

Farmakoterapija depresivnih motenj

Drug Treatment Options in Depression

Cvetka Bačar, Silvo Koder

Povzetek: Čeprav se antidepresivi v klinični praksi uporabljajo že skoraj 50 let, ne vemo vsega o njihovem delovanju. Z njimi zdravimo vse tri faze depresivnih motenj. Cilj farmakoterapije v akutni fazi je ublažiti ali popolnoma odpraviti bolezenske znake, pri nadaljevalnem zdravljenju preprečiti relaps in doseči okrevanje, pri vzdrževalnem zdravljenju pa preprečiti ponoven izbruh bolezni. Da bi bilo zdravljenje depresivnih motenj učinkovito in sprejemljivo za bolnika, je potrebno čimprejše diagnosticiranje in zdravljenje bolezni, dobro poznavanje prednosti, omejitev in mehanizmov delovanja antidepresivov ter upoštevati individualni pristop pri zdravljenju.

Ključne besede: *depresivne motnje, antidepresivi, faze zdravljenja*

Abstract: Although antidepressants have been available for about 50 years we still have lots of gaps in our knowledge about their therapeutic mechanisms. They should be used for any of the three phases of treatment of depressive disorders. The goal of acute treatment is to eliminate or alleviate the symptoms of an active episode. The goal of maintenance treatment is to prevent a relaps after the alleviation of symptoms. The goal of prophylactic treatment is to prevent the future reoccurrence of new depressive episodes. If we want drug treatment to be efficient and acceptable to patient, we need to diagnose and to treat depressive disorders as soon as possible. We should be aware of advantages, limitations and therapeutic mechanisms of antidepressants and use individualized antidepressant medication.

Keywords: *depressive disorders, antidepressants, phases of treatment*

1 Uvod

Depresivne motnje letno prizadenejo 3% populacije. 25% bolnikov nikoli ne poišče zdravniške pomoči, pri 50% od tistih, ki jo poiščejo, pa, na žalost, bolezen ni prepoznana. Tako ostajajo depresivne motnje še vedno slabo prepoznavne (predvsem pri moških in pri mlajših od 30 let) in posledično neustrezno zdravljene (1).

Kljub temu, da depresivne motnje predstavljajo enega največjih zdravstvenih in finančnih problemov sodobne družbe in medicine, so med najbolj podcenjenimi boleznimi. Glavnino stroškov predstavljajo posredni stroški (77%), kot so npr. odsotnost z dela, samomor, poskusi samomora itn. (2, 3). Le 3% vseh stroškov pri depresivnih motnjah pa gre na račun zdravljenja z antidepresivi in drugimi zdravili.

Depresivne motnje zdravimo z antidepresivi, ker je zdravljenje z njimi najučinkovitejše, ker ne povzročajo zasvojenosti, pri dolgotrajnem jemanju pa se njihova učinkovitost navadno ne zmanjšuje. Antidepresivi omogočajo uporabo terapevtskih metod, ki so prav tako pomembne pri zdravljenju (npr. vedenjsko-kognitivna terapija, skupinske terapije).

Antidepresivi se v klinični praksi uporabljajo skoraj 50 let. Prvi antidepresivi so bili odkriti naključno. Leta 1957 so pri razvoju novih antipsihotikov ugotovili antidepresivno delovanje **imipramina**, prvega heterocikličnega antidepresiva (HCA). Iz iste skupine je bil dve leti

kasneje sintetiziran **amitriptilin**. Istega leta kot imipramin so v ZDA, ko so razvijali nov tuberkulostatik, sintetizirali **iproniazid**, ki je prvi sintetiziran inhibitor monoaminoxidaze (MAO) (4).

Razvoj selektivnejših antidepresivov se je začel na podlagi spoznanj o delovanju prvih antidepresivov. Ugotovili so, da antidepresivi iz skupine HCA dosegajo antidepresivni učinek tako, da zvišajo aktivnost serotonina in noradrenalina. Leta 1987 je **fluoksetin**, prvi selektivni zaviralec privzema serotonina v presinaptične nevrone, spremenil pogled na zdravljenje depresivnih motenj.

