

KLINIČNA FARMAKOLOGIJA ANTIDEPRESIVOV: DILEME, MITI, DEJSTVA

Miro Jakovljević

V zadnjih nekaj desetletjih smo priče prave eksplozije raziskovanja depresivnih motenj in njihovega zdravljenja. Bistveno pri tem je, da so terapevtski arsenal obogatili številni novi antidepresivi z različnimi mehanizmi delovanja. Ob tem se v obsežni znanstveni in strokovni literaturi pojavlja mnogo kontroverznih, pa tudi direktno nasprotujočih si rezultatov raziskav, stališč, teorij in hipotez; postavlja se vprašanje, kaj od vsega tega je res.

Tabela 1: Optimistični pogled na antidepresive

Dosežen je velik napredek v razumevanju etiopatogeneze depresivnih motenj.

Antidepresivi predstavljajo revolucijo v zdravljenju depresivnih motenj.

Antidepresivi so zdravila, ki hitro in učinkovito delujejo na simptome depresivnih motenj.

Z uporabo novih antidepresivov je povečana varnost, pa tudi globalna in specifična učinkovitost antidepresivnega zdravljenja.

Obstaja nova strategija v borbi proti depresivnim motnjam.

Obstajajo algoritmi za racionalno terapijo različnih oblik depresivnih motenj.

Tabela 2: Pesimistični pogled na antidepresive

Navkljub poplavi raziskav, za katere so bila porabljena ogromna sredstva, je napredek v razumevanju in zdravljenju depresivnih motenj majhen.

Učinkovitost antidepresivov je iz mnogih razlogov omejena na različne načine.

Za antidepresive je značilen počasen oziroma odložen začetek delovanja.

Velik odstotek bolnikov je rezistenten na zdravljenje z antidepresivi.

Nekateri antidepresivi so zelo toksični, bolniki pa jih tudi sicer slabo prenašajo.

Novi antidepresivi niso niti učinkovitejši niti varnejši od starejših, so pa veliko dražji.

Noben novi antidepresiv ni učinkovitejši od imipramina, ki je starosta antidepresivov.

Antidepresivi so zelo nevarna zdravila, z njimi bolniki delajo samomore.

Nihče še ne ve, kako in zakaj delujejo antidepresivi.

Zdravljenje depresivnih motenj je Sizifovo delo.

1. DEFINICIJA ANTIDEPRESIVOV

Antidepresivi so skupina zdravil z različno kemijsko strukturo in različnimi mehanizmi delovanja, skupen pa jim je ugoden učinek na simptome depresije. Terapevtski učinek antidepresivov se kaže v izboljšanju razpoloženja in voljno - nagonskih funkcij, uravnoteženju psihomotorike, spanja, apetita in vegetativnih funkcij, zmanjšanju tesnobe in strahu in odpravljanju depresivnih miselnih vsebin.

Natančno definicijo antidepresivov je težko podati, saj se zdravila iz te skupine med seboj bistveno razlikujejo glede učinka na posamezne simptome depresije in na vegetativne funkcije. Nekateri antidepresivi stimulirajo, drugi pa inhibirajo apetit in vnos hrane; za nekatere je značilno stimulatívno delovanje na psihomotoriko, za druge sedatívno, itd. Vsem zdravilom iz te skupine je skupen ugoden učinek na razpoloženje. Vendar pa situacijo zapleta dejstvo, da se antidepresivni učinek na razpoloženje ne pokaže neposredno po uporabi antidepresiva.

2. TERMINOLOGIJA IN KLASIFIKACIJA ANTIDEPRESIVOV

Naziv triciklični antidepresivi (TCA) je danes zastarel in neprimeren s stališča sodobne farmakologije. Antidepresivi, ki zavirajo ponovni privzem biogenih aminov, niso samo triciklični. Tako imamo med novimi antidepresivi (npr. selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina - SSRI) zdravila z monociklično, biciklično in tetraciklično strukturo. Če pa želimo

z nazivom TCA označiti antidepresive z resnimi stranskimi učinki, ne smemo pozabiti, da imajo triciklično strukturo tudi nekateri novi antidepresivi, ki jih bolniki relativno dobro prenašajo (npr. sertralin iz skupine SSRI).

Obstajajo različne delitve antidepresivov, vendar nobena ni povsem zadovoljiva. Nekatere so celo povsem neracionalne, npr. delitev na triciklične in ciklične antidepresive ter inhibitorje monoaminooksidaze (MAOI); v tej delitvi sta pomešana struktura in mehanizem delovanja.

Struktturna klasifikacija

Glede na število obročev v molekuli razlikujemo antidepresive razlikujemo antidepresive z

- monociklično strukturo (fluvoksamin, klovoksamin, reboksetin, viloksazin, fluoksetin, duloksetin, tomoksetin, nisoksetin, nefazodon, rolipram, venlafaksin, minaprin, milnacipran, bupropion),
- biciklično strukturo (sertralin*, citalopram, paroksetin, trazodon, flesinoksan, s - adenozil - metionin),
- triciklično strukturo (imipramin, desipramin, klomipramin, amitriptilin, nortriptilin, protriptilin, dibenzepin, trimipramin, dotiepin, melitracen, amoksapin, doksepin, amineptin, tianeptin),
- tetraciklično strukturo (maprotilin, oksaprotilin, mianserin).

Glede na prisotnost drugih atomov (razen ogljikovih) v obroču razlikujemo

- heterociklične antidepresive (imipramin, dezipramin) in
- homociklične antidepresive (amitriptilin, nortriptilin).

Strukturne klasifikacije nimajo kake praktične vrednosti razen opozorila na resnost stranskih učinkov tricikličnih antidepresivov.

Klinična klasifikacija

Dolgo je bila popularna delitev na sedativne antidepresive (amitriptilinski tip), ki so bili indicirani pri agitiranih depresijah, stimulative antidepresive ali timeretike (dezipraminski tip), ki so jih priporočali pri inhibiranih depresijah, in timoleptike (imipraminski tip), ki niso kazali izrazitega učinka na psihomotoriko.

