

## Farmakoterapija depresija

*Pharmacotherapy of Depressions*

**Vera Folnegović-Šmalc, Petra Folnegović Grošić, Neven Henigsberg, Oliver Kozumplik, Gordan Makarić, Ninoslav Mimica, Suzana Uzun**

*Klinika za opću i forenzičku psihijatriju i kliničku psihofiziologiju*

*Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

*Psihijatrijska bolnica Vrapče*

*10090 Zagreb, Bolnička cesta 32*

**Sažetak** U radu se prikazuje klasifikacija antidepresiva, koja uglavnom slijedi povijesni razvoj: od klasičnih (tricikličkih i tetracikličkih) neselektivnih antidepresiva i inhibitora monoamino oksidaze (IMAO) preko selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) do antidepresiva s dualnim djelovanjem. Teorije neuroplastičnosti u tekstu su samo spomenute, jer još nemaju širu praktičnu primjenu u farmakoterapiji.

Tekst je pisan za hrvatskog liječnika praktičara, pa su u detaljnijem opisu antidepresiva zastupljeni uglavnom lijekovi registrirani u Hrvatskoj. To ne znači da autori smatraju da su u nas neregistrirani antidepresivi slabije vrijednosti i podnošljivosti i da neke od njih ne bismo željeli imati na raspolaganju i za naše bolesnike.

Rad je pisan i kao udžbeničko štivo u savladavanju znanja iz farmakoterapije depresivnih bolesnika.

Ističe se potreba individualnog i racionalnog pristupa i poštivanje sljedećih načela: liječenje depresivnog bolesnika s blagom i umjerenom depresijom provodi se u domeni liječnika primarnog kontakta, a s teškom depresijom i suicidalnošću u domeni psihijatra. Terapijski rezistentne bolesnike treba uputiti supspecijalistima iz tog područja.

U liječenju depresije primarno se primjenjuju antidepresivi. Uz primjenu antidepresiva često je vrlo važno dodati sedativ/hipnotik, jer antidepresivi počinju djelovati nakon određenog vremena, a depresivni bolesnik pati pa radi smanjenja njegove patnje, ali i suradljivosti (compliance) treba izbjeći svaku neprospavanu noć.

**Ključne riječi:** antidepresivi, klasični antidepresivi, inhibitori monoamino oksidaze (IMAO), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS), dualno djelovanje

**Summary** This article shows the classification of antidepressants that is mainly based on their historical development: from classical (tricyclic and tetracyclic) non-selective antidepressants and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and antidepressants with dual action. The theories of neuroplasticity have been only mentioned since they are not widely used in pharmacotherapy.

As this text is intended for Croatian physicians, a detailed description of antidepressants mainly includes the drugs registered in Croatia. Of course, this neither reflects the authors' opinion about the efficacy or tolerability of unregistered antidepressants nor does it mean that they would not like to have some of these drugs available for their patients.

As far as its practical implementation is concerned, this article can also serve as a manual of pharmacotherapy for depressed patients.

The need for individual and rational approach and the following principles should be considered: the treatment of patients with mild to moderate depression falls within the responsibility of general practitioners, while the treatment of patients with serious depression and suicidality falls within the responsibility of psychiatrists. Therapeutically resistant patients should be referred to relevant subspecialists.

The treatment of depression is primarily carried out with antidepressants. In addition to antidepressants, it is often important to coadminister sedatives/hypnotics because some time is needed for antidepressants to start acting in order to avoid sleepless nights and thus alleviate suffering and increase patient compliance.

**Key words:** antidepressants, classical antidepressants, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), dual action

Depresija je jedna od najčešćih bolesti suvremenog svijeta i za sada nema naznaka da bi se trend porasta depresije mogao zaustaviti. Društveno-ekonomska, socijalna, komunikacijska i obiteljska situacija više naznačuju moguće ubrzanje nego zaustavljanje porasta učestalosti depresivnog poremećaja. Depresivni poremećaj predstavlja jednu od najjačih duševnih patnja. Osoba koja boluje od depresije duboko pati, sve njezine funkcije su promijenjene, ništa je ne veseli i ne-

rjetko je suicidalna. Ta nas činjenica obvezuje da na području liječenja tih bolesnika budemo maksimalno osposobljeni i u dijagnosticanju i liječenju. Da bismo to mogli činiti, nužna je kontinuirana educiranost, jer je razvoj znanosti na tom području vrlo brz. U farmakoterapiji je unatrag posljednjih 10 godina došlo do značajnih promjena i spoznaja, ne samo u otkrivanju novih lijekova nego i u osnovnim načelima, kao npr. tko će ordinirati antidepresiv, koji antidepresiv će bolesnik

uzimati, u kojoj dozi, kako dugo, koje su mogućnosti konkomitantne terapije i slično.

Otkriće novih vrsta antidepresiva omogućilo je širu primjenu i povećanje broja liječenih osoba, došlo je do povećanja broja osoba koje mogu ordinirati i nadzirati liječenje antidepresivima. Promijenjen je i osnovni stav prema farmakoterapiji u odnosu na psihološke metode liječenja. Ranije se često decidirano navodilo da je farmakoterapija "simptomatska terapija" pri čemu se smatralo da su psihoterapijske metode etiološke. Danas se njihalo etiološke terapije značajno primaklo upravo farmakoterapiji. Dok je nekad antidepresive ordinirao samo specijalist psihijatar, danas je terapija blagih i umjerenih depresija u domeni liječnika opće medicine. Promijenjen je i algoritam liječenja antidepresivima u smislu dužine i doze liječenja. Sve to dovodi do učinkovitijeg liječenja akutne faze bolesti, ali i do prevencije relapsa i recidiva. (Pod relapsom se razumijeva pogoršanje još nedovoljno remitiranog stanja, a pod recidivom pogoršanje psihičkog stanja iz stanja remisije.)

