

Nuspojave antidepresiva i interakcije s lijekovima iz drugih skupina

Side Effects of Antidepressants and Drug Interactions

Suzana Uzun, Oliver Kozumplik, Ninoslav Mimica, Gordan Makarić, Vera Folnegović-Šmalc

Klinika za opću i forenzičku psihijatriju i kliničku psihofiziologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Psihijatrijska bolnica Vrapče

10090 Zagreb, Bolnička cesta 32

Sažetak *Klinička istraživanja i klinička praksa usmjereni su na pronalaženje efikasnih antidepresiva s profilom nuspojava koji ne bi utjecao na kvalitetu života bolesnika. Bolesnike je potrebno upozoriti na mogućnost razvoja nuspojava kako bi bile što ranije prepoznane i liječene. Tijekom terapije antidepresivima mogu se javiti ekstrapi-ramidne nuspojave (EPS) koje uključuju parkinsonizam, distoniju i akatiziju te tardivnu diskineziju kao najteži oblik EPS-a. Također se tijekom terapije antidepresivima mogu javiti promjene tjelesne težine, razne metaboličke promjene, promjene u elektrokardiogramu i kardiovaskularne nuspojave te seksualne nuspojave. Kod osoba starije životne dobi antidepresive treba rabiti u što nižim dozama te titrirati što sporije uz redovito praćenje.*

Ključne riječi: *nuspojave, antidepresivi, depresivni poremećaj, farmakoterapija*

Summary *Clinical investigations and clinical practice are oriented on finding efficacious antidepressants with side-effect profile that would not influence the patients' quality of life. The patients should be warned of the possibility of side-effects' occurrence in order to recognize and treat these side effects as soon as possible. Extrapyramidal side-effects (EPS) including parkinsonism, dystonia, akathisia and tardive dyskinesia as the most difficult manifestation of EPS, can occur during therapy with antidepressants. Also, weight gain, different metabolic changes, changes in electrocardiogram and cardiovascular changes, as well as sexual side-effects can occur during therapy with antidepressants. In older patients antidepressants should be used in lower doses, titrated as slow as possible and regularly monitored.*

Key words: *side effects, antidepressants, depressive disorder, pharmacotherapy*

Za odabir prikladnog antidepresiva uz njegovu je učinkovitost važan i profil nuspojava koji utječe na primjenu lijeka i suradljivost bolesnika, što potvrđuju i rezultati brojnih istraživanja (1, 2, 3). Upravo stoga je važno na vrijeme prepoznati nuspojave i s tim smo ciljem i napisali ovaj rad u kojem smo dali profil najčešćih nuspojava vezanih uz primjenu pojedinih skupina antidepresiva. Jednako je važno da i bolesnik bude upoznat s mogućnošću razvoja i vrstom nuspojava vezanim uz terapiju antidepresivima, kako bi ih što ranije prepoznao te se u vezi s time obratio svom liječniku. Danas je to posebno važno s obzirom na sve veću ulogu liječnika primarne zdravstvene zaštite u ranom prepoznavanju i liječenju blagih i umjereno izraženih depresivnih poremećaja. Aktualna su istraživanja usmjerena na poboljšanje liječenja depresivnih poremećaja jednostavnom

primjenom doze lijeka sa što manje nepovoljnih efekata, što ima za posljedicu postizanje suradljivosti bolesnika tijekom dugotrajnog uzimanja lijeka. Radi boljeg razumijevanja nastanka nuspojava kod primjene pojedinih antidepresiva na početku ćemo opisati mehanizam djelovanja antidepresiva.

