaminu. Jeho rychlé účinky v rámci minut až hodin prokazují značné potlačení depresivních symptomů, a to i u pacientů rezistentních na ostatní léčbu. Ketamin zatím zůstává pouze ve výzkumných centrech, protože je často zneužíván jako droga a zatím nemáme dostatek informací o jeho chronickém užívání a vedlejších účincích.

Při dlouhodobém užívání nebo užívání příliš vysokých dávek antidepresiv může jako u všech ostatních látek dojít k toxickým účinkům na organismu. Pro jednoduché pozorování toxických účinků se využívá ekotoxikologie, kdy se pozorují účinky stopového množství dané látky například ve vodním prostředí na vodních modelových organismech. Všechny poznatky získané pomocí ekotoxicity jsou následně převedeny a porovnávány se složitějším organismem. Aktuálně nejvíce používaná léčiva nevykazují u zdravých jedinců jakékoliv závažné negativní účinky. K závažným komplikacím a toxickým projevům může dojít v případě, pokud dojde k výraznému zvýšení dávek farmaka či kombinaci více farmak působící na jeden neurotransmiterový systém. Tímto způsobem vzniká i serotoninový syndrom, který většinou není život ohrožující, v krajních případech však může být. Komplikacemi trpí nejvíce lidé s již současným onemocněním ledvin, jater a srdce. Zmíněné orgány jsou jedny z nejdůležitějších pro fungování

organismu, vylučování toxických látek a filtraci krve. Pokud jsou tyto systémy v těle poškozené, dojde k hromadění toxických látek a jejich metabolitů v těle a začnou se projevovat různá systémová selhání. Tyto faktory následně brání v užívání antidepresiv, nebo to vede ke znatelnému snížení dávkování a tím se snižuje i jejich účinek. V těchto případech je nezbytné hledat jinou alternativu léčby. Abychom mohli zajistit jinou léčbu, musíme dále a hlouběji zkoumat vznik depresivních poruch, podrobně studovat mechanismy fungování jednotlivých farmak a jejich metabolitů.



## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Abdallah, C. G., Averill, L. A., & Krystal, J. H. (2015). Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. *Ann N Y Acad Sci*, *1344*(1), 66-77. doi: 10.1111/nyas.12718 ISBN/ISSN: 1749-6632
2. Anderson, I. M. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders*, *58*, 19-36. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00092-0
3. Babayigit, A., Duy Thanh, D., Ethirajan, A., Manca, J., Muller, M., Boyen, H. G., & Conings, B. (2016). Assessing the toxicity of Pb- and Sn-based perovskite solar cells in model organism *Danio rerio*. *Sci Rep*, *6*, 18721. doi: 10.1038/srep18721 ISBN/ISSN: 2045-2322
4. Baumann, P., & Bertschy, G. (1993). Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of selective serotonin re-uptake inhibiting antidepressants (SSRIs) with other psychotropic drugs. *Nord J Psychiatry*, *47*, 13-19. doi: 10.3109/08039489309104120
5. Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major Depressive Disorder. *The new england journal of medicine*, *358*(1), 55-68. doi: 10.1056/NEJMra073096
6. Bennett, K., Teeling, M., & Feely, J. (2005). Overprescribing antidepressants to children: pharmacoepidemiological study in primary care. *Department of Pharmacology and Therapeutics, Trinity Centre for Health Sciences*, *331*, 1451-1452. doi: 10.1136/bmj.331.7530.1451
7. Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annu Rev Med*, *60*, 355-366. doi: 10.1146/annurev.med.60.042307.110802 ISBN/ISSN: 1545-326X
8. Blahova, J., Doubkova, V., Plhalova, L., Lakdawala, P., Medkova, D., Vecerek, V., Svobodova, Z., & Faggio, C. (2021). Embryotoxicity of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors—Comparative Sensitivity of Zebrafish (*Danio rerio*) and African Clawed Frog (*Xenopus laevis*) Embryos. *Applied Sciences*, *11*(21). doi: 10.3390/app112110015 ISBN/ISSN: 2076-3417
9. Bonnet, U. (2002). Moclobemide: Evolution, Pharmacodynamic, and Pharmacokinetic Properties. *CNS Drug Reviews*, *8*, 283-308. doi: 10.1111/j.1527-3458.2002.tb00229.x