Značajno je promijenjeno i indikacijsko područje antidepresiva. Većina antidepresiva danas se primjenjuje i u liječenju različitih anksioznih poremećaja (1, 2). To je izraženo do te mjere da bi bilo opravdano promijeniti im i ime, jer su (obično u višim dozama nego u liječenju depresije) podjednako učinkoviti i u liječenju anksioznih poremećaja. (Što se njihove učinkovitosti tiče, bilo bi ih opravdano zvati depresio-anksiolitici ili slično.)

Suvremena medicina temelji svoju praksu ne samo na bazičnim spoznajama i teoriji i na opisima slučajeva već sve češće postaje medicina temeljena na podacima velikog broja slučajeva, što su najčešće metaanalize brojnih kliničkih multicentričnih studija. Tako dobiveni podaci pokazali su da su remisije mnogo duže kod bolesnika koji su na kontinuiranoj antidepresivnoj terapiji nego kod bolesnika koji nakon postizanja remisije prekidaju uzimanje antidepresiva. Time je indikacija antidepresiva proširena od kurativnog i na preventivno djelovanje, što je dovelo do smanjenja broja recidiva. (To ne znači da je smanjen broj oboljelih osoba, već je prognoza oboljelih bolja.)

Unatoč značajnom napretku u liječenju depresivnih bolesnika još je visok postotak terapijski rezistentnih bolesnika, što upućuje na potrebu daljnjeg iznalaženja novih, još potentnijih antidepresiva. Smatra se da je i nakon primjene triju do četiriju različitih antidepresiva sukcesivno primijenjenih i u adekvatnoj dozi i dovoljno dugo vrijeme (4 ili više tjedana) i uz primjenu ostalih nefarmakoloških metoda liječenja oko 30% bolesnika terapijski rezistentno ili ne postižu zadovoljavajuću remisiju. O još uvijek nezadovoljavajućoj mogućnosti kontroliranja prognoze i ishoda liječenja govori i činjenica da oko 30% bolesnika u kliničkim studijama reagira na placebo (3).

Većina antidepresiva počinje djelovati u smislu poboljšanja stanja ili postizanja remisije s latencijom, koja je kod nekih lijekova i duža od 3 tjedna (SIPPS-i) pa je u takvim slučajevima potrebno bolesnike i članove njihovih obitelji o tome detaljno informirati. Kod dijela

bolesnika treba ordinirati i konkomitantnu terapiju. Najčešće je na početku indicirano ordinirati anksiolitike i/ili hipnotike ili bazalni antipsihotik (4), koje odmah nakon početka djelovanja antidepresiva i poboljšanja poremećaja spavanja treba obustaviti (eksirati) ili snižavati dozu.

## *Antidepresivi i biološke osnove njihova djelovanja*

Antidepresivi su skupina lijekova vrlo različitog mehanizma djelovanja i strukture sa zajedničkim svojstvom da kod visokog postotka depresivnih osoba dovode do djelomičnog ili potpunog povlačenja depresivnih simptoma i znakova.

Još postoji dosta nepoznanica u mehanizmu djelovanja antidepresiva. Iako se iz dana u dan sve više zna o biološkoj osnovi depresija, nismo još kadri odgovoriti ni na neka elementarna pitanja u mehanizmu djelovanja antidepresiva. Jedno od ključnih pitanja, na koje još ne znamo zadovoljavajući odgovor jest: Zašto većina peroralno apliciranih antidepresiva pokazuje terapijski odgovor tek nakon 3-4 tjedna, a znamo da je normalizacija nivoa monoamina uspostavljena uz terapijsku dozu lijeka odmah ili već za dva do tri dana (5)?

Samo djelomični odgovor (ili bolje rečeno objašnjenje monoaminske hipoteze) može se dobiti na osnovi sadašnjih spoznaja o biološkoj osnovi depresije.

Ranije biološke teorije depresije bazirane su na poremećaju monoamina, tj. noradrenalina i serotonina, ali i dopamina. To je tzv. monoaminska teorija depresije. Sastoji se u tumačenju depresije kao posljedice sniženja nivoa monoamina u sinapsi, a time i djelovanja antidepresiva u povišenju koncentracije monoamina u sinapsi. Antidepresivi to postižu na sljedeće načine: inhibicijom ponovne pohrane monoamina u presinaptičke završetke i inhibicijom enzima monoamino oksidaze ili djelovanjem na transporter (6). Smanjena koncentracija monoamina u sinaptičkoj pukotini dovodi do hipersenzitivnosti, tj. do *up-regulacije* (povećanja broja receptora). Po mišljenju dijela stručnjaka, to je biokemijska osnova depresije (5).

Uloga monoamina pokazala se opravdanom u primjeni inhibitora ponovne pohrane monoamina u liječenju depresije i time monoaminsku hipotezu pretvorila u teoriju (7).

Međutim, već spomenuti problem oko kašnjenja terapijskog odgovora nakon uvođenja antidepresiva i postizanja normalizacije nivoa monoamina poljuljao je važnost ove hipoteze kao jedine i potaknuo razvoj hipoteze neurotransmitskih receptora. Prema toj hipotezi za depresiju bi bio odgovoran poremećaj broja receptora za monoaminske neurotransmitore, tj. *up-regulacija* receptora. Međutim, uvođenjem antidepresiva povisuje se nivo monoamina u sinaptičkoj pukotini i u skladu s tim

smanjuje se broj receptora (*down-regulacija*). Vrijeme uspostavljanja *down-regulacije* je 3-4 tjedna, a to je i vrijeme početka djelovanja lijeka.

Novija istraživanja upućuju na značenje promjena na molekularnom i staničnom nivou. Ta su istraživanja dovela do novih teorija depresija pri čemu se veliko značenje pridaje regulaciji signalizacije faktora transkripcije i ciljnih gena. Smatra se, da antidepresivi djeluju na intracelularnu signalizaciju, faktore transkripcije i ciljane gene, što je sastavni dio neuroplastične hipoteze depresije (8, 9).