Mehanizam djelovanja antidepresiva

Triciklički i tetraciklički antidepresivi

Imipramin ima umjeren afinitet prema α -1-adrenergikim receptorima i muskarinskim receptorima te blagi afinitet za H1-histaminske receptore. **Dezipramin**

Tablica 1. Receptorski afinitet tricikličkih antidepresiva

Lijek	Receptorski afinitet				
	α -1	α -2	H1	MUSC	D2
Imipramin	++	0	+	++	0
Dezipramin	+	0	0	+	0
Amitriptilin	+++	+/-	++++	++++	0
Nortriptilin	+	0	+	++	0
Klomipramin	++	0	+	++	0
Amoksapin	++	+/-	+/-	0	++
Maprotilin	+	0	++	+	0

α -1= α -1-adrenergički receptor

α -2 = α -2-adrenergički receptor

H1= histaminski-1 receptor

MUSC= muskarinski kolinergički receptor

D2= dopaminski-2 receptor

pokazuje blag afinitet prema α -1-adrenergičkim i muskarinskim receptorima, dok **amitriptilin** ima jak afinitet prema H1-histaminskim i muskarinskim receptorima te umjeren afinitet prema α -1-adrenergičkim receptorima. **Nortriptilin** i **klomipramin** pokazuju umjeren afinitet prema muskarinskim i blag afinitet prema α -1 i histaminskim receptorima. **Amoksapin** pokazuje umjeren afinitet prema α -1-adrenergičkim i dopaminskim D2-receptorima, a **maprotilin** pokazuje umjeren afinitet prema histaminskim H1-receptorima te blag afinitet prema α -1-adrenergičkim i muskarinskim receptorima (tablica 1) (4).

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

Fluoksetin i **paroksetin** uz selektivnu inhibiciju ponovne pohrane serotonina minimalno inhibiraju ponovnu pohranu noradrenalina, a paroksetin minimalno blokira i acetilkolinolinske receptore (5). Oba lijeka blokiraju sintezu dušičnog oksida (NOS) (5). **Sertralin** uz selektivnu inhibiciju ponovne pohrane serotonina, djeluje i u smislu inhibicije ponovne pohrane dopamina. Također, ima učinak na sigma-receptore te inhibira NOS (6). **Fluvoksamin** uz selektivnu inhibiciju ponovne pohrane serotonina djeluje na sigma-receptore. **Citalopram** i **escitalopram** djeluju kao selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (7).

Inhibitori monoaminooksidaze (IMAO)

Dok su raniji IMAO ireverzibilno i nespecifično inhibirali monoaminooksidazu tipa A (MAO-A) i tipa B (MAO-B), u novije vrijeme razvijaju se selektivni IMAO koji selektivno

inhibiraju enzim MAO-A odnosno enzim MAO-B. Učinak IMAO očituje se u smanjenju broja β -adrenergičkih receptora, α -1 i α -2-adrenergičkih receptora i serotoninskih (5-HT1 i 5-HT2) receptora (8).

Ostali antidepresivi

Reboksetin je selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina, a ima slab afinitet za histaminske, kolinergičke, dopaminergičke i α -1-adrenergičke receptore (9). **Venlafaksin** je inhibitor povratnog transporta noradrenalina i serotonina. Ne pokazuje značajnijih interakcija s adrenergičkim, muskarinskim, histaminskim ili serotoninskim receptorima (10). **Trazodon** je inhibitor povratnog transporta 5-HT-a i antagonizma na 5-HT2 (11). **Nefazodon** je serotoninski antagonist/inhibitor ponovne pohrane; najpotentnije djelovanje je blokada 5-HT2 postsinaptičkih receptora, što uzrokuje dvojni mehanizam djelovanja na serotoninski sustav (11). **Mirtazapin** je noradrenergički i specifični serotoninski anti-depresiv koji povećava noradrenergičku i serotoninsku transmisiju blokiranjem središnjih α 2-receptora te također blokira 5-HT2 i 5-HT3-receptore (12). **Bupropion** je inhibitor povratnog transporta noradrenalina s djelomičnom blokadnom aktivnošću na povratni transport dopamina (11).

Nuspojave vezane uz terapiju antidepresivima

Poremećaji pokreta

Ekstrapiramidne nuspojave (EPS) uključuju parkinsonizam, distoniju i akatiziju, a najteži oblik EPS-a je tardivna diskinezija (TD), koja može postati ireverzibilna.