Monoaminska teorija razlaga vlogo monoaminov tj. serotonina, noradrenalina in dopamina pri nastanku depresivnih motenj. Do depresivnih motenj naj bi prišlo zaradi znižane koncentracije monoaminov v sinaptični špranji. Znižana koncentracija monoaminov v sinaptični špranji vodi do hipersenzitivnosti tj. do povečanega števila receptorjev (up-regulacija). Ker z monoaminsko teorijo niso pojasnili, zakaj večina peroralno apliciranih antidepresivov učinkuje šele po 3-4 tednih, čeprav se nivo monoaminov v sinaptični špranji normalizira že v 2-3 dneh, so razvili teorijo neurotransmiterskih receptorjev. Po tej teoriji naj bi bilo za razvoj depresivnih motenj odgovorno povečano število neurotransmiterskih receptorjev. Antidepresivi povečajo koncentracijo monoaminov v sinaptični špranji, posledično pa se zmanjša število receptorjev (down-

regulacija). Čas, da se število receptorjev normalizira je 3-4 tedne, kar je tudi čas, ki je potreben, da začnejo antidepresivi učinkovati (5). Novejša neuroplastična teorija temelji na predpostavki, da antidepresivi delujejo na intracelularno signalizacijo, faktorje transkripcije in ciljne gene (5). Tako so z magnetno resonanco zasledili določene morfološke spremembe, kot so zmanjšan volumen hipokampus in motnje povezanosti med hipokampusom in korteksom (5). Neuroplastična teorija ne izključuje monoaminske teorije niti teorije neurotransmiterskih receptorjev.

Antidepresivi, ki jih uporabljamo danes, učinkujejo tako, da:

- (I) inhibirajo encim monoaminooksidazo,
- (II) inhibirajo nevronske črpalke za posamezne neurotransmiterje,
- (III) vplivajo agonistično ali antagonistično na nevrosreceptorje,
- (IV) inhibirajo neurotransmiterske črpalke in delujejo agonistično ali antagonistično na nevrosreceptorje.

2 Potek zdravljenja depresivnih motenj

Daljš kot traja depresivna motnja, večja je verjetnost razvoja rezistentne oblike bolezni, dolgotrajnejšega zdravljenja in pojava zapletov (samomorilnost, somatski simptomi). Pomembno je torej, da se bolezen čimprej diagnosticira in ustrezno zdravi.

Zdravljenje z antidepresivi ima tri cilje:

- (I) odprava vseh simptomov depresije,
- (II) vrnitev na predbolezenski nivo funkcioniranja,
- (III) preprečitev ponovitve bolezni.

Bolniku moramo predstaviti potek zdravljenja z antidepresivi, pomen rednega jemanja zdravil in uporabo drugih metod zdravljenja. Seznanjen mora biti s postopnostjo izboljšanja bolezni ter z nadaljevalno in vzdrževalno terapijo (6).

Zdravljenje depresivnih motenj je dolgotrajno, pogosto doživljenjsko. Trajati mora toliko časa, da dosežemo popolno remisijo oz. da bolnik doseže predbolezensko raven funkcioniranja.

Pri izbiri antidepresiva je potrebno upoštevati:

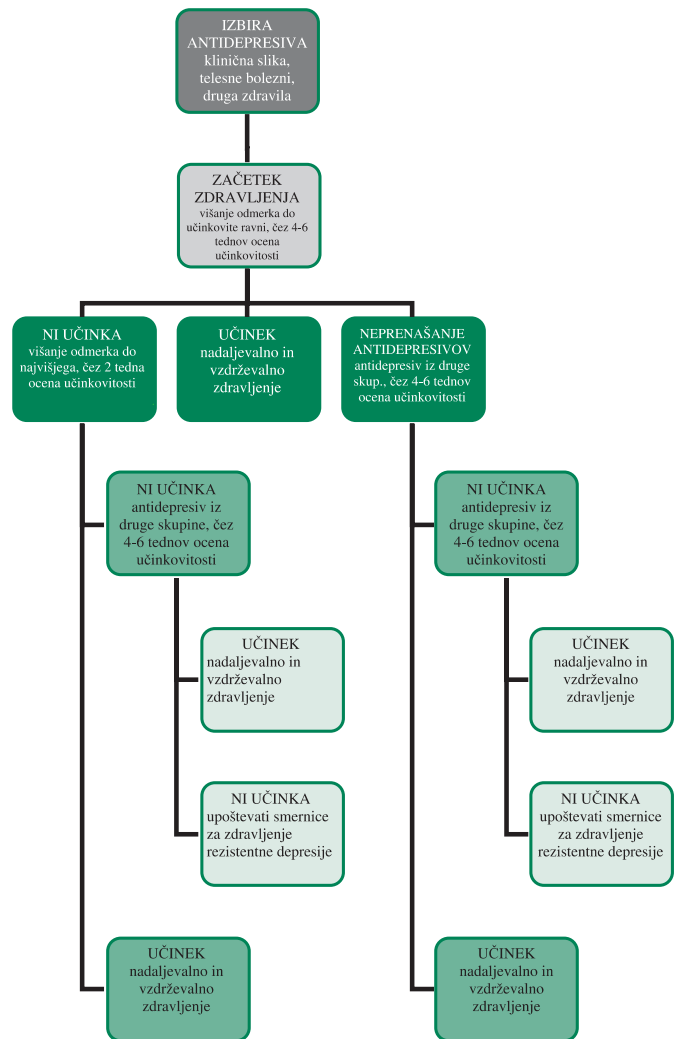
- (I) klinično sliko depresivne motnje,
- (II) uspešnost zdravljenja z določenim antidepresivom v preteklosti,
- (III) druge telesne bolezni,
- (IV) druga zdravila,
- (V) neželene učinke,
- (VI) (ne)sodelovanje bolnika pri zdravljenju.

Prvi izbruh bolezni zdravimo z antidepresivi 9 mesecev, v primeru **dveh ali več epizod** pa od 15 mesecev do 5 let. V primeru hude kronične depresije in v primeru pridružene distimije je včasih potrebno zdravljenje celo življenje.

V primeru, ko se depresivne motnje ponovijo tretjič ali večkrat, obstaja kar 80-90% verjetnost nadaljnjih ponovitev kljub zdravljenju (7).

Časovni potek zdravljenja depresivnih motenj z antidepresivi razdelimo v tri faze zdravljenja:

- (I) **akutna faza,**
- (II) **nadaljevalna faza,**
- (III) **vzdrževalna faza.**



Slika 1: Potek zdravljenja depresivnih motenj z antidepresivi

Akutna faza zdravljenja depresivnih motenj traja od trenutka, ko pričnemo zdravljenje z antidepresivi, do taktat, ko dosežemo remisijo (popolni umik depresivne simptomatike, predbolezenska raven funkcioniranja). V tej fazi pričakujemo odgovor (izboljšanje bolezni za 50% ali več) na antidepresivno terapijo. Odgovor na antidepresivno terapijo naj bi nastopil po 2 tednih ali več. Akutna faza običajno traja 6 do 12 tednov.

Nadaljevalna faza zdravljenja je obdobje zdravljenja, ki traja 4 do 9 mesecev. Če ostane v tem času bolnik v remisiji, pravimo, da je okreval. Če pride do ponovitve bolezni v času remisije, govorimo o relapsu.

Ko bolnik okreva, nastopi vzdrževalna faza zdravljenja. Ta faza traja 12 mesecev in več. Primerno dolgo vzdrževalno zdravljenje z antidepresivi zmanjša verjetnost ponovitve bolezni za 70% (8).

Najpogostejši vzroki neučinkovitega zdravljenja z antidepresivi so:

- (I) neustrezen odmerek,
- (II) prekratek čas jemanja,

- (III) organske bolezni,
- (IV) komorbidnost,
- (V) neprepoznana psihoza (9).

Pozorni pa moramo biti tudi na morebitno nesodelovanje bolnika, kjer je lahko vzrok neučinkovitega zdravljenja neredno ali pa sploh nikakršno jemanje zdravil.