Olie i suradnici (8) u objašnjavanju mehanizma djelovanja antidepresiva navode da opetovana primjena antidepresiva može imati različit učinak u odnosu na jednokratnu primjenu. To dovode u svezu s proteinskom fosforizacijom, koju smatraju ključnim mehanizmom intracelularnog zbivanja kontroliranog protein kinazom i protein fosfatazom. Ti enzimi su mjesto akcije sekundarnog intracelularnoga glasnika. Različite kinaze su lokalizirane sa specifičnim različitim supstratom, pa lijekovi mogu djelovati bilo na lokaciju bilo na nivo aktivnosti. Antidepresivi prema njima imaju svoje specifično djelovanje prema vrsti kinaze i lokaciji (npr. fluoksetin stimulira protein kinazu C u korteksu i hipokampusu). Aktivacija protein kinaze dovodi do ekspresije određenih gena. Indirektno je moguće zaključiti da antidepresivno djelovanje korelira s aktivacijom intracelularnog cAMP preko betanoradrenergičkih receptora. Budući da se zna da je kod depresivnih bolesnika smanjenje neurona i glijne posebno u hipokampusu, to može dijelom biti objašnjenje mehanizma djelovanja antidepresiva (10). Doprinos razumijevanju neuroplastičnog djelovanja antidepresiva proizlazi i iz Malbergovih istraživanja. On je administrirao štakorima antidepresive tijekom 14-28 dana, nakon čega je primijećena hipokampalna neurogeneza s jasnom staničnom proliferacijom.

Najnovije hipoteze o biološkoj osnovi depresije usko su povezane s rezultatima psihoterapije, koja prema novijim spoznajama također može dovesti do promjena volumena određenih moždanih regija. Tako su npr. i psihoterapijom ustanovljene promjene hipokampalnog metabolizma, što je dovelo do zaključka o mogućem sinergističkom djelovanju psihoterapije i farmakoterapije depresivnih bolesnika. Poboljšanje bi moglo biti rezultat aktivacije hipokampalne neuroplastičnosti (11).

Novija istraživanja omogućena razvojem magnetske rezonancije pokazuju da se u osoba s poremećajem raspoloženja dužeg trajanja mogu registrirati sljedeće morfološke promjene (11):

- redukcija volumena sive supstancije medijalnog i orbitalnog prefrontalnog korteksa
- atrofija hipokampusa i ventralnog strijatuma
- dilatacija trećeg ventrikula.

Nove hipoteze etiopatogeneze depresije ne negiraju ranije prihvaćene i provjerene teorije poremećaja monoamina serotonina, noradrenalina, a možda i dopamina i glutamata, ali kompatibilno s tim ističu značenje intracelularnih zbivanja i poremećaja neuroplastičnosti, koji se

evidentiraju smanjenjem volumena hipokampusa, kao i poremećajem povezanosti hipokampusa s korteksom (10, 11). Promjena volumena je izmjerena u fazi izražene depresije, a povećava se u slučaju terapije antidepresivima u korelaciji s postizanjem remisije (10).

Suvremena klinička farmakoterapija i unatoč prikazanim znanstvenim rezultatima ipak za sada učinkovitost antidepresiva tumači monoaminskom teorijom i teorijom poremećaja receptora.

## Klasifikacija antidepresiva

Antidepresivi se obično dijele ovako:

1. Inhibitori monoamino oksidaze (IMAO)
  - klasični neselektivni, ireverzibilni
  - novi selektivni, reverzibilni (npr. moklobemid)
2. Triciklički i tetraciklički klasični (npr. klomipramin, amitriptilin i maprotilin)
3. SIPPS (fluoksamin, fluoksetin, sertralin, paroksetin, citalopram i escitalopram)
4. Dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (npr. venlafaksin)
5. Modulatori serotonina: antagonisti 5HT<sub>2</sub>-receptora i inhibitori ponovne pohrane serotonina (npr. trazodon)
6. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (npr. bupropion)
7. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (npr. reboksetin)
8. Noradrenergični i serotoninski modulatori (npr. mirtazapin)
9. Pojačivači ponovne pohrane serotonina (npr. tianeptin)
10. Ostali (antagonisti 5HT<sub>2</sub>/alfa<sub>2</sub>NA-receptora, agonisti 5HT<sub>1A</sub>-receptora)

Klinička iskustva i brojna istraživanja pokazuju da se u učinkovitosti antidepresiva nismo daleko pomakli (ako smo se uopće pomakli) od vremena IMAO i klasičnih tricikličkih i tetracikličkih antidepresiva (12). Međutim, veliki pomak od klasičnih antidepresiva jesu podnošljivost i sigurnost. Već pojava SIPPS-a (13, 14) učinila je značajan pomak u liječenju depresivnih bolesnika. SIPPS su skupina sličnih, ali ne i jednakih lijekova, vrlo slične globalne učinkovitosti (koja nije veća od učinkovitosti klasičnih antidepresiva) s vrlo dobrim profilom podnošljivosti i sigurnosti (boljim od klasičnih antidepresiva). To svojstvo dobre podnošljivosti i sigurnosti (vidi članak S. Uzun i sur.) uvelike je proširilo mogućnost njihove primjene kod velikog broja bolesnika i omogućilo spuštanje propisivanja antidepresiva i liječenja depresivnih bolesnika na nivo liječnika obiteljske medicine. To je zbog značajnog smanjenja nuspojava omogućilo da se ni nakon postizanja remisije lijek ne mora prekidati i

doza snižavati pa je omogućena dugotrajna terapija radi prevencije recidiva.

## Inhibitori monoaminoooksidaze (IMAO)

Klasični IMAO bili su vrlo učinkoviti antidepresivi, ali zbog brojnih i ozbiljnih (potencijalno smrtonosnih) nuspojava, koje su proizlazile iz njihove neselektivnosti i nereverzibilnosti gotovo su napušteni u liječenju depresija. Učinak njihova lošeg sigurnosnog profila osjeća se kod velikog broja liječnika još i danas. Međutim, danas su na tržištu novi lijekovi iz IMAO skupine, to su tzv. RIMA. U nas je iz te skupine registriran moklobemid (15).