S pojavom SSRI je prevladalo stališče, da sedativni učinek za zdravljenje agitiranih depresij ni bistven, zato prej navedeno delitev opuščajo. Vse več je govora o tipičnih in atipičnih antidepresivih. Tipični

* sertralin prištevajo nekateri avtorji med biciklične, drugi med triciklične antidepresive

povečujejo razpoložljivost biogenih aminov v sinapsi z zaviranjem njihove razgradnje (MAOI) oziroma z neselektivno (triciklični antidepresivi) ali selektivno inhibicijo ponovnega privzema serotonina, noradrenalina in dopamina. Atipični delujejo preko drugih mehanizmov (blokada receptorjev, inhibicija fosfodiesteraze itd.). Tudi ta delitev ni prikladna, ker pravi mehanizem antidepresivnega delovanja še ni pojasnjen in ker med tipičnimi in atipičnimi antidepresivi ni razlike v globalni učinkovitosti. Poleg tega se govori tudi o tipičnih in atipičnih depresijah in za zdravljenje atipičnih priporočajo MAOI iz skupine tipičnih antidepresivov.

Prav tako je klinično delitev antidepresivov mogoče napraviti glede na njihove farmakodinamične lastnosti. Glede na hitrost eliminacije iz organizma razlikujemo antidepresive s

- kratko razpolovno dobo (3 do 5 ur), kamor spadata npr. trazodon in viloksazin,
- srednje dolgo razpolovno dobo (8 do 15 ur), npr. amoksapin in mianserin,
- dolgo razpolovno dobo (20 do 24 ur), npr. dotiepin in klomipramin, in
- zelo dolgo razpolovno dobo (40 do 60 ur), sem spadata npr. fluoksetin in maprotilin.

Zgodovinska klasifikacija

Farmacevtska industrija je v prizadevanju, da bi napravila čimbolj varen in učinkovit antidepresiv, dala na tržišče tri generacije teh zdravil. Antidepresivi prve generacije so bili odkriti slučajno, znani pa so pod imenoma triciklični antidepresivi in neselektivni MAOI. To skupino označuje neselektivnost učinka in resnost stranskih učinkov: hipertenzivne krize z možnim smrtnim izhodom pri uporabi MAOI, kardiotsičnost in izraženi antiholinergični stranski učinki pri TCA. Težnja po odpravi kardiotsičnosti in antiholinergičnih lastnosti je botrovala odkritju antidepresivov druge generacije (mianserin, trazodon, maprotilin). Tretjo generacijo označuje selektivnost mehanizma delovanja: selektivna inhibicija ponovnega privzema serotonina ali selektivna in reverzibilna inhibicija monoaminooksidaze tipa A.

Farmakološka klasifikacija antidepresivov

Ta delitev temelji na predpostavki, da je mogoče identificirati najvažnejše farmakološke učinke posameznih antidepresivov. V številnih knjigah so antidepresivi razdeljeni na:

1. inhibitorje monoaminooksidaze,
2. inhibitorje ponovnega privzema monoaminov, ki so lahko
 - a) neselektivni (triciklični antidepresivi) ali
 - b) selektivni (npr. selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina),
in
3. ostale antidepresive (trazodon, mianserin).

V zadnjem času pa so se pojavile nove skupine antidepresivov z jasno definiranimi imeni, ki so v zvezi z mehanizmom delovanja. Zato je popolnejša farmakološka klasifikacija taka:

- inhibitorji monoaminooksidaze (neselektivni in ireverzibilni MAOI: iproniazid; selektivni in reverzibilni inhibitorji (RIMA): :moklobemid),
- neselektivni inhibitorji ponovnega privzema monoaminov (triciklični antidepresivi),
- selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI): fluvoksamin, fluoksetin, sertralin, paroksetin in citalopram,
- reverzibilni in selektivni inhibitor MAO - A in ponovnega privzema serotonina (RIMA/SSRI): brofaromin,
- selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina (NRI): maprotilin, viloksazin, reboksetin, tomoksetin, nisoksetin,
- adrenergični modulatorji (inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina (NDRI): bupropion,
- dvojni inhibitorji - inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI): klovoksamin, venlafaksin, duloksetin,
- antagonisti 5-HT₂/alfa₂NA receptorjev: mianserin,
- dvojni serotoninški antidepresivi - antagonisti 5-HT₂ receptorjev in inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SARI): trazodon, nefazodon,
- pospeševalci ponovnega privzema serotonina: tianeptin,
- agonisti 5-HT_{1a} receptorjev: buspiron,
- noradrenergični in specifični serotoninški antidepresivi (NaSSA): mirtazepin in
- ostali antidepresivi (pospeševalci adrenergičnih funkcij preko sistema sekundarnega prenašalca: rolipram.

Treba se je zavedati, da je tudi navedena klasifikacija samo okvirna, saj različni avtorji opisujejo različne mehanizme delovanja pri posameznih antidepresivih. Tako na primer trazodon eni uvrščajo med SSRI, drugi pa zanikajo njegov učinek na ponovni privzem serotonona.

Čeprav so antidepresivi v klinični uporabi že skoraj štiri desetletja, mehanizem antidepresivnega delovanja še ni povsem pojasnjen. Obstaja več različnih hipotez. V nadaljevanju so povzete najvažnejše.

Povečanje koncentracije monoaminov v sinapsi

Osnova terapevtskega učinka tipičnih antidepresivov je njihova sposobnost **povečanja koncentracije monoaminov (5-HT, NA, DA) preko blokade njihove inaktivacije** z inhibicijo encima monoaminooksidaze (inhibitorji monoaminooksidaze - MAOI) ali z inhibicijo ponovnega privzema monoaminov v presinaptične končiče (inhibitorji ponovnega privzema monoaminov - MRI). Z dajanjem prekurzorjev serotonina je mogoče povečati koncentracijo 5-HT v centralnem živčevju. Porast koncentracije biogenih aminov je mogoče izzvati tudi s stimulacijo sproščanja monoaminov, tako učinkujejo amfetaminski preparati.

Regulacija "navzdol " (down regulation) monoaminskih receptorjev

Posledica znižane koncentracije monoaminov je hipersenzitivnost ali regulacija "navzgor" (up regulation) njihovih receptorjev, kar danes velja kot biokemična osnova depresije. Povečanje koncentracije biogenih aminov v sinapsi preko blokade njihove inaktivacije povzroči zmanjšanje senzitivnosti/števila njihovih receptorjev (regulacija "navzdol" - down regulation), s čemer je mogoče razložiti antidepresivni učinek. Ta postane klinično očiteno šele po dveh do treh tednih uporabe antidepresivov, kar ustreza času, potrebnemu za vzpostavitev regulacije "navzdol" monoaminskih receptorjev.