3 Vloga nevrottransmitterjev: serotonina, noradrenalina in dopamina pri nastanku depresivnih motenj

Danes lahko z gotovostjo trdimo, da so za nastanek depresivnih motenj odgovorni nevrottransmitterji: **serotonin, noradrenalin in dopamin** oz. njihova znižana aktivnost. Medtem ko je bil noradrenalin že leta 1965 omenjen v razvoju depresivnih motenj in serotonin v osemdesetih letih, so dopaminu šele v zadnjem času priznali (na osnovi klinične slike in izkušenj z uporabo antidepresivov, ki delujejo tudi na dopaminski sistem) njegovo enakovredno vlogo pri razvoju depresivnih motenj.

Serotonin vpliva na številne funkcije; uravnava ciklus spanje – budnost (v možganskem deblu), vpliva na občutke zadovoljstva (hipotalamus), uravnava apetit (hipotalamus), vpliva na spolne funkcije (hipotalamus), preprečuje nastanek opsesivno – kompulzivnih simptomov (limbični sistem). Med serotoniniskim in noradrenaliniskim sistemom prihaja do prepletanja nitja in njeguna součinkovanja; anksioznost (hipokampus, limbični sistem), inhibicija somatskih, predvsem bolečinskih impulzov v ČŽS (hrbtenjača).

Osnovni simptomi znižane aktivnosti serotoniniskega sistema so:

- motnje spanja,
- motnje apetita,
- anksioznost,
- nemir,
- opsesivno - kompulzivna simptomatika,
- razdražljivost in nervoznost,
- avtoagresivne misli in poskusi samomora,
- impulzivnost in heteroagresivnost,
- nezadovoljstvo,
- znižan libido in druge motnje spolnih funkcij,
- telesne bolečine,
- nespecifična nevrotska simptomatika brez organske podlage (6).

Noradrenalin uravnava procese pozornosti in koncentracije, fino motoriko, vpliva na energijo, učinkuje na krvni pritisk in pulz, na prenos bolečinskih impulzov v ČŽS, prenos somatskih zaznav s periferije telesa, delno vpliva na občutke zadovoljstva in z nagrado pogojeno vedenje (iskanje in vzdrževanje socialnih stikov).

Osnovni simptomi znižane aktivnosti noradrenaliniskega sistema so:

- utrujenost,
- pasivnost,
- upočasnenost,
- brezvoljnost,
- motnje pozornosti in koncentracije,
- motnje spomina,

- motnje krvnega pritiska in pulza,
- anksioznost,
- somatske (predvsem bolečinske) zaznave,
- žalost in nerazpoloženost,
- neinicativnost,
- motnje nagonskih funkcij (6).

Dopamin ima pomembno vlogo pri usmerjanju pozornosti (vpliva na procese učenja in spominske funkcije), vpliva na z nagrado pogojeno vedenje, na motivacijo in občutke zadovoljstva, pomemben je za reševanje problemov in inicativnost. Znižana aktivnost dopaminskega sistema (mezokortikalni traktus) je odgovorna za nastanek negativne simptomatike pri shizofreniji – apatija, brezvoljnost, čustvena atopelost.

Osnovni simptomi znižane aktivnosti dopaminskega sistema so:

- anhedonija,
- pasivnost,
- nemotiviranost,
- socialni umik,
- nezainteresiranost,
- anergija,
- motnje pozornosti in spomina,
- upočasnenost,
- težave pri učenju in reševanju problemov,
- motorične motnje (6).

4 Delitev antidepresivov glede na način učinkovanja

Glede na način učinkovanja delimo antidepresive v deset skupin:

1. Heterociklični antidepresivi – HCA
2. Selektivni zaviralci privzema serotonina v presinaptične nevrone – SSRI
3. Selektivni zaviralci privzema noradrenalina v presinaptične nevrone – NARI
4. Noradrenergični in selektivni serotonergični antidepresivi – NASSA
5. Serotonergični antidepresivi in inhibitorji privzema – SARI
6. Zaviralci privzema serotonina in noradrenalina v presinaptične nevrone – SNRI
7. Zaviralci privzema noradrenalina in dopamina v presinaptične nevrone – NDRI
8. Pospeševalci privzema serotonina v presinaptične nevrone
9. Inhibitorji encima monoaminoooksidaze – IMAO
10. Druga zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju depresivnih motenj

V kratkem pa pričakujemo začetek uporabe antidepresivov iz štirih novih skupin:

- (I) antagonisti receptorjev CRF1, glukokortikoidnih in mineralokortikoidnih receptorjev,
- (II) antagonisti vazopresinskih receptorjev,
- (III) antagonisti nevrokininskih NK1 receptorjev,
- (IV) agonisti melatoninških receptorjev (agomelatin že v klinični uporabi) (6).