### Moklobemid

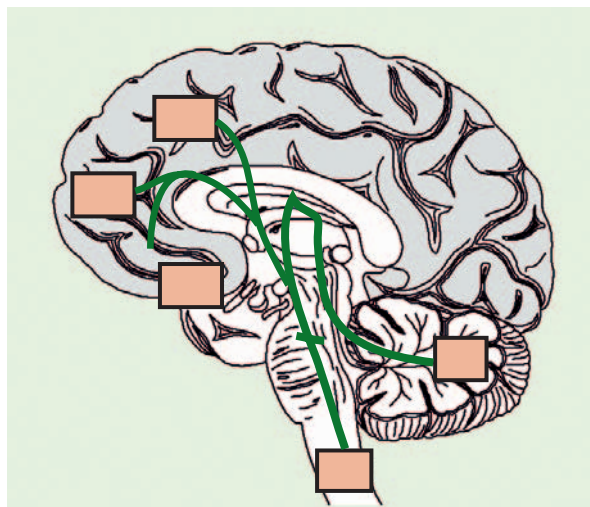
Moklobemid je antidepresiv, koji se pokazao učinkovit osim kod bolesnika s tipičnom depresijom i u bolesnika s atipičnom depresijom i melankolijom.

Ne pokazuje simptome poznate pod nazivom "cheese effect", tj. hipertenzivne krize koja je kod klasičnih IMAO obično nastajala nakon konzumiranja hrane i pića koji sadržavaju tiramin (pojedine vrste sira, banane, vino i dr.). Stoga nisu potrebna stroga dijetalna ograničenja kao kod klasičnih IMAO. Dobrog je sigurnosnog profila. Ne smije se davati istodobno sa SIPP-sima zbog mogućeg izazivanja serotoninergičnog sindroma. Ne preporuča se ni u liječenju shizofrenih bolesnika zbog njegova stimulativnog djelovanja i moguće egzacerbacije psihoze. Ne djeluje sedativno pa se ne očekuje smanjenje sposobnosti za upravljanje motornim vozilima ni strojevima. Nuspojave su rijetke, a među njima preovladavaju poremećaji sna, uzbuđenje, razdražljivost, probavne smetnje, zamagljen vid i osip (16).

Početna doza je 150 mg, može se povisiti do 600 mg kod teških depresivnih stanja, a u liječenju pojedinih anksioznih poremećaja i do 900 mg (npr. kod bolesnika



Slika 1. Glavni serotoninergični putevi u mozgu odgovorni za nastanak depresije

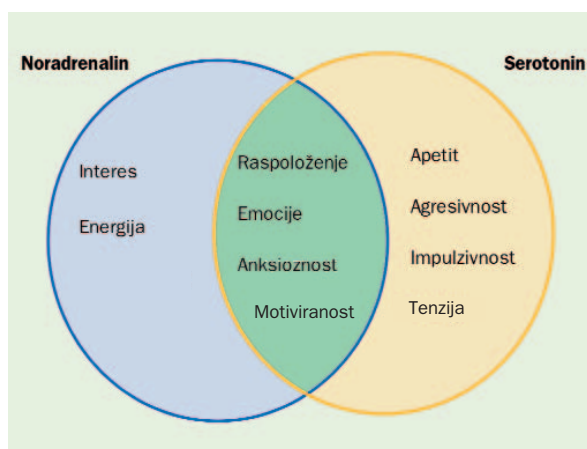


Slika 2. Glavni noradrenergični putevi u mozgu odgovorni za nastanak depresije

s posttraumatskim stresnim poremećajem). Potrebna je početna titracija doze. Preporuča se posljednju dozu ne dati nakon 17 sati zbog mogućeg utjecaja na spavanje. Zbog dobre podnošljivosti i učinkovitosti može ga preporučiti i liječnik primarne zaštite.

## Triciklički i tetraciklički klasični antidepresivi

Radi se o skupini u nas dobro poznatih, učinkovitih antidepresiva s dugom tradicijom. To su neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina. Prije oko dva desetljeća posebno je značenje u patofiziologiji depresije pridavano serotoninu. Noradrenalin i serotonin imaju različite putove i receptore u mozgu (slika 1. i 2) i njihovo je djelovanje različito (12). Međutim, i noradrenalin i serotonin djeluju i u svezi su s ključnim simptomima depresije, prije svega raspoloženja, emocija,



Slika 3. Djelovanje noradrenalina i serotonina na ključne simptome depresije



anksioznosti i motiviranosti. Serotonin utječe i na apetit, agresivnost, impulzivnost i tenziju, a noradrenalin osim na već nabrojene i na interes i energiju. S jedne strane im je zajedničko djelovanje, a ono koje ih razlikuje utječe na tzv. akcesorne simptome depresije. Takav nas fenomenološki (ili target) pristup potiče da ih sagledavamo u cjelini, tj. u zajedničkom djelovanju na depresiju (slika 3).

Ti lijekovi imaju izražen učinak i na druge neurotransmitske receptore u mozgu zbog čega se kod njihove primjene mogu javiti brojne i različite nuspojave (7). Djeluju osim na serotoninergične i noradrenergične i na postsinaptičke histaminske i acetilkolinске i druge receptore, što dovodi do širokog spektra mogućih nuspojava (7).

U nas su sada registrirani sljedeći lijekovi iz te skupine: klomipramin, maprotilin i amitriptilin (15).

Potreban je oprez kod primjene ovih antidepresiva, no budući da se smatra da su učinkovitiji od SIPPS-a (14, 16), potrebno ih je sačuvati kao antidepresive drugog izbora (17). Preporučaju se u liječenju srednje teških i teških depresija.