Povečanje/normalizacija funkcije sekundarnega prenašalca

Preko **inhibicije encima fosfodiesteraze** nekateri antidepresivi (rolipram) povečujejo količino cikličnega adenozin- monofosfata (cAMP), ki ima vlogo sekundarnega prenašalca v NA sistemu. Povečanje količine

cAMP krepi noradrenergično funkcijo, s čemer je mogoče razložiti antidepresivni učinek.

Zanimive so hipoteze o antidepresivnem učinku preko modulacije G proteinov. Kronična uporaba antidepresivov povzroči zmanjšanje ekspresije Gs in Gi alfa podenote (Bourin, Baker 1996).

Učinek na neurotransmitterske receptorje

Antidepresivni učinek zdravil so dolgo razlagali izključno z njihovim delovanjem na povečano sproščanje ali zmanjšano inaktivacijo biogenih aminov. Danes pa so učinki na posamezne receptorje vse bolj v središču pozornosti.

1. Dopaminergični receptorji

Blokada dopaminskih receptorjev v nigrostriatnem sistemu je vzrok za ekstrapiramidne stranske učinke, ki jih je (zaradi njihovega istočasnega antiholinergičnega delovanja sicer zelo redko) mogoče videti pri uporabi nekaterih antidepresivov. Blokada mezolimbicnih in meзокortikalnih dopaminskih receptorjev je povezana z antipsihotičnim delovanjem zdravil. Zato je mogoče, da imajo TCA, ki blokirajo DA receptorje, pri nekaterih psihotičnih depresijah boljši učinek kot antidepresivi brez antidopaminergičnega delovanja.

Agonisti dopaminskih receptorjev (bromokriptin) imajo lahko ugoden učinek pri nekaterih bolnikih z inhibirano depresijo.

2. Noradrenergični receptorji

Blokada adrenergičnih receptorjev je možen razlog za nekatere stranske učinke TCA. Danes velja, da ima blokada alfa 2 receptorjev antidepresivni učinek. Zdi se, da je tudi uporaba beta agonistov pri depresivnih bolnikih lahko koristna.

3. Serotoninski receptorji

Po mnenju nekaterih avtorjev je depresija lahko posledica hiperaktivnosti 5-HT₂ in hipoaktivnosti 5-HT₁ receptorjev. Hiperaktivnost 5-HT₂ receptorjev povečuje občutljivost za kazni, zavira mehanizme nagrade, povzroča anksioznost in anhedonijo. Hipoaktivnost 5-HT₁ receptorjev povzroča apatijo, znižano toleranco za stres in prispeva k razvoju naučene nemoči.

Odkar je znano, da antidepresiv mianserin blokira receptorje 5-HT₂, blokado teh receptorjev povezujejo z antidepresivnim delovanjem zdravil. Verjetno ima tudi stimulacija receptorjev 5-HT_{1A} antidepresivni učinek.

4. Holinergični receptorji

Nekateri antidepresivi, zlasti TCA, imajo sposobnost blokiranja holinergičnih (muskarinskih) receptorjev. S tem so povezani stranski učinki, npr. suha usta, meglen vid, retenca urina in konstipacija. Po holinergični teoriji so nekatere oblike depresije posledica absolutne ali relativne hiperaktivnosti holinergičnih struktur v sistemu kazni. Zato je mogoče, da pri nekaterih depresivnih bolnikih blokada holinergičnih receptorjev prispeva k antidepresivnemu delovanju zdravila.

Tabela 3: Sposobnost vezave antidepresivov na receptorje

antidepresiv	H1	H2	AcH	alfa1	alfa2	D2	5-HT2
amitriptilin	++++	++	+++		++++		
	+++		++++	+++	+ -	+ -	
amoksapin	?	?	+		?		
	+		+ -	++	-	++	
bupropion	-		-	-	-		
dezipramin	+	+	+		+		
	-		+	+	-	-	
doksepin	++++	++	+++		++++		
imipramin	+	+	++		++		
	+		++	+	-	-	
iprindol	-		-	-	-		
klomipramin	+	+	+++		++		
maprotilin	+	?	+		+		
	++		+	+	-	+	
mianserin	+++		+	++	+++	-	++
nortriptilin	+	+	+		+		
	+		++	+	-	+ -	
protriptilin	+	+	+		+		
trazodon	?	?	-		++++		
	-		-	++	+ -	-	
trimipramin	++	+	++		+++		

Ananth 1983.

Rudorfer, Potter 1989.

Tabela 4: Farmakološke lastnosti antidepresivov

LASTNOST	MOŽNI KLINIČNI UČINKI
blokada privzema NA v živčne končiče	antidepresivni učinek, disfunkcija erekcije in ejakulacije, tremor, tahikardija, blokada antihipertenzivnega učinka gvanetidina in gvandrela, potenciranje presornega učinka simpatikomimetičnih aminov
blokada privzema 5-HT v živčne končiče	antidepresivni učinek, gastrointestinalne motnje, spolne motnje, povečanje ali zmanjšanje anksioznosti, ekstrapiramidni stranski učinki, interakcije z L - triptofanom, MAOI in fenfluraminom
blokada privzema DA v živčne konč.	psihomotorična aktivacija, antiparkinsonični učinek, poslabšanje psihoze
blokada histamin. H1 receptorjev	potenciranje učinka centralnih depresorjev, sedacija, zaspanost, porast telesne teže, hipotenzija
blokada muskar. receptorjev	meglen vid, suha usta, konstipacija, sinusna tahikardija, retenca urina, spominske motnje, antidepresivni učinek?
blokada α_1 -adrenergičnih receptorjev	potenciranje antihipertenzivnega učinka prazosina in terazosina, posturalna hipotenzija, omotica, refleksna tahikardija
blokada β_1 -adren. recept.	priapizem, blokada antihipertenzivnega učinka klonidina, gvanabenza, α -metildope in gvanfacina
blokada dopamin. D2 receptorjev	antipsihotični učinek, spolne motnje pri moških, dvig koncentracije prolaktina, ekstrapiramidni stranski učinki
blokada seroton. 5-HT ₂ receptorjev	antipsihotični učinek?, motnje ejakulacije, hipotenzija, ublažitev migrenskega glavobola

Stabilizacija celične membrane

Inhibicija hitrega prehoda natrija skozi membranske kanale stabilizira celično membrano, ki je pri depresivnih bolnikih nestabilna.