1. Heterociklični antidepresivi - HCA

V to skupino sodijo triciklični in tetraciklični antidepresivi. Zavirajo privzem noradrenalina in serotonina v presinaptične nevronske ter tako zvišajo aktivnost teh nevrotansmitterjev. Poleg tega delujejo tudi na druge receptorske sisteme in hitre Na-kanale, zaradi česar povzročajo neugodne (pogosto tudi nevarne) neželene učinke (10).

HCA se uporabljajo za zdravljenje vseh vrst depresivnih motenj, nekateri med njimi pa tudi za zdravljenje anksioznih motenj, opsesivno-kompulzivnih motenj in kroničnega bolečinskega sindroma.

Njihove osnovne značilnosti so:

- (I) ozek terapevtski indeks,
- (II) številni, tudi nevarni neželeni učinki,
- (III) veliko interakcij z drugimi zdravili,
- (IV) slaba prenosljivost pri bolnikih,
- (V) zelo dobra učinkovitost (11).

Najpogostejši neželeni učinki HCA:

- (I) **antiholinergični**: suha usta, meglen vid, zaprtje, motnje spomina, retenca urina,
- (II) **srčno – žilni**: ortostatska hipotenzija, pospešen utrip, aritmija, palpitacija, podaljšanje QTc-intervala,
- (III) **nevrolški**: vrtoglavica, omotica, epileptični napadi, mioklonije,
- (IV) **dermatološki**: dermatitisi, akne, alergije, fotosenzibilnost,
- (V) **drugi**: povečan apetit, spremembe krvne slike.

Delimo jih v dve podskupini:

- (I) **terciarni amini (amitriptilin, imipramin, doksepin, klomipramin)** – zavirajo predvsem privzem serotonina v presinaptične nevronske,
- (II) **sekundarni amini (dezimipramin, nortriptilin, protriptilin)** – zavirajo predvsem privzem noradrenalina v presinaptične nevronske, so aktivni presnovki terciarnih aminov.

2. Selektivni zaviralci privzema serotonina v presinaptične nevronske - SSRI

Zdravila iz te skupine so postala po uvedbi v klinično prakso najpogosteje predpisovani antidepresivi. V uporabi je šest zdravil: **fluvoxamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram in escitalopram**, medtem ko je bil **zimelidin** zaradi nevarnih neželenih učinkov umaknjen iz klinične uporabe.

SSRI se poleg osnovne indikacije (zdravljenje vseh vrst depresivnih motenj) uporabljajo tudi pri farmakoterapiji opsesivno-kompulzivnih motenj, anksioznih motenj, bulemije, posttravmatske stresne motnje, itn.

Osnovne značilnosti SSRI so:

- (I) enostavno odmerjanje,
- (II) varnost (tudi pri prekomernem odmerjanju),
- (III) dobra prenosljivost.

Najpogostejši neželeni učinki SSRI so:

- (I) **gastrointestinalni**: siljenje na bruhanje, bruhanje, diareja, zaprtje, nespecifične bolečine,
- (II) **nevrolški**: nespečnost, nervoznost, nemir, vrtoglavica, glavoboli, anksioznost, včasih epileptični napadi,

- (III) **avtonomni**: potenje, suha usta, meglen vid,
- (IV) **spolne motnje**,
- (V) **alergične reakcije**.

3. Selektivni zaviralci privzema noradrenalina v presinaptične nevronske - NARI

V to skupino sodita **viloksazin** (pri nas ni registriran) in **reboksetin**.