### Klomipramin

Klomipramin (Anafranil®, PLIVA) je neselektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina, ali i noradrenalina. Vrlo je učinkovit u liječenju depresivnih bolesnika. Iako nema odobrenu službenu indikaciju, klinička iskustva pokazuju da je učinkovit i u liječenju većeg broja anksioznih poremećaja.

Dovodi do niza nuspojava među kojima posebno treba istaknuti kardiotoksičnost, smetnje akomodacije, smetnje mikcije sve do nemogućnosti mokrenja, sniženje konvulzivnog praga, poremećaj svijesti. Česte nuspojave su znojenje i poremećaj apetita. Kod većine bolesnika može izazvati nesanicu, ali ima i slučajeva hipersomnije.

Proizvodi se u obliku dražeja od 25 mg, ali i u formi ampula (25 mg) za intramuskularnu i intravensku aplikaciju. Početna je doza 25 mg, a može se povisiti do 150 mg na dan.

### Maprotilin

Maprotilin (Ladiomil®, PLIVA) je tetraciklički antidepresiv, neselektivni je inhibitor ponovne pohrane noradrenalina. Potentni je antidepresiv, izrazito povoljnog učinka na depresivnost i anksioznost. Indiciran je u liječenju depresija srednje jakog i jakog intenziteta. Ima uz antidepresivno i anksiolitičko te sedativno djelovanje i nije dopuštena primjena kod osoba koje upravljaju motornim vozilom. Ima nepovoljan profil podnošljivosti i sigurnosti. Izaziva brojne nuspojave među kojima su od posebnog značenja kardiotoksične, smetnje akomodacije, promjene krvnog tlaka, suhoća usta, smetena stanja,

pojačano znojenje i alopecija. Ima dug poluživot, pa je početnu dozu od 50 mg na dan potrebno postepeno povisivati (do 2 tjedna). Maksimalna doza je 225 mg, no već doza od 150 mg kod većine bolesnika sa srednje teškom i teškom depresijom dovodi do poboljšanja psihičkog stanja i/ili remisije.

Proizvodi se u tabletama (25 i 50 mg) i u ampulama (25 mg), koje su za iv. primjenu. Moguće ih je u infuziji kombinirati s ampulama klomipramina.

Maprotilin je antidepresiv drugog izbora (17) i spada u domenu liječnika psihijatra.

### Amitriptilin

Amitriptilin je neselektivni inhibitor ponovne pohrane monoamina s deveterostrukim mehanizmom djelovanja. U svezi s tim mogli bismo ga modernom terminologijom nazvati predstavnikom polipragmazije. Triciklički je antidepresiv sa snažnim antidepresivnim i sedativnim učinkom. Osim antidepresivnog ima i anksiolitičko djelovanje. Primarno djeluje na serotonin, ali i noradrenalin. Indiciran je u liječenju srednje teške i teške depresije s tjeskobom.

Ima nepovoljan sigurnosni profil i ozbiljne nuspojave kao što su npr. palpitacije, tahikardija, urinarna retencija, opstipacija, edemi, hipotenzija, smetnje srčanog ritma, ortostatska hipotenzija, zamagljeni vid, suha usta i pospanost.

Početne doze su 75 mg podijeljene u tri doze, maksimalna doza je 200 mg na dan. Proizvodi se kao tableta od 10 i 25 mg i ampula od 10 mg i 25 mg za intramuskularnu primjenu ili polaganu intravensku.

S obzirom na nepovoljan sigurnosni profil i visoku učinkovitost indiciran je kod srednje teške i teške depresije u domeni psihijatra.

### Kombinacija klomipramina i maprotilina

Znanstvenici posljednjih desetljeća ubrzavaju otkrića novih antidepresiva i spoznaja o njihovu mogućem djelovanju, no treba istaknuti da njihova spoznajna evolucija ide mnogo kompliciranijim putem negoli spoznaje i iskustva kliničara. Dok su se znanstvenici-teoretičari prije silno protivili takozvanim "prljavim" lijekovima i inzistirali na strogoj selektivnosti dajući joj apsolutnu prednost, kasnije su se upitali (5): Imaju li antidepresivi s dvojnim djelovanjem prednost (uz naznačen pozitivni odgovor). Kliničari su na osnovi iskustva uvidjeli da je dvojno djelovanje učinkovitije. I što su učinili? Stvorili su shemu kombinacije klomipramina s maprotilinom i u vlastitoj režiji došli do antidepresiva s dvojnim djelovanjem. Ta se shema i danas rabi pod nazivom Kielholzov način liječenja terapijski rezistentnih depresija (18). Klomipramin dakle predstavlja pretežito serotoninergični (i to još neselektivni), a maprotilin noradrenergični učinak. Naravno, uz rizik od nuspojava, ali i veliku vjerojatnost dobrog i brzog antidepresivnog učinka realiziran je učinak lijeka s dualnim djelovanjem. Tu terapijsku shemu zbog

nepovoljnog sigurnosnog profila treba ostaviti u domeni psihijatra, koji će je primijeniti uglavnom kod terapijski rezistentnih bolesnika, i to u bolničkim uvjetima.

## Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

SIPPS su po učinkovitosti slični lijekovi, ali su njihova obilježja glede podnošljivosti i sigurnosti različita i vrlo je važno poznavati te razlike radi optimalne individualne terapije svakog pojedinog bolesnika i njegove kliničke slike.

U Republici Hrvatskoj su registrirani sljedeći SIPPS-i: fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram i escitalopram.