Normalizacija aktivnosti hipotalamično-hipofizno-adrenalne osi (HHA)

Antidepresivi povečujejo število mineralkortikoidnih (tip 1) in glukokortikoidnih (tip 2) receptorjev. Tako ponovno vzpostavijo negativno povratno zvezo in homeostazo HHA osi pri depresivnih bolnikih (Thakore 1996).

4. ALI OBSTAJAJO RAZLIKE V UČINKOVITOSTI ANTIDEPRESIVOV?

V literaturi so stališča glede učinkovitosti antidepresivov različna.

Triciklični antidepresivi (TCA) so učinkovitejši od novih antidepresivov (SSRI).

To je mnenje posameznih starejših klinikov, zasnovano na osebnih in subjektivnih izkušnjah. Podprto je tudi z manjšim številom kontroliranih kliničnih študij (Roose in sod. 1994, Danish University Antidepressant Group 1986, 1990). Navajajo, da je učinkovitost SSRI pri melanholičnem tipu depresije samo 30 %. To je sicer pomembno bolje od placeba (15 %), a slabše od tricikličnih antidepresivov (50 - 60 %) (Danish University Antidepressant Group 1990, Tignol in sod. 1992, Roose in sod. 1994). Obstajajo poročila, da so triciklični antidepresivi učinkovitejši od SSRI tudi pri zdravljenju psihotičnih depresij. Navajajo pa boljšo učinkovitost SSRI v primerjavi s TCA pri atipičnih depresijah (Reimherr in sod. 1984, American Psychiatric Association 1993).

Ni razlik v učinkovitosti starih (TCA) in novih (SSRI) antidepresivov.

Največja uganka glede delovanja antidepresivov je omejenost njihove učinkovitosti. Pomembno klinično izboljšanje se pojavi pri 60 - 70 % depresivnih bolnikov, ki jemljejo antidepresiv. Glede na ugoden učinek placeba v 20 - 40 % primerov je resnična farmakoterapevtska učinkovitost prisotna pri manj kot polovici bolnikov (Lader 1995). Analiza kontroliranih kliničnih poskusov pokaže, da je razlika med antidepresivi in placebom le 12 - 15 točk na Hamiltonovi ocenski lestvici, kar tudi ustreza zmerni učinkovitosti.

Ali je učinkovitost antidepresivov odvisna od klinične slike?

Leta dolgo je med psihiatri prevladovalo prepričanje, da je treba zdraviti agitirane/anksiozne depresije s sedativnimi/anksiolitičnimi antidepresivi, inhibirane pa s tistimi s stimulativnim delovanjem oziroma brez sedativnega učinka (Jakovljević 1990). V zadnjih letih vedno več študij (meta-analize kliničnih poskusov z antidepresivi) kaže, da se učinkovitost sedativnih antidepresivov ne razlikuje bistveno od učinkovitosti nesedativnih, kot so SSRI (Montgomery 1989, Beasley in sod. 1991, Sheehan in sod. 1992, Rudifrer in sod. 1994) in RIMA (Delini - Stula in sod. 1995). Na osnovi takšnih trditev je nastalo priporočilo o uporabi SSRI in RIMA kot antidepresivov prve izbire pri zdravljenju tako inhibiranih kot agitiranih depresij. Zanimiva je trditev, da tudi sočasno zdravljenje z benzodiazepini ne vpliva na antidepresivno učinkovitost pri agitiranih/anksioznih depresivnih bolnikih (Stula - Delini in sod. 1995).

5. ANTIDEPRESIVI IN SAMOMORILNOST

Tveganje za samomor je pri depresivnih bolnikih 13 - 30 krat večje kot v splošni populaciji. Tragično dejstvo je, da 15 % depresivnih bolnikov napravi samomor (Kasper in sod. 1996). Treba je poudariti, da depresivni bolniki pogosto napravijo samomor ne le v poteku zdravljenja, pač pa tudi z zdravili, ki so jim bila predpisana s terapevtskim namenom. V literaturi je mogoče najti različna, pa tudi povsem nasprotujoča si stališča glede odnosa med antidepresivi in samomorilnim vedenjem.

Noradrenalinski antidepresivi kažejo suicidogeno delovanje.

Ob koncu osemdesetih let so se pojavile teze, da je v primerjavi s placebom dolgotrajna terapija z antidepresivi s pretežno noradrenergičnim učinkom (maprotilin) spremljana s povečanim tveganjem za samomorilni poskus ali samomor (Rouillon in sod. 1989). Opisani so tudi primeri depresivnih bolnikov, pri katerih je prišlo do pomembnega poslabšanja bolezni in samomora med zdravljenjem z dezipaminom, ki prav tako spada med noradrenergične antidepresive (Damluji in Ferguson 1988).

Serotoninski antidepresivi (SSRI) imajo specifičen antisuicidalni učinek.

Ko so prišli SSRI na tržišče, so se pojavila poročila o večji učinkovitosti fluvoksamina in fluoksetina na zmanjševanje samomorilnosti v primerjavi s tricikličnimi antidepresivi (Mullin in sod. 1988, Mujien in sod. 1988, Montgomery 1989). Glede na predhodno objavljene številne študije o povezanosti samomorilnega vedenja in zmanjšane serotoninske aktivnosti ČZS je teza o specifičnem antisuicidalnem učinku SSRI postala popularna. Nekatera poročila kažejo, da suicidalni depresivni bolniki kažejo boljši splošni antidepresivni odgovor na serotoninske antidepresive, kot sta fluoksetin in klomipramin; po drugih pa SSRI (fluvoksamin in fluoksetin) hitreje zmanjšajo intenzivnost suicidalnih idej zaradi specifičnega učinka na obvladovanje suicidalnih kognitivnih mehanizmov (Moeler in Steinmeyer 1994).

SSRI imajo suicidogeni učinek.