Ker NARI zvišajo aktivnost noradrenalina, vplivajo na izboljšanje koncentracije, pozornosti, povečanje zanimanja za dogodke v okolju, energijo in voljo, odpravljajo občutek nemoči in brezupa. Ti antidepresivi so učinkoviti pri brezvoljnih, utrujenih in upočasjenih bolnikih, saj izboljšajo njihovo socialno funkcioniranje, predvsem družabnost. Uporabljajo se za zdravljenje depresivnih motenj, zlasti tistih z izrazitejšo utrujenostjo, apatijo, motnjo koncentracije, pozornosti, upočasnenostjo in socialno izolacijo.

Osnovne značilnosti NARI so:

- (I) dokaj ugodni neželeni učinki,
- (II) večja varnost kot pri HCA,
- (III) varni tudi v primerih prevelikega odmerjanja.

Najpogostejši neželeni učinki NARI so:

- (I) **gastrointestinalni**: dispepsija, siljenje na bruhanje,
- (II) **nevrolški**: glavoboli, vrtoglavica, nemir, nespečnost, nervoznost, razdražljivost, tremor, epileptični napadi,
- (III) **avtonomni**: potenje, suha usta,
- (IV) **alergični**.

4. Noradrenergični in selektivni serotonergični antidepresivi - NASSA

NASSA delujejo tako, da blokirajo α_2 -receptorje. Na ta način povečajo sproščanje noradrenalina in serotonina ter s tem aktivnost omenjenih transmitterjev.

Predstavnik NASSA sta **mianserin**, prvi antidepresiv iz te skupine, in novejši **mirtazapin**, ki ima močan antidepresivni učinek. Mianserin z blokado α_1 -receptorjev zniža krvni pritisk, medtem ko mirtazapin na krvni pritisk ne vpliva. Oba delujeta sedativno.

NASSA se uporabljajo za zdravljenje vseh vrst depresivnih motenj, zlasti pa agitiranih oblik z nespečnostjo in zmanjšanim apetitom, pri zdravljenju anksioznih motenj, pogojno lahko tudi pri opsesivno-kompulzivnih motnjah, posttravmatskem stresnem sindromu in kroničnemu bolečinskemu sindromu.

Sodijo med varne antidepresive.

Neželeni učinki NASSA so:

- (I) **nevrolški**: zaspanost, povečan apetit, vrtoglavica,
- (II) **avtonomni**: suha usta, meglen vid, potenje.

5. Serotonergični antidepresivi in inhibitorji privzema - SARI

SARI blokirajo serotoninske 2A (5-HT_{2A}) receptorje in inhibirajo privzem serotonina v presinaptične nevronske. Prvi antidepresiv iz te skupine je bil **trazodon**, novejši predstavnik pa je **nefazodon**, ki je v

redkih primerih hepatotoksičen in je zaradi tega v nekaterih državah umaknjen iz uporabe.

Terapevtske indikacije za antidepresive iz te skupine so vse depresivne motnje, zlasti tiste, pri katerih je bolj izražena anksioznost, motnje spanja in spolne disfunkcije, ter depresivne motnje, ki ne reagirajo več na SSRI.

Neželeni učinki SARI so:

- (I) **trazodon**: sedacija, omotica, hipotenzija, siljenje na bruhanje, glavobol,
- (II) **nefazodon**: zaspanost, zmanjšan apetit, astenija, vrtoglavica, omotica, nespečnost, navzea, bruhanje, agitacija.

6. Zaviralci privzema serotonina in noradrenalina v presinaptične nevrone - SNRI

Prvi antidepresiv iz te skupine je bil **venlafaksin** (1994 leta), kasneje pa so sintetizirali še dva: **milnacipran** in **duloksetin**. Ta zdravila so učinkovitejša od SSRI in hitreje učinkujejo (7, 12). Inhibirajo privzem serotonina in noradrenalina, v manjši meri pa tudi dopamina v presinaptične nevrone. S tem zvišajo aktivnost omenjenih neurotransmiterjev. Z višanjem odmerkov je inhibicija privzema dopamina klinično opaznejša.

SNRI se uporabljajo pri vseh vrstah depresivnih motenj, generalizirani anksiozni motnji, socialni anksiozni motnji, panični motnji, prilagoditveni motnji in pri kroničnem bolečinskem sindromu.