Simptomi parkinsonizma su mišićni tremor, ukočenost (rigidnost po tipu olovne cijevi), rigidnost po tipu zupčanika, otežan hod, pognuto držanje i slinjenje.

Distonički pokreti posljedica su sporih, trajnih mišićnih kontrakcija ili spazama, koji mogu dovesti do nevoljnih pokreta, a može zahvatiti vrat, čeljust, jezik te cijelo tijelo (opistotonus). Zahvaćenost očiju može dovesti do okulogirnih kriza, obilježenih pokretima očiju prema gore i lateralno.

Akatizija je subjektivni osjećaj mišićne nelagode koji može kod bolesnika izazvati agitaciju, neprekidno koračanje, brzo i uzastopno izmjenjivanje sjedenja i ustajanja te osjećaj disforije. Karakteristično je da su simptomi primarno motorički i bolesnik ih ne može kontrolirati svojom voljom.

TD karakteriziraju nevoljni koreiformni, atetotični ili

ritmični pokreti jezika, čeljusti ili ekstremiteta. Većina osoba s TD ima nenormalne orofacijalne pokrete.

Pojava EPS-a uočena je tijekom terapije SIPPS-ima (13). Nuspojava u obliku tremora opisana je u terapiji tianeptinom, sertralinom, paroksetinom, fluvoksaminom i fluoksetinom, dok se tijekom terapije nefazodonom tremor vrlo rijetko javlja (13, 14). Pri terapiji amoksapinom mogu se pojaviti parkinsonizam, akatizija i TD (11). Uz terapiju dezipraminom i proptilinom mogu se javiti psihomotorička agitacija, tremor te mioklonički trzaji (13).

Promjene u elektrokardiogramu i kardiovaskularne nuspojave

Triciklički (TCA) i tetraciklički antidepresivi mogu izazvati tahikardiju, zaravnjenje T-valova, produženje QT-intervalu i depresiju ST-segmenta. Ovi lijekovi produžuju vrijeme provođenja pa je zato njihova uporaba kod bolesnika s već postojećim problemima provođenja kontraindicirana (5).

Promjene tjelesne težine i metaboličke promjene

Tijekom liječenja tricikličkim i tetracikličkim lijekovima zabilježen je porast tjelesne težine, dok se tijekom terapije fluoksetinom može pojaviti gubitak na tjelesnoj težini (4).

Seksualne nuspojave

Seksualne disfunkcije nastale tijekom terapije SIPPS-ima nalazimo u 30% do 50% bolesnika (15, 16, 17).

Dokazano je da fluvoksamin dovodi do povišenja koncentracije serumskog prolaktina, a slučajevi galaktoreje zabilježeni su tijekom terapije klomipraminom, amoksapinom i fluoksetinom (18, 19). Podaci pokazuju akutno i prolazno povišenje koncentracije prolaktina u plazmi tijekom liječenja moklobemidom (20).

SIPPS-i u terapiji depresivnih bolesnika mogu izazvati poremećaj orgazma u oba spola (21). Kliničke su studije pokazale da je anorgazmija ili odgođeni orgazam prisutan pri terapiji fluoksetinom, potom paroksetinom i sertralinom u najmanjoj mjeri (21). U kliničkoj studiji paroksetina zamijećen je poremećaj ejakulatorne funkcije, ali postoje radovi koji opisuju učinak paroksetina u tretmanu prijevremene ejakulacije (22). Kliničke studije pokazuju da terapija SIPPS-ima može biti povezana i sa smanjenjem i s povećanjem seksualne želje, kao i s pojavom impotencije (23). Klinička istraživanja pokazala su da se seksualne disfunkcije u obliku poremećaja orgazma, ejakulacije i erektilne funkcije češće javljaju u terapiji venlafaksinom i klomipraminom u usporedbi s

nefazodonom, mirtazapinom, bupropionom i moklobemidom (24-26). U terapiji sertralinom može se javiti poremećaj u obliku odgođene ejakulacije (25).