SIPPS-i su potentni, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina koji dovode do povećanja serotonina u sinapsi. Po tome su i dobili ime. Međutim među njima postoje razlike (tablica 1). Razlika u mehanizmu djelovanja je u učinku na noradrenergičnu i dopaminergičnu ponovnu pohranu te djelovanju na kolinergične, histaminergične, GABA i alfa i betaadrenergične receptore. Te su razlike minimalne, ali dovoljne da mijenjaju i razlikuju njihov profil podnošljivosti i vrstu nuspojava. Također su i njihova farmakokinetička svojstva različita i ovdje je razlika čak značajno veća. Tako je npr. poluvrijeme eliminacije za fluoksetin 4-6 dana, a s obzirom na njegov metabolit (norfluoksetin) 4-16 dana, za fluvoksamin 4-16 sati. Ova je razlika vrlo važna kod redovitosti uzimanja lijeka, ali i kod promjene lijekova. Fluoksetin ćemo preporučiti bolesnicima koji su manje skloni redovitom uzimanju lijeka (prekid liječenja od 1 do 2 dana rjeđe će dovesti do relapsa). Za razliku od toga kada je potrebno promijeniti lijek i prijeći na drugi, prednost je kraći poluživot pa u tom slučaju fluvoksamin ima prednost.

Iako im i samo ime kaže da su selektivni, u toj selektivnosti prisutna je određena različitost, čak i na sero-

tonin. Fluvoksamin ima manju aktivnost od ostalih. Još su značajnije razlike u odnosu na dopamin i noradrenalin.

Postoje i razlike u rasponu terapijskih doza (12). Fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram i escitalopram u pravilu se doziraju jedanput na dan, dok fluvoksamin zahtijeva višekratnu dozažu. Što se tiče vremena početka djelovanja Montgomery (19) ističe raniji terapijski učinak escitaloprama, dok drugi autori (20) ne nalaze bitne razlike među njima.

Svi SIPPS-i su učinkoviti u liječenju depresije, međutim smatra se da postoje razlike u učinkovitosti liječenja pojedinih anksioznih poremećaja.

Za SIPPS-e se općenito može reći da imaju dobar profil sigurnosti i podnošljivosti (vidi članak S. Uzun i sur.). Njihov blagi antikolinergički i adrenergički učinak je mnogo povoljniji nego što je slučaj s klasičnim trcikličkim i tetracikličkim antidepresivima. Zbog toga imaju mnogo rjeđe i blaže ortostatske i kardiološke nuspojave, zamućen vid, suha usta i slično.

Najčešće, obično prolazne nuspojave SIPPS-a su: umor, blagi tremor, znojenje, glavobolje, proljev, mučnina, povraćanje i anksioznost.

Fluoksetin može dovesti do anksioznosti i insomnije, paroksetin pak do somnolencije, sertralin do dijareje. Gastrointestinalne tegobe su najčešće kod fluoksetina. Seksualne disfunkcije opisuju se češće kod SIPPS-a nego kod klasičnih antidepresiva. Najčešće se opisuju pad libida, promjene trajanja i intenziteta orgazma te smetnje ejakulacije. Učestalost seksualnih nuspojava različita je kod pojedinih SIPPS-a. Seksualne nuspojave pripisuju se djelovanju serotonina. Kod fluoksetina se opisuju gubitak tjelesne težine.

Prekid doze SIPPS-a obično traži postepeno snižavanje doze. U slučaju naglog prekida može se javiti anksioznost, glavobolja i parestezije.

Tablica 1. Usporedba pojedinih SIPPS-a

SIPPS-i	inhibitorno djelovanje na CYP 2D6	kiralnost	aktivni metaboliti	stimulacijsko djelovanje	sedativno djelovanje	početne doze (mg)	uobičajeni raspon doza (mg)
fluvoksamin	umjereno	-	nema	+	+	50	50-300
fluoksetin	vrlo snažno	racemat	norfluoksetin	+++	-/+	20	20-60
sertralin	umjereno	enantiomer	nema	++	-/+	50	50-200
paroksetin	vrlo snažno	enantiomer	nema	+	+	20	20-50
citalopram	blago	racemat	N-desmetil citalopram	+	+	20	20-60
escitalopram	blago	enantiomer	nema	+	+	10	10-30

## Dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

Iz skupine inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina u nas je registriran samo venlafaksin (Velafax®, PLIVA). Njegovo je djelovanje slično djelovanju klasičnih antidepresiva, ali za razliku od njih ne pokazuje značajnije interakcije s adrenergičnim, muskarinskim ni histaminskim receptorima. Pokazuje djelovanje na dopaminergične receptore.

### Venlafaksin

Venlafaksin je dakle lijek s dualnim djelovanjem i selektivan je za to dualno djelovanje. To rezultira njegovim značajno boljim profilom podnošljivosti u odnosu na klomipramin i na maprotilin, ali i većinu drugih antidepresiva.

S obzirom na to da djeluje na tri transmitsorska sistema u različitom intenzitetu, pokazuje sljedeća klinička svojstva:

- u niskoj dozi je sličnog djelovanja kao SIPPSS-i
- u srednjoj dozi pokazuje uz učinke serotonina i učinke noradrenalina
- u visokoj dozi učincima serotonina i noradrenalina pridodaju se i učinci dopamina.

Venlafaksin spada u lijekove sa snažnim antidepresivnim djelovanjem i po tome je također sličan klasičnim antidepresivima. Pokazuje i snažno anksiolitičko djelovanje, pa je osim u liječenju depresije indiciran i u liječenju anksioznih poremećaja, a posebno kod depresivnih bolesnika s anksioznošću kao komorbiditetom. Početak djelovanja mu je brži od djelovanja SIPPSS-a. Svrstava se u lijekove brzog početka djelovanja, visoke učinkovitosti i dobre podnošljivosti (21).

Strukturno je novi antidepresiv koji kemijski nije srodan postojećim antidepresivima. On je racemat s dva aktivna enantiomera. Glavni mu je metabolit O-demetil venlafaksin. I venlafaksin i O-demetil venlafaksin su snažni inhibitori ponovne pohrane serotonina, slabiji inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i vrlo slabi inhibitori ponovne pohrane dopamina. Ne pokazuju afinitet za alfa1-adrenergičke receptore, muskarinske receptore ni H1-histaminske receptore, što im osigurava dobar sigurnosni profil (21).

Maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za oko 2,4 sata nakon primjene jednokratne doze (25-150 mg). Znatno se metabolizira u jetri. Poluvrijeme eliminacije venlafaksina je oko 5 sati, a njegova aktivnog metabolita za 11 sati. Venlafaksin se veže na bjelančevine plazme 27%, a aktivni metabolit 30%.

Najčešća nuspojava je mučnina koja je ovisna o dozi i ima sklonost spontanom povlačenju. Izazivanje hipertenzije ovisno je o dozi.

U prikazu djelovanja venlafaksina Stahl (5) postavlja

pitanje jesu li antidepresivi s dva mehanizma djelovanja (serotoninergički i noradrenergički) bolji od onih s jednim (SIPPSS). On navodi da su originalni triciklički antidepresivi imali višestruke mehanizme djelovanja i zbog toga su i bili nazivani "dirty drugs". Tomu se pripisuje njihov nepovoljan sigurnosni profil i brojne nuspojave. Zbog toga je u farmakoterapiji bio trend "očistiti" te antidepresive i stvoriti one s manje nuspojava. To je i učinjeno i postignuto preko SIPPSS-a. Međutim, pokazalo se da je tim farmakološkim poboljšanjem postignuta bolja podnošljivost, ali možda na štetu učinkovitosti. Pretpostavlja se da bi možda dva dobro odabrana mehanizma djelovanja mogla imati sinergističko djelovanje (možda na intramolekularnoj razini), a što bi moglo utjecati na poboljšanje učinkovitosti. Teoretski dodatni noradrenergički učinak može dovesti do sinergističkog djelovanja (22) pa bi ukupni rezultat bio veći od zbroja pojedinačnog (1+1=10). Na molekularnoj osnovi taj bi se sinergizam mogao manifestirati na stupnju genske ekspresije. Stimulacija betaadrenergičkih receptora noradrenalinom rezultira u genskoj ekspresiji. Smatra se da noradrenergički i serotoninergički sinergizam mogu proizvesti ekspresiju gena kakva se ne pojavljuje kod njihova zasebnog djelovanja (6).

Indiciran je u liječenju depresivnih bolesnika s umjerenom i jakom depresijom, kod bolesnika s terapijski rezistentnom depresijom na SIPPSS-e, bolesnike s komorbiditetom i kod bolesnika s potrebnom konkomitantnom terapijom.

## Modulatori serotonina: antagonisti 5HT2-receptora i inhibitori ponovne pohrane serotonina

Iz te skupine u nas nema registriranog lijeka. Tipični predstavnik je trazodon.

## Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (adrenergični modulatori)

U tu skupinu lijekova spada bupropion, koji još u nas nije registriran za liječenje depresivnih bolesnika. Osim u liječenju depresije, indiciran je i u odvikavanju od nikotina i drugih sredstava ovisnosti. Indiciran je i u liječenju bipolarnog poremećaja s jasnim indikacijama u pojedinim fazama tog poremećaja, kao i u osoba s poremećajem hranjenja. Rabi se kao antidepresiv drugog izbora.

## Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

U tu skupinu spada reboksetin. Reboksetin je lijek po farmakodinamskim obilježjima sličan maprotilinu, ali se od njega bitno razlikuje po profilu podnošljivosti i sigurnosti.

Izraziti je antidepresiv jakog učinka, djeluje stimulatивно i indiciran je u osoba sa srednje jakom i jakom depresijom, posebno u osoba s predominacijom kočenih simptoma (3).

## Noradrenergični i specifični serotoninški antidepresivi

U tu skupinu spada mirtazapin, koji nije u nas registriran. Mirtazapin je prvi noradrenergični i specifični serotoninški antidepresiv koji povećava centralnu noradrenergičnu neurotransmisiju i djeluje kao medijator na 5HT<sub>1</sub> i blokira 5HT<sub>2</sub> i 5HT<sub>3</sub>-receptore (23). Pokazuje signifikantno bolju učinkovitost od placeba, a podjednaku s tricikličkim antidepresivima. U usporedbi s IPPS pokazao je statistički značajne prednosti u početku djelovanja i u serotoninški nuspojavama, prije svega u odnosu na seksualne disfunkcije (21).

## Pojačivači ponovne pohrane serotonina

U tu skupinu spada tianeptin. Tianeptin ima naizgled paradoksalni učinak stimulacije ponovne pohrane serotonina. Međutim, u pravilu se radi o uspostavljanju serotoninškog ekvilibrija, i to uspostavljanje ravnoteže je i osnova djelovanja tianeptina. Tianeptin je lijek povoljnog profila podnošljivosti i sigurnosti. Indiciran je u liječenju blage i srednje jake depresije, ali i kod anksioznih poremećaja.

Posebno je povoljan za primjenu u bolesnika s anksiozno-depresivnim poremećajem.

U posljednjih nekoliko godina primjenjivan je u kliničkim studijama ispitivanja kliničkog učinka i neuroplastičnosti mjerene volumnim promjenama hipokampusa u kojima se navode rezultati postizanja povećanja volumena hipokampusa nakon dugotrajnije primjene, ali i postizanja promjena LTP i suspektne redukcije apoptoze u korteksu i hipokampusu (8).

Osim antidepresiva u farmakoterapiji depresivnih bolesnika primjenjuju se i drugi lijekovi, kao na primjer anksiolitici, hipnotici, antipsihotici i augmentativna sredstva. Posebno je važno dodati anksiolitike tijekom prvih dana pa i tjedana početka primjene antidepresiva, kada antidepresivi još nisu počeli djelovati. Isto tako je vrlo važno reći bolesniku koliko dugo treba čekati da lijek počne djelovati, kako se bolesnik, očekujući brzo djelovanje ne bi razočarao i prestao vjerovati u lijek.

Od augmentativnih sredstava još se uvijek najčešće rabi litij i psihostabilizatori raspoloženja, no njihovo ordiniranje je u domeni psihijatra.