10. Bownik, A. (2017). Daphnia swimming behaviour as a biomarker in toxicity assessment: A review. *Sci Total Environ*, 601-602, 194-205. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.05.199 ISBN/ISSN: 0048-9697
11. Buckley, N. A., Dawson, A. H., & Isbister, G. K. (2014). Serotonin syndrome. *BMJ*, 348, g1626. doi: 10.1136/bmj.g1626 ISBN/ISSN: 1756-1833
12. Campos, B., Pina, B., & Barata, C. C. (2012). Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in *Daphnia magna*. *Environ Sci Technol*, 46(5), 2943-2950. doi: 10.1021/es203157f ISBN/ISSN: 1520-5851
13. Catterson, M. L., & Preskorn, S. H. (1996). Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Clinical Relevance. *Phurinucohigy & Toxicology*, 78, 203-208. doi: 10.1111/j.1600-0773.1996.tb00206.x
14. Cesura, A. M., & Pletscher, A. (1992). The new generation of monoamine oxidase inhibitors. *Progress in Drug Research*, 171-297. doi: 10.1007/978-3-0348-7141-9\_3
15. Dailly, E., Chenu, F., Renard, C. E., & Bourin, M. (2004). Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam Clin Pharmacol*, 18(6), 601-607. doi: 10.1111/j.1472-8206.2004.00287.x ISBN/ISSN: 0767-3981
16. Dharmshaktu, P., Tayal, V., & Kalra, B. S. (2012). Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol*, 52(1), 6-17. doi: 10.1177/0091270010394852 ISBN/ISSN: 1552-4604
17. Ding, J., Zou, H., Liu, Q., Zhang, S., & Mamitiana Razanajatovo, R. (2017). Bioconcentration of the antidepressant fluoxetine and its effects on the physiological and biochemical status in *Daphnia magna*. *Ecotoxicol Environ Saf*, 142, 102-109. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.03.042 ISBN/ISSN: 1090-2414
18. Dunner, D. L. (2014). Combining antidepressants. *Shanghai Arch Psychiatry*, 26(6), 363-364. doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.214177 ISBN/ISSN: 1002-0829
19. El Basuni, M. F., Khattab, A. A. A., Hafsa, S. H. A., Teiba, II, Elkassas, N. E. M., El-Bilawy, E. H., Dawood, M. A. O., & Atia, S. E. S. (2023). Impacts of algae supplements (*Arthrospira* & *Chlorella*) on growth, nutrient variables, intestinal efficacy, and antioxidants in New Zealand white rabbits. *Sci Rep*, 13(1), 7891. doi: 10.1038/s41598-023-34914-1 ISBN/ISSN: 2045-2322
20. Elsworth, J. D., & Roth, R. H. (1997). Dopamine Synthesis, Uptake, Metabolism, and Receptors: Relevance to Gene Therapy of Parkinson's Disease. *EXPERIMENTAL NEUROLOGY*, 144, 4-9. doi: 0014-4886/97