Prijapizam je zabilježen pri terapiji citalopramom, nefazodonom, trazodonom i imipraminom (27, 28).

TCA uzrokuju poremećaj erektilne i ejakulatorne funkcije, a rezultati kliničkih istraživanja nisu pokazali značajne razlike među pojedinim TCA (29). Liječenje klomipraminom može dovesti do smanjenja libida i impotencije, a također je uočen utjecaj na orgazam i ejakulatornu funkciju. Kod terapije imipraminom uočeno je smanjenje libida.

IMAO mogu dovesti do impotencije i poremećaja ejakulacije. Reboksetin u dozama višim od 8 mg na dan može dovesti do impotencije (29).

Ostale nuspojave

Pri terapiji **fluoksetinom** mogu se pojaviti tjeskoba, uznemirenost, nesanica, umor, pospanost, gastrointestinalni (GI) simptomi, znojenje, glavobolja, vrtoglavica, kožni osip i svrbež. Uz primjenu **fluvoksamina** najčešće se javljaju mučnina, katkad praćena povraćanjem, zatim pospanost, opstipacija, suha usta, glavobolja, vrtoglavica, palpitacije, tahikardija, dijareja, nemir, anksioznost, nesanica, znojenje i pospanost. Nuspojave u obliku mučnine, suhih usta, glavobolje, vrtoglavice, osipa, akutnoga glaukoma, pospanosti, nesanice, opstipacije, dijareje, retencije urina opisane su u terapiji paroksetinom. Tijekom terapije **sertralinom** može se javiti nesanica te nuspojave sa strane GI trakta u obliku dijareje i mučnine, pospanost, suha usta te pojačano znojenje. Najčešće nuspojave vezane uz terapiju **trazodonom** jesu sedacija, ortostatska hipotenzija, suha usta, vrtoglavica, glavobolja i mučnina. Uz terapiju **nefazodonom** javljaju se suha usta, vrtoglavica, mučnine, pospanost, opstipacija te posturalna hipotenzija.

Sedacija je najčešća nuspojava **tricikličkih i tetracikličkih** antidepresiva. Amitriptilin, trimipramin i doksepin imaju najjači sedirajući učinak, a slijede ih imipramin, amoksepin, nortriptilin i maprotilin (4, 7, 11). Antikolinergični učinci u obliku suhih usta, opstipacije, zamagljenog vida i retencije urina javljaju se najviše tijekom terapije amitriptilnom, imipraminom te klomipraminom.

Najčešći autonomni učinak tricikličkih i tetracikličkih antidepresiva jesu ortostatska hipotenzija, vrtoglavica, znojenje, palpitacije i povišen krvni tlak. Maprotilin može izazvati grčeve kada se doza povisi prebrzo ili se tijekom dužeg vremena uzima visoka doza. Klomipramin može sniziti prag za grčeve.

Retencija urina opisana je u muških pacijenata tijekom tretmana **reboksetinom**. Nadalje, tijekom primjene reboksetina opisane su suhoća usta, konstipacija, nesanica, pojačano znojenje, tahikardija, vrtoglavica te otežano mokrenje (7, 8).

Tijekom terapije **moklobemidom** javljaju se nesanica, agitiranost, vrtoglavica, glavobolja, parestezije, suha usta, zamagljen vid, probavne smetnje i kožne promjene. Tijekom terapije **tianeptinom** mogu se uz GI simptome javiti nesanica, pospanost, umor, palpitacije, glavobolja i vrtoglavica, teškoće disanja i bol u mišićima ili zglobovima (8).