## Zaključak

Na hrvatskom tržištu nalazi se relativno velik broj anti-depresiva, no budući da ne tvrdimo da je depresija *morbis sui generis* (razvoj farmakogenomike sve više upućuje na etiološku i patogenetsku heterogenost depresije), normalno se javlja potreba za velikim brojem različitih antidepresiva. Različitošću treba biti i farmakodinamska i farmakokinetička. Antidepresivi srednje generacije, prije svega SIPPS-i predstavljaju značajni napredak u liječenju depresivnih bolesnika. To je prije svega zbog njihova povoljnog profila podnošljivosti i sigurnosti, čime su bitno pridonijeli širenju broja osoba kod kojih je farmakoterapiju moguće provoditi, a isto tako omogućili su propisivanje antidepresiva i liječenje bolesnika s blagom i umjerenom depresijom i liječniku primarnog kontakta. Omogućen je time rani početak liječenja s pravodobnim utjecajem na uspostavljanje neuroplastičnosti, a time su mnoge depresije liječene još u fazi dok su blagog intenziteta, čime je broj depresija srednjeg i jakog intenziteta smanjen, jer je prevenirano produblivanje depresije.

Depresivni bolesnik, ovisno o intenzitetu bolesti, liječi se kod liječnika obiteljske medicine (LOM) i/ili psihijatra ambulantno i/ili bolnički.

Blagu depresiju liječi LOM, ambulantno, najčešće jednim od SIPPS-a, a psihijatar i tianeptinom ili RIMA-om. Individualna obilježja bolesnika (dob, spol, bračno stanje) uz kliničku će sliku determinirati koji od tih lijekova treba ordinirati.

U srednje teških depresija, osim navedenih lijekova u obzir dolaze venlafaksin ili klasični antidepresivi.

U teškim depresijama obavezno je liječenje kod psihijatra koji će ili povisivati dozu već ordiniranog antidepresiva ili se odlučiti za lijek s dualnim djelovanjem.

Kod terapijske rezistencije sam će kombinirati dualni učinak (Kielholzova shema).

Liječenje depresivnog bolesnika je znanje i umijeće, a neadekvatna i neracionalna psihofarmakoterapija može biti postupak opasan i za bolesnika i za liječnika. Najbolja metoda, kako bismo pomogli bolesniku, spasili ga patnje i spriječili suicid, ali i zaštitili i sebe i proizvođača jest kontinuirana edukacija radi provođenja racionalne terapije.

Nove spoznaje o biologiji depresije, farmakogenomike i neuroplastičnosti obećavaju uskoro antidepresive s novim mehanizmima djelovanja, koji će biti još učinkoviti i sigurniji, ali i bolje mogućnosti produbljenja spoznaja biologije depresija, što će biti osnova za nove klasifikacije depresivnih i anksioznih poremećaja na principima strukturne validnosti.



*Literatura*

1. FEIGHNER JP, BOYER WF, ur. Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors: Advances in Basic Research and Clinical Practice. 2. izd. Chichester: Wiley; 1996.
2. ČADLOVSKI G. Klinička psihofarmakologija. Pečatnica Sofija - Bogdanci; 2003.
3. MAJ M, SARTORIUS N, ur. Depressive Disorders (WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry, V. 1). Chichester: Wiley; 1999.
4. FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, HENIGSBERG N. Psihofarmaci i suicidalnost. *Medicus* 2002;11:177-82.
5. STAHL SM. Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 2. izd. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2002.
6. JUDAŠ M, KOSTOVIĆ I. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD; 1997.
7. ANDREASEN NC, BLACK DW. Introductory Textbook of Psychiatry. 3. izd. Amer Psychiatric Pr; 2001.
8. OLIÉ JP, COSTA E SILVA JA, MACHER JP. Neuroplasticity. A new approach to the pathophysiology of depression. Science Press Ltd; 2004.
9. Den BOER JA, WESTENBERG HGM, ur. Antidepressants: Selectivity or Multiplicity? Benecke N.I.: Amsterdam; 2001.
10. DUMAN RS. Introduction: Theories of Depression - from Monoamines to Neuroplasticity. U: Olié JP, Costa E Silva JA, Macher JP. Neuroplasticity. A new approach to the pathophysiology of depression. Science Press Ltd; 2004.
11. DREVETS WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depressions: implications in the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:240-9.
12. ŠAGUD M, MIHALJEVIĆ PELEŠ A, JAKOVLJEVIĆ M. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. *Medicus* 2002;11:165-70.
13. BOYER WF, FEIGHNER JP. Efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in acute depression, u SSRIs. U: Feighner JP, Boyer WF, ur. Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors: Advances in Basic Research and Clinical Practice. 2. izd. Chichester: Wiley; 1996, str. 109-22.
14. JAKOVLJEVIĆ M. Depresivni poremećaji. Zagreb: Pro Mente; 2003.
15. BENCARIĆ L. Registar lijekova u Hrvatskoj 47/2004. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2004.
16. FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V. Liječenje rezistentnih depresija kombinacijom antidepresiva. Ladiomil u liječenju depresija. Plitvice; 1984.
17. MIMICA N, IVEZIĆ S, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V. Praktične smjernice u liječenju bolesnika s nepsihotičnom depresijom. U: Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): Depresija. Stručni seminar. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 30. ožujka 2001.
18. KIELHOLZ P. Depressive Zustände. Bern-Stuttgart-Wien: Verlag Hans Huber; 1972.
19. MONTGOMERY SA. Escitalopram and depression. Science press; 2003.
20. SVENSSON S, MANSFIELD PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom* 2004;73:10-6.
21. TROY SM, TURNER MB, UNRUH M, PARKER VD, CHIANG ST. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and ethanol. *J Clin Pharmacol* 1997;37:1073-81.
22. MANDIĆ N, FILAKOVIĆ P. Racionalna farmakoterapija depresija. *Medicus* 2002;11:155-9.
23. BEHNKE K, SOGAARD J, MARTIN S i sur. Mirtazapine orally disintegrating tablet versus sertraline: a prospective onset of action study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:358-64.