21. Ereshefsky, L., Jhee, S., & Grothe, D. (2005). Antidepressant Drug-Drug Interaction Profile Update. *Drugs R D*, 6(6), 33-336. doi: 10.2165/00126839-200506060-00002
22. Fava, G. A., & Cosci, F. (2019). Understanding and Managing Withdrawal Syndromes After Discontinuation of Antidepressant Drugs. *J Clin Psychiatry*, 80(6). doi: 10.4088/JCP.19com12794 ISBN/ISSN: 1555-2101
23. Fava, M., & Kendler, K. S. (2000). Major Depressive Disorder. *Neuron*, 28, 335-341. doi: 10.1016/s0896-6273(00)00112-4
24. Feighner, J. P. (1999). Mechanism of Action of Antidepressant Medications. *J Clin Psychiatry*, 60, 4-11. doi: 10086478
25. Fitzgerald, K. T., & Bronstein, A. C. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitor exposure. *Top Companion Anim Med*, 28(1), 13-17. doi: 10.1053/j.tcam.2013.03.003 ISBN/ISSN: 1946-9837
26. Fujáková, M., & Kopeček, M. (2012). Antidepressants – from theory to clinical use. *Klin Farmakol Farm*, 26(1), 29-37. doi:
27. Gelenberg, A. J., Freeman, M. P., Markowitz, J. C., Rosenbaum, J. F., Thase, M. E., Trivedi, M. H., & Rhoads, R. S. V. (2010). Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder, Third Edition. doi:
28. Gellynck, E., Heyninck, K., Andressen, K. W., Haegeman, G., Levy, F. O., Vanhoenacker, P., & Van Craenenbroeck, K. (2013). The serotonin 5-HT<sub>7</sub> receptors: two decades of research. *Exp Brain Res*, 230(4), 555-568. doi: 10.1007/s00221-013-3694-y ISBN/ISSN: 1432-1106
29. Goesling, J., Clauw, D. J., & Hassett, A. L. (2013). Pain and depression: an integrative review of neurobiological and psychological factors. *Curr Psychiatry Rep*, 15(12), 421. doi: 10.1007/s11920-013-0421-0 ISBN/ISSN: 1535-1645
30. Hellsberg, E., Ecker, G. F., Stary-Weinzinger, A., & Forrest, L. R. (2019). A structural model of the human serotonin transporter in an outward-occluded state. 1-39. doi: 10.1101/637009
31. Hiemke, C., & Härtter, S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, 85, 11-28. doi: 10.1016/s0163-7258(99)00048-0
32. Hodkovicova, N., Sehonova, P., Blahova, J., Faldyna, M., Marsalek, P., Mikula, P., Chloupek, P., Dobsikova, R., Vecerek, V., Vicenova, M., Vosmerova, P., & Svobodova, Z. (2020). The effect of the antidepressant venlafaxine on gene

- expression of biotransformation enzymes in zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environ Sci Pollut Res Int*, 27(2), 1686-1696. doi: 10.1007/s11356-019-06726-2 ISBN/ISSN: 0944-1344
33. Holaj, R. (2012). Arteriální hypertenze navozená léky a rezistence na antihypertenzní terapii, . *Medical Tribune, III. interní klinika 1. LF UK a VFN* doi:
  34. Hyman, S. E. (2005). Neurotransmitters. *Curr Biol*, 15(5), R154-158. doi: 10.1016/j.cub.2005.02.037 ISBN/ISSN: 0960-9822
  35. Chai, T., Cui, F., Di, S., Wu, S., Zhang, Y., & Wang, X. (2021). New insights into cardiotoxicity induced by chiral fluoxetine at environmental-level: Enantioselective arrhythmia in developmental zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Pollut*, 270, 116182. doi: 10.1016/j.envpol.2020.116182 ISBN/ISSN: 1873-6424
  36. Chu, A., & Wadhwa, R. (2023). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In *StatPearls*. doi:
  37. Isbister, G. K., Bowe, S. J., Dawson, A., & Whyte, I. M. (2004). Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*, 42(3), 277-285. doi: 10.1081/clt-120037428 ISBN/ISSN: 0731-3810
  38. Johnson, D. J., Sanderson, H., Brain, R. A., Wilson, C. J., & Solomon, K. R. (2007). Toxicity and hazard of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine, fluvoxamine, and sertraline to algae. *Ecotoxicol Environ Saf*, 67(1), 128-139. doi: 10.1016/j.ecoenv.2006.03.016 ISBN/ISSN: 0147-6513
  39. Khan, F. R., & Alhewairini, S. S. (2019). Zebrafish (*Danio rerio*) as a Model Organism. *Current Trends in Cancer Management*. doi: 10.5772/intechopen.81517
  40. Krystal, J. H., Sanacora, G., & Duman, R. S. (2013). Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol Psychiatry*, 73(12), 1133-1141. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.026 ISBN/ISSN: 1873-2402
  41. Kupfer, D. J., Frank, E., & Phillips, M. L. (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*, 379(9820), 1045-1055. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60602-8 ISBN/ISSN: 0140-6736
  42. Lejoyeux, M., Ades, J., Mourad, I., Solomon, J., & Dilsaver, S. (1996). Antidepressant Withdrawal Syndrome Recognition, Prevention and Management. *CNS Drugs*, 5(4), 278-292. doi: 10.2165/00023210-199605040-00006