Ako se istodobno daju SIPPS i IMAO, može se razviti **serotoninski sindrom** (30, 31). Navedeni sindrom uključuje GI simptome te neurološke, kardiovaskularne, psihijatrijske i ostale nuspojave. GI simptomi uključuju abdominalne kolike, nadutost i dijareju. Neurološki simptomi odnose se na mioklonuse, uznemirenost, dizartriju, poremećaj koordinacije i glavobolju. Kardiovaskularni simptomi uključuju tahikardiju, hipotenziju ili hipertenziju, a može doći i do kardiovaskularnog kolapsa i smrti bolesnika. U psihičkom statusu može doći do poremećaja raspoloženja u obliku hipomanog ili disforičnog raspoloženja, bijega ideja, poremećaja govora, konfuzije i dezorijentacije. U kliničkoj slici navedenog sindroma mogu se javiti poremećaj regulacije tjelesne temperature i hiperrefleksija (4, 31) (tablica 2).

Tablica 2. Nuspojave antidepresiva

Nuspojava antidepresiva	Antidepresivi koji je najčešće uzrokuju
Suha usta	TCA, reboksetin
Konstipacija	TCA, reboksetin
Inkontinencija urina	TCA, reboksetin
Smetnje vida	TCA, reboksetin
Delirantna stanja	TCA
Sedacija	TCA, trazodon, nefazodon, mirtazapin
Povećanje tjelesne težine	TCA, mirtazapin, IMAO
Mučnina, povraćanje	SIPPS, bupropion, venlafaksin
Nesanica	SIPPS, bupropion, reboksetin
Agitacija	SIPPS, venlafaksin
Mioklonusi	TCA, IMAO
EPS, tardivna diskinezija	amoksapin, SIPPS
Konvulzije	bupropion, amoksapin
Glavobolja	SIPPS, bupropion
Eretilna disfunkcija	SIPPS, venlafaksin, TCA
Poremećaj orgazma	SIPPS, venlafaksin, IMAO, TCA
Prijapizam	trazodon
Serotoninski sindrom	IMAO u kombinaciji sa SIPPS, venlafaksinom i dr. serotoninergičkim lijekovima
Agranulocitoza	mirtazapin

Nuspojave antidepresiva u starijoj populaciji

Budući da se kod starijih osoba lijekovi metaboliziraju sporije, potrebno je primijeniti niže doze antidepresiva. Liječenje starijih bolesnika trebalo bi započinjati niskim dozama, obično s pola uobičajene doze, te povećavati polaganije nego kod mladih dobni skupina dok se ne postigne terapijski odgovor ili do pojave nuspojava koje onemogućuju primjenu lijeka u terapijskoj dozi (32, 33).

U starijoj dobi zbog fizioloških promjena i postojanja ostalih somatskih stanja nastaju promjene farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava lijeka, tj. promjene metabolizma lijeka, apsorpcije, distribucije i eliminacije. U starijoj dobi povećava se masno tkivo, dok se smanjuje relativna količina vode i mišićna masa. S obzirom na to da se većina psihofarmaka distribuira u masnom tkivu, s dobi raste volumen distribucije, što rezultira produljenim poluživotom i akumulacijom lijeka. Metabolizam lijekova promijenjen je zbog redukcije jetrenog parenhima i cirkulacije. Smanjeni renalni klirens utječe na eliminaciju metabolita pojedinih psihofarmaka te može doći do nakupljanja lijeka u organizmu. S obzirom na to da se s dobi smanjuje koncentracija plazminih proteina, nastaje povišenje koncentracije lijeka u plazmi, što može dovesti do toksičnosti lijeka. Isto tako kod uzimanja više lijekova koji se međusobno potiskuju s proteina plazme mogu nastati neželjene reakcije već u uobičajenim dozama (4). Tijekom starenja nastaju značajne promjene u produkciji, metabolizmu i iskoristivosti neurotransmitera. Smanjena razina dopamina i acetilkolina uzrokuje veću osjetljivost na nuspojave (EPS, antikolinergičke nuspojave).