Kmalu pa so se pojavila poročila o primerih izrazite samomorilnosti po 2 - 7 tednih zdravljenja s fluoksetinom (Teicher in sod. 1990) in to zdravilo je bilo neposredno obtoženo, da ima suicidogeni učinek. Velike meta-analize kontroliranih kliničnih poskusov s fluoksetinom niso potrdile njegove suicidogenosti (Beasley in sod. 1991). Borba interesov različnih farmacevtskih družb na tržišču antidepresivov pa je zelo intenzivna in teza o suicidogenosti "kralja antidepresivov" fluoksetina se pojavlja dalje.

Kaj od tega je resnica?

Danes prevladuje stališče, da ni jasno ugotovljenih razlik v suicidogenem učinku ali specifičnem antisuicidalnem delovanju med posameznimi antidepresivi oziroma njihovimi skupinami. Samomorilnost pogosto spremlja depresijo in se lahko pojavi v kateremkoli obdobju zdravljenja tudi povsem brez povezave s farmakološkim delovanjem antidepresivov. Od nekdaj je znano dejstvo, da je možen samomor v obdobju začetnega izboljšanja klinične slike, ki je nastopilo po uporabi antidepresivov. Verjetno v takih primerih prej obstoječa suicidalnost z delnim izboljšanjem simptomatike dobi možnost za realizacijo. Druga možnost je, da fluoksetin in podobni antidepresivi povzročijo agitacijo in nemir kot stranski učinek in s tem prelijejo čez rob prepolno čašo suicidalnosti depresivnega bolnika. Potrebno je misliti tudi na tako imenovani "sindrom začetne hiperstimulacije", ki je znan tudi kot "zgodnji triciklični sindrom" in "noradrenergični sindrom", pojavi pa se v začetku zdravljenja z

antidepresivi, ki imajo izrazit noradrenergični učinek. Neredko je samomor posledica nerealnih skrbi depresivnega bolnika in nima nobene povezave s farmakološkim učinkom antidepresiva, pomemben pa je tudi obstoj tako imenovanega suicidalnega življenjskega scenarija.

Zaenkrat je nemogoče z gotovostjo trditi, da imajo nekateri antidepresivi specifično antisuicidalno delovanje. Antisuicidalni učinek je po mnenju mnogih psihiatrov samo del antidepresivnega učinka zdravil, ki je spet samo pomemben del antidepresivne terapije; ta nikoli ne sme biti omejena samo na predpisovanje psihofarmakov.

6. KATERI ANTIDEPRESIVI SO NEVARNI: TOKSIČNOST IN PRENAŠANJE

Med posameznimi antidepresivi so bistvene razlike v profilu stranskih učinkov in intrinzični toksičnosti. Te razlike bistveno vplivajo na odločitev glede izbire zdravila pri posameznem bolniku.

Stranski učinki antidepresivov

Uspeh zdravljenja z antidepresivi je v marsičem odvisen od njihovih stranskih učinkov, saj ti vplivajo na prenašanje zdravila in sprejemljivost zdravljenja. Stranski učinki so pogost razlog prenizkega odmerjanja in prezgodnjega ukinjanja zdravil, kar velja predvsem za triciklične antidepresive. Včasih je profil stranskih učinkov za izbiro antidepresivov pomembnejši od njihovih stranskih učinkov. Načelno so SSRI zdravila, katerih prenašanje in sprejemljivost sta boljša kot pri tricikličnih antidepresivih.

Običajno je vzrok nenadne smrti zdravljenje neprepoznanih srčnih bolnikov s kardiotoksičnimi antidepresivi.

Letalna toksičnost antidepresivov

Suicidalni depresivni bolniki pogosto uporabijo predpisane antidepresive kot sredstvo za suicid, zato je toksičnost antidepresivov važen dejavnik pri izbiri antidepresivne terapije. Umrljivost pri namernem ali nenamernem predoziranju antidepresivov je večinoma posledica njihove kardiotoksičnosti. Analiza pogostosti smrtnih izidov na milijon predpisanih receptov (letalni indeks toksičnosti, LIT) pokaže, da so stari (triciklični) antidepresivi bistveno nevarnejši pri predoziranju v primerjavi z novimi (SSRI) (Cassidy in Henry 1987, Henry 1989, Henry in sod. 1995). Glede

na LIT nekateri avtorji (Montgomery 1990) govorijo o relativno varnih (LIT < 10), manj varnih (LIT > 10), nevarnih (LIT > 20) in zelo nevarnih (LIT > 30) antidepresivih ter antidepresivih z nesprejemljivim tveganjem (LIT > 40). Razmerje med letalnim in terapevtskim odmerkom je osnova za delitev na varne antidepresive (LD : TD > 14), pri katerih tudi 14-dnevni odmerek ni smrten, in manj varne (LD : TD < 14), pri katerih je možnost smrtne zastrupitve ob zaužitju 14-dnevnega odmerka velika.

Tabela 5: Letalni indeks toksičnosti posameznih antidepresivov

antidepresiv	št. smrtnih primerov (1987-1992)	pričakovana umrljivost (1987-1992)	št. smrtnih primerov na milijon DDD (1987-1992)
amoksapin	13	2	6.22 (4.13-12.6)
dezipramin	3	1	2.79 (0.55-7.15)
amitriptilin	509	394	1.64 (1.46-1.74)
dotiepin	801	648	1.54 (1.42-1.63)
imipramin	111	94	1.47 (1.2-1.74)
doksepin	37	33	1.4 (0.98-1.88)
klomipramin	26	84	0.38 (0.25-0.54)
viloksazin	1	0	3.03 (0-12.27)
maprotilin	6	11	0.77 (0.25-1.39)
trazodon	7	16	0.6 (0.21-0.99)
mianserin	12	70	0.2 (0.11-0.35)
fluvoksamin	2	11	0.19 (0.02-0.66)
sertralin	1	6	0.13 (0-0.81)
paroksetin	1	19	0.04 (0-0.26)
fluoksetin	1	66	0.02 (0-0.07)
vsi antidepresivi	1606	1606	1.26
TCA	1563	1346	*16.63 (1.36-1.50)
MAOI	12	41	0.43 (0.19-0.60)
SSRI	5	75	2.02 (0.64-4.17)
atipični AD	26	126	6.19 (4.04-8.80)

* Možno je, da gre pri tem podatku (ki izhaja iz navedenih člankov kot vsi ostali) za napako.