43. Leonard, B. E. (1995). SSRI Differentiation: Pharmacology and Pharmacokinetics. *Human psychopharmacology*, 10, 149-158. doi: 10.1002/hup.470100903
44. Lummis, S. C. (2012). 5-HT(3) receptors. *J Biol Chem*, 287(48), 40239-40245. doi: 10.1074/jbc.R112.406496 ISBN/ISSN: 1083-351X
45. Ma, Y., Xu, D., Li, C., Wei, S., Guo, R., Li, Y., Chen, J., & Liu, Y. (2022). Combined toxicity and toxicity persistence of antidepressants citalopram and mirtazapine to zooplankton *Daphnia magna*. *Environ Sci Pollut Res Int*, 29(44), 66100-66108. doi: 10.1007/s11356-022-20203-3 ISBN/ISSN: 1614-7499
46. Macaluso, M., & Preskorn, S. H. (2018). *Handbook of Experimental Pharmacology* (Vol. 250) doi: 10.1007/978-3-030-10949-3 ISBN/ISSN: 978-3-030-10948-6
47. Mandrioli, R., Mercolini, L., & Raggi, M. A. (2013). Evaluation of the pharmacokinetics, safety and clinical efficacy of sertraline used to treat social anxiety. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 9(11), 1495-1505. doi: 10.1517/17425255.2013.816675 ISBN/ISSN: 1742-5255
48. Mico, J. A., Ardid, D., Berrocoso, E., & Eschalier, A. (2006). Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci*, 27(7), 348-354. doi: 10.1016/j.tips.2006.05.004 ISBN/ISSN: 0165-6147
49. Minguez, L., Bureau, R., & Halm-Lemeille, M. P. (2018). Joint effects of nine antidepressants on *Raphidocelis subcapitata* and *Skeletonema marinoi*: A matter of amine functional groups. *Aquat Toxicol*, 196, 117-123. doi: 10.1016/j.aquatox.2018.01.015 ISBN/ISSN: 0166-445X
50. Minguez, L., Di Poi, C., Farcy, E., Ballandonne, C., Benchouala, A., Bojic, C., Cossu-Leguille, C., Costil, K., Serpentine, A., Lebel, J. M., & Halm-Lemeille, M. P. (2014). Comparison of the sensitivity of seven marine and freshwater bioassays as regards antidepressant toxicity assessment. *Ecotoxicology*, 23(9), 1744-1754. doi: 10.1007/s10646-014-1339-y ISBN/ISSN: 1573-3017
51. Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., & Caron, M. G. (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *PHYSIOLOGICAL REVIEWS*, 78, 189-225. doi: 077.236.201.132
52. Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L., & Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther*, 31(3), 187-199. doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x ISBN/ISSN: 1365-2885

53. Moraczewski, J., & Aedma, K. (2022). *Tricyclic Antidepressants*. StatPearls Publishing LLC. doi:
54. Nieuwstraten, C., Labiris, R., & Holbrook, A. (2006). Systematic Overview of Drug Interactions With Antidepressant Medications. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *51*(5), 300-316. doi: 10.1177/070674370605100506
55. Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2008). Serotonin Receptors. *Chemical Reviews*, *108*, 1614-1641. doi: 10.1021/cr078224o
56. Nowakowska, K., Giebultowicz, J., Kamaszewski, M., Adamski, A., Szudrowicz, H., Ostaszewska, T., Solarska-Dzieciolowska, U., Nalecz-Jawecki, G., Wroczynski, P., & Drobniewska, A. (2020). Acute exposure of zebrafish (*Danio rerio*) larvae to environmental concentrations of selected antidepressants: Bioaccumulation, physiological and histological changes. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, *229*, 108670. doi: 10.1016/j.cbpc.2019.108670 ISBN/ISSN: 1532-0456
57. Obach, R. S., Cox, L. M., & Tremaine, L. M. (2005). Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metab Dispos*, *33*(2), 262-270. doi: 10.1124/dmd.104.002428 ISBN/ISSN: 0090-9556
58. Oliveira, A. C., Fascineli, M. L., Andrade, T. S., Sousa-Moura, D., Domingues, I., Camargo, N. S., Oliveira, R., Grisolia, C. K., & Villacis, R. A. R. (2021). Exposure to tricyclic antidepressant nortriptyline affects early-life stages of zebrafish (*Danio rerio*). *Ecotoxicol Environ Saf*, *210*, 111868. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111868 ISBN/ISSN: 1090-2414
59. Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., Mohr, D. C., & Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*, *2*, 160-165. doi: 10.1038/nrdp.2016.65 ISBN/ISSN: 2056-676X
60. Patel, R. K., & Rose, G. M. (2023). Persistent Depressive Disorder. In *StatPearls*. doi:
61. Pidrman, V. (2004). SSRI antidepressant in the treatment of depression and anxious disorders. *Interni medicina pro praxi*, 1-4. doi:
62. Piersma, A. H., Luijten, M., Popov, V., Tomenko, V., Altstein, M., Kagampang, F., & Schlesinger, H. (2009). Pharmaceuticals. In *Endocrine-Disrupting Chemicals in Food* (pp. 459-518). doi: 10.1533/9781845695743.4.459 ISBN/ISSN: 9781845692186