Kod starijih bolesnika tijekom terapije antidepresivima mogu se javiti ozbiljniji slučajevi ortostatske hipotenzije i sedacije (32). TCA bi se trebali upotrebljavati s oprezom zbog kardijalnih nuspojava. IMAO bi trebalo izbjegavati zbog njihova potencijala izazivanja ortostatske hipotenzije i zato što ograničenja u prehrani potrebna za njihovu sigurnu primjenu za neke bolesnike mogu biti preteška za provođenje. SIPPS i moklobemid bolje se podnose u starijih bolesnika i imaju manje kardijalnih nuspojava. Parkinsonizam, konfuzna stanja, halucinacije, euforija, hiponatremija, bradikardija i hipotenzija češće su opisane u starijih osoba tijekom tretmana SIPPS-ima. Amoksapin bi trebalo izbjegavati zbog njegova potencijala izazivanja EPS-a u populacije koja je rizična za ovu pojavu. Isto vrijedi za tricikličke lijekove s većim stupnjem antikolinergičke aktivnosti.

Interakcije antidepresiva s lijekovima iz drugih skupina

Antidepresivi kompetitivno inhibiraju i metaboliziraju se putem nekoliko enzima citokroma P450: CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 3A4 i dr.

Lijek	Interaktivni učinak
FLUVOKSAMIN	
propranolol	povišenje koncentracije propranolola
varfarin	povišenje koncentracije varfarina za 60% produženje protrombinskog vremena
teofilin	povišenje koncentracije teofilina
karbamazepin	dvojbene rezultati s obzirom na utjecaj na koncentraciju lijeka
amitriptilin	povišenje serumske koncentracije lijeka
atenolol	sniženje kliničkog efekta atenolola
bromazepam	povišenje koncentracije bromazepama
imipramin	povišenje koncentracije imipramina
dezipramin	povišenje koncentracije dezipramina kada se fluvoksamin daje pacijentima sa stabilnom serumskom koncentracijom dezipramina
FLUOKSETIN	
imipramin dezipramin nortriptilin haloperidol perfenazin diazepam alprazolam karbamazepin	povišenje koncentracije ovih lijekova
pimozid	bradikardija, delirantna stanja vjerojatno zbog povišenja koncentracije pimozida
valproična kiselina	povišenje koncentracije valproične kiseline
klozapin	povišenje koncentracije klozapina
PAROKSETIN	
cimetidin	povišenje koncentracije paroksetina za 50%
fenobarbital	sniženje koncentracije paroksetina za 25%
fenitoin karbamazepin	moгуće sniženje koncentracije paroksetina
molindon	ekstrapiramidni simptomi
lijekovi koji se metaboliziraju preko CYP2D6 (uključujući tricikličke antidepresive)	povišenje serumske koncentracije lijekova iz ove skupine
SERTRALIN	
tolbutamid	sniženje koncentracije tolbutamida
varfarin	produženje protrombinskog vremena
lijekovi koji se metaboliziraju preko CYP2D6 (uključujući tricikličke antidepresive)	povišenje serumske koncentracije lijekova iz ove skupine

Tablica 3.
Interakcije inhibitora
ponovne pohrane serotonina s
lijekovima iz drugih
skupina (7)

Tablica 4. Interakcije inhibitora monoaminoooksidaze s lijekovima iz drugih skupina

Lijek	Interaktivni učinak
meperidin	Fatalna reakcija
L-Dopa metildopa dopamin buspiron gvanetidin ciklički antidepresivi karbamazepin epinefrin norepinefrin metoksamin	Povišenje krvnog tlaka
kokain amfetamini tiramin metilfenidat fenetil amin efedrin fenilpropanolamin	Teške hipertenzivne reakcije
fluoksetin triptofan	"Serotoninski sindrom" (ataksija, nistagmus, smetenost, hipertermija i tremor)
kofein teofilin aminofilin	Blago povišenje krvnog tlaka
antikoagulant	Produženje protrombinskog vremena
diuretici propranolol prazosin blokatori Ca ⁺⁺ kanala	Pojačani hipotenzivni učinak

O utjecaju pojedinih SIPPS-a na citokrom P450 (vidi članak M. Jakovljević) treba misliti kada govorimo o interakcijama antidepresiva s lijekovima iz drugih skupina jer tijekom terapije psihofarmacima bolesnik u terapiji uzima i neke druge lijekove (tablica 3 i 4).