Tabela 6: Letalni indeks toksičnosti posameznih antidepresivov

antidepresiv	število smrtnih primerov			LIT		
	1975-84	1985-89	1987-92	1975-84	1985-87	1987-92
desipramin	13	2	3	80.2	63.1	75.8
dotiepin	533	562	801	50	53.3	47.9
amitriptilin	1181	457	509	46.5	49.6	38.9
doksepin	102	42	37	31.3	33.8	24.0
imipramin	278	100	111	28.4	33.2	31.5
klomipramin	51	23	26	11.1	8.7	7.3
viloksazin	2	1	1	9.4	68.5	63.2
maprotilin	83	4	6	37.6	10.3	16.2
trazodon	6	5	7	13.6	10.1	7.8
mianserin	30	20	12	5.6	4.9	4.1
fluvoksamin		1	2		6.2	4.8
fluoksetin		0	1		0	0.7
paroksetin			1			2.6
sertralin			1			6.2
vsi AD	2551		1606	34.9		30.1
TCA			1563			34.1
MAOI			12			13.5
atipični AD			26			6.2
SSRI			5			2.0

Cassidy in Henry 1987, Henry 1989, Henry in sod. 1995

Tabela 7: Akutna toksičnost antidepresivov

Manj varni AD LD:DDD < 14	Varni AD LD:DDD > 14
amitriptilin	fluvoksamin
klomipramin	fluksetin
dezipramin	mianserin
dibenzepin	paroksetin
dotiepin	trazodon
doksepin	
imipramin	
maprotilin	

de Jonge in Swinkles 1992

Ali obstajajo "čudežni" antidepresivi?

Prozac (fluoksetin) je v nekaterih medijih postal čudežno zdravilo, ki poleg tega, da zdravi depresijo, pomaga zdravim ljudem, da se počutijo še bolje (Turkington in Kaplan 1995). Zaradi velike popularnosti in porabe Prozaca v ZDA so Američani dobili pridevek "Prozac nation".

Treba je poudariti, da kljub velikemu številu antidepresivov na tržišču magični ali čudodelni antidepresiv zaenkrat ne obstaja. Postavlja se vprašanje, kaj početi, medtem ko čakamo na odkritje "magičnega antidepresiva" (ki je pod velikim vprašajem)? Z racionalno uporabo obstoječih antidepresivov je mogoče v velikem številu primerov depresijo premagati, programi za boj proti depresiji pa lahko ta veliki problem javnega zdravstva bistveno ublažijo. Za uspešno borbo proti depresiji je potrebno imeti na razpolago zadostno število različnih antidepresivov. Omejevanje dostopnosti antidepresivov z Listami zdravil ni samo vprašanje etike in človeških pravic, ampak tudi zelo važno strokovno vprašanje, saj 20 do 40% depresivnih bolnikov ne reagira na prvi predpisani antidepresiv. Med obstoječimi antidepresivi je treba izbrati tistega, ki bo pri konkretnem bolniku obvladal in odpravil depresivno motnjo. Možnost za to pa je večja, če dostopnost različnih zdravil omogoča optimalno izbiro za vsakega bolnika.

Kakšni so "umazani" antidepresivi?

V kampanji proti tricikličnim zdravilom se pojavlja izraz "umazana zdravila" zaradi njihovega neselektivnega delovanja oziroma zaradi številnih in različnih farmakoloških aktivnosti, ki so vzrok neugodnih in tudi nevarnih stranskih učinkov. Triciklični antidepresivi so zdravila, ki so omogočila revolucijo v zdravljenju in raziskovanju depresivnih motenj, poleg tega pa so ob racionalni uporabi še danes zelo koristna in učinkovita. Potrebno je poudariti, da nekateri mehanizmi njihovega delovanja, ki so odgovorni za določene stranske učinke, prispevajo tudi k terapevtskemu učinku (glej tabelo 4).

Kaj so "čisti" ali selektivni antidepresivi?

Zagovorniki uporabe SSRI pogosto poudarjajo selektivnost njihovega antidepresivnega delovanja (zaviranje ponovnega privzema serotonina). Trdili so, da morajo biti antidepresivi prve izbire selektivni (npr. SSRI). Selektivnost ne predstavlja nobene prednosti glede antidepresivnega učinka, njena posledica je drugačen profil stranskih učinkov. Ti so načeloma blažji in manj nevarni, manjša je tudi nevarnost ob predoziranju. Treba pa je poudariti, da imajo lahko tudi SSRI zelo resne stranske učinke, npr. serotoniniski sindrom. Ko govorimo o selektivnosti SSRI, ne smemo pozabiti, da ima serotonin važno vlogo v regulaciji različnih duševnih in telesnih funkcij in da so interakcije serotoninergičnih nevronov z drugimi nevrottransmitterskimi sistemi zapletene.

Kaj so antidepresivi prve izbire?

Zdravila prve izbire so načelno tista, za katera se misli, da so učinkovitejša in/ali varnejša oziroma bolniku zaradi svojih stranskih učinkov manj nevarna. Glede antidepresivov prve izbire se v psihiatrični literaturi pojavljata dve povsem nasprotni stališči:

1. SSRI bi morali biti antidepresivi prve izbire, ker so varnejši in jih bolniki bolje prenašajo (Kasper in sod. 1994);
2. SSRI bi morali ostati antidepresivi druge izbire, razen v primerih, ko so triciklični antidepresivi (zdravila prve izbire) kontraindicirani oziroma jih bolniki ne prenašajo (Song in sod. 1993, Hotope in sod. 1996).

Glede na obstoj velikega števila različnih antidepresivov je zdravilo prve izbire treba določati za vsakega depresivnega bolnika povsem individualno na osnovi učinkovitosti, sprejemljivosti in bolnikovega prenašanja posameznega antidepresiva.

8. NAČELA RACIONALNE UPORABE ANTIDEPRESIVOV

Upoštevanje naslednjih načel lahko bistveno pripomore k bolj uspešnemu zdravljenju depresivnih motenj.