63. Preskorn, S. (2015). Targeted pharmacotherapy in depression management: comparative pharmacokinetics of fluoxetine, paroxetine and sertraline. *Past, Present and Future of Psychiatry*, 378-385. doi: 10.1142/9789814440912\_0082
64. Preskorn, S. H. (1997). Clinically Relevant Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, 32, 1-21. doi: 10.2165/00003088-199700321-00003
65. Protti, M., Mandrioli, R., Marasca, C., Cavalli, A., Serretti, A., & Mercolini, L. (2020). New-generation, non-SSRI antidepressants: Drug-drug interactions and therapeutic drug monitoring. Part 2: NaSSAs, NRIs, SNDRIs, MASSAs, NDRIs, and others. *Med Res Rev*, 40(5), 1794-1832. doi: 10.1002/med.21671 ISBN/ISSN: 1098-1128
66. Rapaport, M. H. (2007). Dietary Restrictions and Drug Interactions With Monoamine Oxidase Inhibitors: The State of the Art. *J Clin Psychiatry*, 68, 42-46. doi: 17640157
67. Richelson, E. (1997). Pharmacokinetic drug interactions of new antidepressants: a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin Proc*, 72(9), 835-847. doi: 10.4065/72.9.835 ISBN/ISSN: 0025-6196
68. Rivetti, C., Campos, B., Pina, B., Raldua, D., Kato, Y., Watanabe, H., & Barata, C. (2018). Tryptophan hydroxylase (TRH) loss of function mutations induce growth and behavioral defects in *Daphnia magna*. *Sci Rep*, 8(1), 1518. doi: 10.1038/s41598-018-19778-0 ISBN/ISSN: 2045-2322
69. Rosenkranz, P., Chaudhry, Q., Stone, V., & Fernandes, T. F. (2009). A comparison of nanoparticle and fine particle uptake by *Daphnia magna*. *Environ Toxicol Chem*, 28(10), 2142-2149. doi: 10.1897/08-559.1 ISBN/ISSN: 0730-7268
70. Safi, C., Zebib, B., Merah, O., Pontalier, P., & Vaca-Garcia, C. (2014). Morphology, composition, production, processing and applications of *Chlorella vulgaris*: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 35, 265-278. doi: 10.1016/j.rser.2014.04.007 ISBN/ISSN: 13640321
71. Shaw, K., Turner, J., & Del Mar, C. (2009). Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002(3), 1-19. doi: 10.1002/14651858.CD003198
72. Schellander, R., & Donnerer, J. (2010). Antidepressants: clinically relevant drug interactions to be considered. *Pharmacology*, 86(4), 203-215. doi: 10.1159/000319744 ISBN/ISSN: 1423-0313