In vitro podaci pokazuju da je citalopram (Starcitin®, PLIVA), slab inhibitor CYP 1A2, 2D6 i 2C19, a ne inhibira CYP3A4 (34) te je stoga najsigurniji što se interakcija tiče u usporedbi s drugim SIPPS-ima (35).

Zaključak

Razvoj antidepresiva unaprijedio je liječenje bolesnika s depresivnim poremećajem. Suvremena klinička istraživanja i praksa pored usmjerenosti na pronalaženje antidepresiva s dobrim terapijskim učinkom jednaku važnost poklanjaju i profilu nuspojava. Poznavanje nuspojava važno je za liječnike, kao i za bolesnike koje treba upozoriti na mogućnost razvoja nuspojava kako bi bile što ranije prepoznane i liječene te ne bi imale značajnijeg utjecaja na kvalitetu liječenja i života bolesnika. U članku se daje pregled nuspojava koje se mogu javiti tijekom terapije antidepresivima, a navedena saznanja bitna su za racionalnu primjenu, ali i za donošenje odluke o racionalnoj promjeni ili modifikaciji farmakoterapije koja je indicirana u slučaju pojave nuspojava. Na odluku o promjeni ili modifikaciji farmakoterapije uz prisutnost nuspojava utječe i terapijski odgovor na psihofarmake ako su primijenjeni u odgovarajućoj dozi dovoljno dugo vremena. Ako je dostupna bolja terapijska mogućnost, odnosno vjerojatnost da će se zamjenom ili uvođenjem novog antidepresiva poboljšati kvaliteta života i funkcioniranja bolesnika, odluka o modifikaciji farmakoterapije je opravdana. Antidepresive u starijih bolesnika treba rabiti u što nižim dozama te titrirati što sporije uz redovito praćenje. Lijekove s visokim stupnjem antikolinergične aktivnosti trebalo bi rabiti s oprezom.

Poznavanje nuspojava i njihovo što ranije prepoznavanje važno je danas i zbog toga što rezultati na području farmakoekonomike govore u prilog tomu da se cijena liječenja izražava ne samo cijenom lijeka nego i nuspojavama koje "plaća" bolesnik, odnosno posljedicama prekida liječenja zbog nuspojava. S toga pri propisivanju antidepresiva, kao i ostalih psihofarmaka najveću brigu treba voditi o interesu bolesnika.