Osnovne značilnosti SNRI so:

- (I) učinkovitost,
- (II) varnost, tudi pri prevelikem odmerjanju,
- (III) preprosto odmerjanje,
- (IV) ugoden profil neželenih učinkov,
- (V) dobra prenosljivost.

Neželeni učinki so odvisni od tudi od odmerjanja. Najpogostejši so:

- (I) **običajni odmerki**: siljenje na bruhanje, nespečnost, bruhanje, agitacija, spolne motnje,
- (II) **višji odmerki**: vrtoglavica, glavobol, potenje, nemir, nervoznost, tahikardije, zmanjšan apetit, blago zvišan krvni pritisk.

7. Zaviralci privzema noradrenalina in dopamina v presinaptične nevrone - NDRI

Edini predstavnik te skupine je **bupropion** (1966 leta), ki z inhibicijo privzema noradrenalina in dopamina zviša njuno aktivnost. Izboljša pozornost, koncentracijo, poveča energijo, občutke zadovoljstva in motivacijo.

Uporablja se pri zdravljenju vseh oblik depresivnih motenj, nikotinomanije, debelosti, odvisnosti od nikotina in marihuane.

Pomembne značilnosti bupropiona so:

- (I) dobra prenosljivost pri bolnikih vseh starostnih skupin,
- (II) nima pomembnejšega vpliva na spolne funkcije,
- (III) ne povzroča sedacije,
- (IV) ne vpliva na telesno težo,
- (V) učinkovit pri zdravljenju nikotinomanije.

Najpogostejši neželeni učinki so:

- (I) **gastrointestinalni**: siljenje na bruhanje, zaprtje,
- (II) **nevrološki**: glavobol, nespečnost, nervoznost, tremor, nemir,
- (III) **avtonomni**: potenje, suha usta.

8. Pospeševalci privzema serotonina v presinaptične nevrone

S pospeševanjem privzema serotonina v presinaptične nevrone, se zmanjša aktivnost serotonina v sinaptični špranji. Edini predstavnik te skupine je **tianeptin**.

Terapevtske indikacije tianeptina so vse vrste depresivnih motenj in potencialno anksiozne motnje, kot so postravmatska stresna motnja, socialna anksiozna motnja in generalizirana anksiozna motnja.

Ker tianeptin ne vpliva na postsinaptični serotoninski sistem, α_1 -, H_1 in na muskarinske receptorje, ima ugoden profil neželenih učinkov.

9. Inhibitorji encima monoaminooksidaze - IMAO

Poznamo:

- (I) **ireverzibilne IMAO**, ki se umikajo iz klinične prakse, in
- (II) **reverzibilne IMAO**.

Irreverzibilni IMAO se delijo v dve skupini:

- (I) hidrazinski IMAO: **izokarboksazid**, **fenelzin**,
- (II) nehidrazinski IMAO: **tranilcipramin**.

So neselektivni.

Danes se zelo redko uporabljajo (rezistentne oblike depresivnih motenj, atipične depresivne motnje, v primerih, ko drugi antidepresivi ne učinkujejo).

Reverzibilni IMAO (RIMA) delno in kratkotrajno inhibirajo encim MAO-A, tako preprečijo presnovo serotonina, noradrenalina, adrenalina in delno dopamina. Posledica je povišana aktivnost omenjenih neurotransmiterjev. Predstavnik sta **moklobemid** in **brofaromin**.

RIMA se uporabljajo pri farmakoterapiji vseh oblik depresivnih motenj, generalizirani anksiozni motnji, socialni anksiozni motnji in postravmatski stresni motnji.

Značilnosti RIMA so:

- (I) ugoden profil neželenih učinkov,
- (II) varnost, tudi pri prevelikem odmerjanju,
- (III) dolgoročno ugoden vpliv na kognitivne funkcije.

Najpogostejši neželeni učinki RIMA so:

- (I) **gastrointestinalni**: diareja, siljenje na bruhanje,
- (II) **nevrološki**: nespečnost, nemir, agitacija, vrtoglavica, nervoznost, anksioznost,
- (III) **avtonomni**: potenje,
- (IV) **alergične reakcije**: srbečica.