73. Schramm, E., Klein, D. N., Elsaesser, M., Furukawa, T. A., & Domschke, K. (2020). Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *Lancet Psychiatry*, 7(9), 801-812. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30099-7 ISBN/ISSN: 2215-0374
74. Silva, A., Santos, L. H., Delerue-Matos, C., & Figueiredo, S. A. (2014). Impact of excipients in the chronic toxicity of fluoxetine on the alga *Chlorella vulgaris*. *Environ Technol*, 35(21-24), 3124-3129. doi: 10.1080/09593330.2014.932438 ISBN/ISSN: 0959-3330
75. Simon, L. V., & Keenaghan, M. (2023). Serotonin Syndrome. In *StatPearls*. doi:
76. Sloczynska, K., Orzel, J., Murzyn, A., Popiol, J., Gunia-Krzyzak, A., Koczurkiewicz-Adamczyk, P., & Pekala, E. (2023). Antidepressant pharmaceuticals in aquatic systems, individual-level ecotoxicological effects: growth, survival and behavior. *Aquat Toxicol*, 260, 106554. doi: 10.1016/j.aquatox.2023.106554 ISBN/ISSN: 1879-1514
77. Stahl, S. M. (1998a). Basic Psychopharmacology of Antidepressants, Part 1: Antidepressants Have Seven Distinct Mechanisms of Action. *J Clin Psychiatry*, 59, 5-14. doi: 9554316 ISBN/ISSN: 0160-6689
78. Stahl, S. M. (1998b). Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors,
79. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders* 51(3), 215-235. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00221-3
80. Stefan, M. G., Kiss, B., Gutleb, A. C., & Loghin, F. (2020). Redox metabolism modulation as a mechanism in SSRI toxicity and pharmacological effects. *Arch Toxicol*, 94(5), 1417-1441. doi: 10.1007/s00204-020-02721-6 ISBN/ISSN: 1432-0738
81. Tkaczyk, A., Bownik, A., Dudka, J., Kowal, K., & Slaska, B. (2021). *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review. *Sci Total Environ*, 763, 143038. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.143038 ISBN/ISSN: 1879-1026
82. Volz, H., & Gleiter, C. H. (1998). Monoamine Oxidase Inhibitors, A Perspective on their Use in the Elderly. *Drugs & Aging* 13(5), 341-355. doi: 10.2165/00002512-199813050-00002



83. Webster, R. A. (2023). *Neurotransmitters, drugs and brain function*. John Wiley & Sons, LTD.
84. Wilkinson, S. T., & Sanacora, G. (2019). A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today*, 24(2), 606-615. doi: 10.1016/j.drudis.2018.11.007 ISBN/ISSN: 1878-5832
85. Xue, W., Wang, P., Li, B., Li, Y., Xu, X., Yang, F., Yao, X., Chen, Y. Z., Xu, F., & Zhu, F. (2016). Identification of the inhibitory mechanism of FDA approved selective serotonin reuptake inhibitors: an insight from molecular dynamics simulation study. *Phys Chem Chem Phys*, 18(4), 3260-3271. doi: 10.1039/c5cp05771j ISBN/ISSN: 1463-9084
86. Yamada, M., & Yasuhara, H. (2004). Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, 25(1-2), 215-221. doi: 10.1016/S0161-813X(03)00097-4 ISBN/ISSN: 0161-813X
87. Yang, D., Zhou, Q., Labroska, V., Qin, S., Darbalaei, S., Wu, Y., Yuliantie, E., Xie, L., Tao, H., Cheng, J., Liu, Q., Zhao, S., Shui, W., Jiang, Y., & Wang, M. W. (2021). G protein-coupled receptors: structure- and function-based drug discovery. *Signal Transduct Target Ther*, 6(1), 7. doi: 10.1038/s41392-020-00435-w ISBN/ISSN: 2059-3635
88. Yang, Z., Lu, T., Zhu, Y., Zhang, Q., Zhou, Z., Pan, X., & Qian, H. (2019). Aquatic ecotoxicity of an antidepressant, sertraline hydrochloride, on microbial communities. *Sci Total Environ*, 654, 129-134. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.11.164 ISBN/ISSN: 0048-9697
89. Yohn, C. N., Gergues, M. M., & Samuels, B. A. (2017). The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain*, 10(1), 28. doi: 10.1186/s13041-017-0306-y ISBN/ISSN: 1756-6606
90. Zentiva, k. s. (2015). Souhrn údajů o přípravku. In *Souhrn údajů o přípravku Duloxetine Zentiva* (pp. 42): Zentiva, k. s.
91. Zindler, F., Tisler, S., Loerracher, A. K., Zwiener, C., & Braunbeck, T. (2020). Norfluoxetine Is the Only Metabolite of Fluoxetine in Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos That Accumulates at Environmentally Relevant Exposure Scenarios. *Environ Sci Technol*, 54(7), 4200-4209. doi: 10.1021/acs.est.9b07618 ISBN/ISSN: 0013-936X