Pomen informiranega pristanka bolnika

Ena temeljnih človekovih pravic je pravica do obveščenosti in samoodločanja. Medicina, ki ne spoštuje človekovih pravic, ne more biti dobra medicina v službi bolnika. Terapevtski odnos zdravnik - bolnik predpostavlja aktivno sodelovanje bolnika, ki danes vedno bolj prevzema vlogo partnerja v zdravljenju namesto vloge pasivnega objekta zdravljenja. Terapevtski odnos brez spoštovanja človekovih pravic ni mogoč. Zato je najprej potrebno bolniku pojasniti naravo njegove bolezni, cilje in tveganja zdravljenja, ga natančno obvestiti o dostopnih antidepresivih in potem v dogovoru z bolnikom predpisati določen antidepresiv.

Zdravnik, ki predpisuje antidepresive, ne da bi bolnika in/ali njegovo družino ustrezno informiral, prevzema nase vso odgovornost za možne stranske učinke in zaplete. Če je bolnik pravilno informiran, jemlje zdravilo na svojo odgovornost, zdravnik pa je odgovoren za pojasnjevanje o možnostih in rezultatih zdravljenja. Ustrezna informiranost o zdravilu zmanjšuje tveganje zdravljenja, izboljšuje sodelovanje ("compliance") bolnika in povečuje možnost uspešnega zdravljenja.

Tehtanje koristi in tveganja zdravljenja za bolnika

Antidepresivi imajo številne in različne stranske učinke. Nekateri od njih so tudi življenjsko nevarni. Zato je vedno treba ugotoviti možne relativne in absolutne kontraindikacije, preden določen antidepresiv predpišemo. Uporaba tricikličnih antidepresivov pri srčnih bolnikih ali bolnikih z glavkomom je lahko usodna. Zato pravimo, da je izbira antidepresivov odvisna najprej od profila njihovih stranskih učinkov in somatskih motenj pri depresivnih bolnikih in šele potem od njihovih terapevtskih učinkov.

"Najprej ne škoditi" je zelo važno načelo v farmakoterapiji depresije. To je povsem razumljivo ob upoštevanju dejstva, da se pozitiven odgovor na placebo pojavi celo pri 40% depresivnih bolnikov, terapevtski učinek antidepresivov pa je prisoten pri 60 - 80% bolnikov. Zato je pri blagih in zmerno resnih depresivnih epizodah predpisovanje zdravil s potencialnim kardiotsičnim učinkom strokovno in etično nesprejemljivo. Zdravilo prve izbire mora biti vedno antidepresiv z dokazano učinkovitostjo, ki pa je hkrati varen, ga bolnik dobro prenaša (stranski učinki) in sprejema.

Zaščita bolnika pred možno suicidalnostjo

Suicidalnost pogosto spremlja depresijo. Lahko se pojavi v katerikoli fazi bolezni: pred začetkom zdravljenja, med zdravljenjem, pa celo po zdravljenju oziroma v obdobju dosežene klinične remisije. Ni je mogoče z gotovostjo napovedati, zato je na to možnost treba misliti stalno.

Pri zdravljenju depresivnih bolnikov je zelo pomemben antisuicidalni dogovor z bolnikom, tudi kadar suicidalnost med pregledom ni prisotna.

Algoritem za racionalno farmakoterapijo depresivnih motenj

Izbira primerne antidepresiva v vsakdanji praksi ni enostavna. Naveden je kratek opis nekoliko prilagojenih priporočil NIMH iz leta 1995 (Nelson in sod. 1995, Suppes in sod. 1995).

Za zdravljenje blagih in zmerno resnih nepsihotičnih depresivnih epizod so kot antidepresivi prve izbire priporočljivi SSRI. Po potrebi je mogoče dodati benzodiazepine, najboljše alprazolam in klonazepam. Če je terapevtski odgovor le delen in ne zadošča, priporočajo "strategijo okrepitve", kar pomeni dodajanje drugih antidepresivov, litija, hormonov ščitnice itd. V primeru rezistence je treba terapijo spremeniti in predpisati TCA, MAOI ali bupropion.

Pri zdravljenju resnih nepsihotičnih depresij so poleg SSRI antidepresivi prve izbire tudi TCA in celo EKT (Nelson in sod. 1995), izbira pa je odvisna od konkretne situacije.

Kadar ni odgovora na antidepresiv prve izbire v monoterapiji, je mogoče poskusiti z različnimi kombinacijami zdravil (tabela 8).

Za zdravljenje atipičnih depresij priporočajo MAOI oziroma RIMA kot zdravila prve izbire. Ni razloga, da tudi SSRI pri takšnih depresijah ne bi učinkovali dobro.

Za zdravljenje psihotičnih depresij priporočajo kombinacijo TCA in nevroleptikov, amoksapin ali EKT.

Pri zdravljenju depresivnih epizod v sklopu bipolarnе afektivne motnje je treba vedno misliti na preprečevanje manične epizode.

Tabela 8: Kombinacije antidepresivov (pristop COMBO)

Ime kombinacije	Vsebina kombinacije
klasični COMBO	AD 1. izbire + litij (valproat, karbamazepin)
pazljivi COMBO	TCA + MAOI
hormonski COMBO	AD 1. izbire + hormoni ščitnice (estrogeni)
serotoninski COMBO	SSRI + busprion (fenfluramin, nefazodon)
adrenergični COMBO	TCA + pemolin (metilfenidat, bromokriptin SNRI ali d-amfetamin) NDRI
herojski COMBO	serotoninski + adrenergični COMBO
* SeNa COMBO	SSRI (fluvoksamin) + NRI (maprotilin)
* 5-HT-RIMA COMBO	SSRI (fluvoksamin) + RIMA (moklobemid) busprion + moklobemid sulpirid + amitriptilin (mianserin) (v večernem odmerku)

Stahl 1996

* avtorjeve kombinacije

Zdravljenje z zadostnim (optimalnim) odmerkom in v ustreznem časovnem poteku

Eden od pogostih razlogov za rezistenco na terapijo je prenizko odmerjanje antidepresivov. Prezgodnje prenehanje zdravljenja je vzrok pogostim relapsom depresivne epizode oziroma pogostemu pojavljanju novih depresivnih epizod. Če gre za prvo depresivno epizodo, je nujno, da bolnik jemlje zdravila vsaj še 4 do 9 mesecev (povprečno okrog 6 mesecev) po nastopu remisije. Po ponovnih depresivnih epizodah naj bo zdravljenje daljše. Cilj zdravljenja depresivnega bolnika je doseči remisijo, ki bo čimbolj stabilna in bo hkrati trajala čim dlje. Zato je vzdrževalno in profilaktično zdravljenje depresivnih bolnikov izredno pomembno. Profilaktično zdravljenje priporočajo pri osebah, ki so predhodno prebolele vsaj tri depresivne epizode.