10. Druga zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju depresivnih motenj

V to skupino sodijo zdravila z antidepresivnim učinkom, ki pa v prvi vrsti niso antidepresivi. Ne uporabljajo se v monoterapiji depresivnih

motenj, ampak kot dodatna terapija v kombinaciji z antidepresivi. Iz klinične prakse je ugotovljena njihova učinkovitost zlasti pri bolnikih, ki se le delno odzivajo na antidepresive, ali pa so rezistentni na uporabljeno antidepresivno farmakoterapijo.

Sem sodijo:

- (I) **litijev karbonat**,
- (II) **antiepileptiki**: lamotrigin, karbamazepin, gabapentin, topiramet,
- (III) **blokatorji Ca-kanalov**: nimodipin,
- (IV) **β-blokatorji**: pindolol,
- (V) **inhibitorji acetilholinesteraze (IAcHE)**,
- (VI) **atipični antipsihotiki**: aripiprazol, risperidon, kvetiapin, olanzapin,
- (VII) **prekurzorji serotonina**: triptofan,
- (VIII) **ščitnični hormoni**: tiroksin, trijodtironin,
- (IX) **anksiolitiki**: buspiron,
- (X) **kortikosteroidi**: deksametazon,
- (XI) **estrogeni hormoni**,
- (XII) **ketokonazol**,
- (XIII) **šentjanževka**,
- (XIV) **dopaminergiki**: pramipeksol, ropinirol.

5 Zaključek

Kljub tehnološkemu razvoju in višjemu materialnemu standardu je današnji človek vse bolj utrujeno, tesnobno in depresivno bitje. Nova spoznanja na področju biologije depresivnih motenj, farmakogenomike in neuroplastičnosti sicer obljublajo nove antidepresive, učinkovitejše in varnejše, vendar se je potrebno zavedati, da je zdravljenje bolnika z depresivno motnjo znanje in umetnost hkrati. Znanje nam omogoča prepoznati klinične simptome, izbrati bolniku primerno zdravilo in ustrezno terapevtsko metodo. Umetnost pa je prisluhniti takemu bolniku, vzpostaviti empatijo, izluščiti in ločiti pomembno od manj pomembnega.

6 Literatura

1. Bazire S. Psychotropic drug directory 2001/02. Bath; The Bath Press. 2001; **1**: 40-58.
2. Andreasen NC, Black DW. Mood disorders. V: Andreasen NC, Black DW, eds. Introductory textbook of psychiatry. 3rd ed. Washington – London: American Psychiatry Publishing, inc; 2001. 269-315.
3. Stein JD. Serotonergic neurocircuitry in mood and anxiety disorders. London – New York: Martin Dunitz; 2003. 1-12.
4. Rebolj K. Psihiatrični vademekum. Begunje; Psihiatrična bolnišnica. 2002. 121-215.
5. Folnegović-Šmalc V, Folnegović-Grošič P, Henigsberg N and al. Farmakoterapija depresija. Zagreb: Medicus; 2004. 31-39.
6. Terzič D. Antidepresivi in zdravljenje depresij z antidepresivi. Ljubljana; Psihiatrična klinika Polje. 2006. 7-14.
7. Rossenbaum JF, Covino J. Long-term treatment of depression. Medscape psychiatry Jul 2005. Dosegljivo na: [www. Psychiatry.Medscape.com](http://www.Psychiatry.Medscape.com).
8. Geddes JR, Corney SM, Davies C and al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 2003; **361**: 653-61.
9. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment resistant depression. Brit J Psychiatry 1999; **175**: 12-16.
10. Potter WZ, Manji KH, Rudorfer MV. Tricyclics and tetracyclics. Shatzberg AF, Nemeroff CB, eds. Textbook of psychopharmacology. 1st ed. Washington – London: American Psychiatric Press; 1995. 151-55.
11. Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonine reuptake inhibitors. 1st ed. Codd: Professional communications, inc. 1996: 20-25.
12. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonine reuptake inhibitors. Brit J Psych 2001; **178**: 234-41.