Literatura

1. CHARNEY DS, HENINGER GR, STERNBERG DE, LANDIS H. Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs: evidence for noradrenergic hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1982;141:377-86.
2. DEMYTTENAERE K, HUYGENS R, Van BUGGENHOUT R. Tamsulosin as an effective treatment for reboxetine-associated urinary hesitancy. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:353-5.
3. EDWARDS JG, ANDERSON I. Systematic review and guide to selection of SSRIs. *Drugs* 1999;57:507-33.
4. KAPLAN HI, SADOCK BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI/30th Anniversary*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.
5. MIR S, TAYLOR D. The adverse effects of antidepressants (review). *Curr Opin Psychiatry* 1997;10:88-94.
6. PERETTI S, JUDGE R, HINDMARCH I. Safety and tolerability considerations: tricyclic antidepressants vs. selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;403:17-25.
7. SCHATZBERG AF, NEMEROFF CB, ur. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*. 2. ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998.
8. STAHL SM. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application*. 2. ed. New York: Cambridge University Press; 2000.
9. MONTGOMERY SA. Chairman's overview. The place of reboxetine in antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 14):26-9.
10. BALDWIN DS. Venlafaxine. *Prescriber Journal* 1999;39:242-7.
11. JANICAK PG, PRESKORN SH, DAVIS JM, AYD FJ Jr. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*. 3. ed. Lippincott Williams and Wilkins: Chicago; 2001.
12. De BOER T. The pharmacological profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 4):19-25.
13. DENT LA, BROWN WC, MURNEY JD. Citalopram-induced priapism. *Pharmacotherapy* 2002;22:538-41.
14. Di ROCCO A, BRANNAN T, PRIKHOJAN A, YAHR MD. Sertraline induced parkinsonism. A case report and an *in-vivo* study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. *J Neural Transm* 1998;105:247-51.
15. ANGULO J, PEIRO C, SANCHEZ-FERRER CF i sur. Differential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue. *Br J Pharmacol* 2001;134:1190-4.
16. GREIL W, HORVATH A, SASSIM N, ERAZO N, GROHMANN R. Disinhibition of libido: an adverse effect of SSRI? *J Affect Disord* 2001;62:225-8.
17. KENNEDY SH, EISFELD BS, DICKENS SE, BACCHIOCHI JR, BAGBY RM. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000;61:276-81.
18. FOWLIE S, BURTON J. Hyperprolactinaemia and non-puerperal lactation associated with clomipramine. *Scott Med J* 1987;32:52.
19. GADD EM, NORRIS CM, BEELEY L. Antidepressants and galactorrhoea. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:361-3.
20. JURUENA MF, PIRES ML, CALIL HM. Moclobemide effects on prolactin plasma levels in healthy individuals: the hormonal increase induced by a single dose is maintained during a 4-week period of drug intake. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:317-21.
21. SHEN WW, HSU JH. Female sexual side effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a descriptive clinical study of 33 patients. *Int J Psychiatry Med* 1995;25:239-48.
22. LUDOVICO GM, CORVASCE A, PAGLIARULO G, CIRILLO-MARUCCO E, MARANO A, PAGLIARULO A. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation. *Br J Urol* 1996;77:881-2.
23. KELTNER NL, McAFEE KM, TAYLOR CL. Mechanisms and treatments of SSRI-induced sexual dysfunction. *Perspect Psychiatr Care* 2002;38:111-6.
24. BEAUMONT G. Sexual side-effects of clomipramine (Anafranil). *J Int Med Res* 1977;5(Suppl 1):37-44.
25. MIMICA N, UZUN S, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, MARKAN-ŠOŠIĆ V, LJUBIN T. Setraline: a novel antidepressant with broad treatment spectrum. *Periodicum Biologorum* 2001;103:301-8.
26. MONTGOMERY SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10(Suppl 4):37-45.
27. BERK M, ACTON M. Citalopram-associated clitoral priapism: a case series. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:121-2.
28. BRODIE-MEIJER CC, DIEMONT WL, BUIJS PJ. Nefazodone-induced clitoral priapism. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:257-8.
29. MONTEJO AL, LLORCA G, IZQUIERDO JA, RICO-VILLADEMOROS F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 3):10-21.
30. APELLAND T, GEDDE-DAHL T, DIETRICHSON T. Serotonin syndrome with fatal outcome caused by selective serotonin reuptake inhibitors. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999;119:647-50.
31. LHEUREUX P, PENALOZA A, De COTTENIER V, ULLMANN U, GRIS M. Serotonin syndrome. *Rev Med Brux* 2002;23:422-8.
32. FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, UZUN V, KOZUMPLIK O i sur. Farmakoterapija Alzheimerove bolesti. *Medicus* 2002;11:217-22.
33. FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, UZUN S, KOZUMPLIK O, MAKARIĆ G, MIMICA N. *Pharmacotherapy of Alzheimer Dementia-Abstract book*. AEP Spring Symposium. Rome; 24-26 April 2003, str. 66.
34. BEZCHLIBNYK-BUTLER K, ALEKSIC I, KENNEDY SH. Citalopram - a review of pharmacological and clinical effect. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:241-54.
35. ŠAGUD M, MIHALJEVIĆ-PELEŠ, JAKOVljević M. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. *Medicus* 2002;11:165-70.