Zaradi potrebe po dolgotrajnem zdravljenju z antidepresivi je pri izbiri treba paziti na profil stranskih učinkov in na bolnikovo prenašanje zdravila. Če smo izbrali optimalen antidepresiv, ki ga bolnik dobro prenaša, je verjetnost uporabe prenizkih odmerkov in prekratkega časa zdravljenja manjša.

Farmakokinetična optimizacija antidepresivne terapije

Poznavanje t_{max} , $t_{1/2}$, števila in lastnosti aktivnih metabolitov, linearnosti farmakokinetike, učinka na jetrne encime (predvsem na citokrome), razmerja med koncentracijo v plazmi in terapevtskim učinkom ter vpliva starosti in somatskih bolezni bolnika na farmakokinetični profil antidepresivov lahko bistveno pripomore k optimizaciji antidepresivne terapije. Po nekaterih avtorjih so antidepresivi z najprikladnejšim farmakokinetičnim profilom pri telesno zdravih osebah dezipramin, sertralin, fluvoksamin in amfebutamon (Goodnick 1994).

Racionalne kombinacije antidepresivov

Navkljub splošnem zatrdanju o preferenci do monoterapije v praksi zelo pogosto naletimo na polipragmazijo in na različne kombinacije antidepresivov. Potrebno je misliti na dejstvo, da ima posamezen antidepresiv (npr. amitriptilin, ki je prototip tricikličnih antidepresivov) lahko učinke več različnih zdravil hkrati (tabela 9). Tako je včasih uporaba enega antidepresiva pravzaprav polipragmazija (Preskorn in sod. 1995).

Tabela 9: Polipragmazija z enim antidepresivom: "koktajl" zdravil, vsebovanih v amitriptilinu

Načelno je treba zdravljenje pričeti z enim zdravilom, potem pa po

Zdravilo	Mehanizem delovanja
klorfeniramin	blokada H1 receptorjev
benztropin	blokada ACh receptorjev
dezipramin	inhibicija ponovnega privzema NA
SSRI	inhibicija ponovnega privzema 5-HT
nefazodon	blokada 5-HT ₂ receptorjev
cimetidin	blokada H ₂ receptorjev
prazosin	blokada alfa ₁ NA receptorjev
johimbin	blokada alfa ₂ NA receptorjev
kinidin	neposredna stabilizacija membrane

potrebi dodajati druga ("strategija oktepitve"), vendar tako, da se seštevajo predvsem njihovi pozitivni (terapevtski) učinki, ne pa stranski učinki (glej tabelo 8).

Farmakoekonomika antidepresivov

Starejši (triciklični) antidepresivi so bistveno cenejši od novih (SSRI). Vendar pa številni avtorji (predvsem iz ZDA) trdijo, da je zdravljenje z SSRI učinkovitejše oziroma bolj ekonomično od zdravljenja s tricikličnimi antidepresivi (Sclar in sod. 1994, Joensson in Bebbington 1994, Lane in McDonald 1994). Cena zdravila se namreč ne izraža samo v denarju, ampak tudi v stranskih učinkih, ki jih plača bolnik, oziroma v posledicah prekinitve zdravljenja zaradi stranskih učinkov. Obstajajo pa tudi nasprotna mnenja (predvsem v Angliji), po katerih uporaba SSRI kot antidepresivov prve izbire poveča samo stroške, ne pa tudi učinkovitosti zdravljenja (Song in sod. 1993, Hotope in sod. 1996). Kadar predpiše antidepresiv splošni zdravnik, mora paziti predvsem na interes bolnika. Če predpiše cenejše zdravilo, naj bo ta odločitev zasnovana na optimalni izbiri s stališča učinkovitosti in bolnikovega prenašanja zdravila ter potencialnega tveganja za bolnika.

Misliti globalno, delovati individualno

Sprejemanje odločitve o izbiri antidepresivne terapije temelji na sintezi informacij iz različnih virov, ki pa so pogosto kontroverzne ali si celo nasprotujejo. Zato moramo pri presoji izhajati iz lastnih izkušenj, etičnih in splošnih medicinskih načel, pa tudi zakonskih predpisov. Pogosto naletimo na prepad med znanstvenimi informacijami (ki so pridobljene s študijami na velikih skupinah bolnikov) in interesom posameznega bolnika oziroma zahtevami specifične individualne situacije. Zato je potrebno vedno iskati optimalno zdravljenje za konkretnega bolnika.

LITERATURA

1. American Psychiatric Association: Practice guidelines for major depressive disorders in adults. *Am J Psychiatry*, 150:4 (suppl.) :1-26, 1994
2. Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rompey AH: Fluoxetine and suicide: a metaanalysis of controlled trials of treatment for depression. *Br Med J*, 303:685-692, 1991

3. British Association for Psychopharmacology: Guidelines for treating depressive illness with antidepressants. *Journal of Psychopharmacology*, 7:19-23, 1993.
4. Cassidy S, Henry J.: Fatal toxicity of antidepressants in overdose. *Br Med J*, 295: 1021-1024, 1987.
5. Danish University Antidepressant Group: Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine: a controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl.)*, 90:131-138, 1986.
6. Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: A selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Dis*, 18: 289-299, 1990.
7. De Jonghe F, Swinkles DA: The safety of antidepressants. *Drugs*, 43 (suppl. 2) : 40-47, 1992.
8. Delini-Stula A, Mikkelsen H, Angst J: Therapeutic efficacy of antidepressants in agitated anxious depression - a metaanalysis of moclobemide studies. *J Affect Dis*, 35:21-30, 1995.
9. Goodnick PJ: Pharmacokinetic optimisation of therapy with newer antidepressants. *Clin Pharmacokinet* 27:307:330, 1994.
10. Henry JA: A fatal toxicity index for antidepressants poisoning. *Acta Psychiatr Scand*, 80:37-45, 1989.
11. Henry JA, Alexander CA, Sener EK: Relative mortality from overdose of antidepressants. *Br Med J*, 310:221- 224, 1995.
12. Hotope M, Lewis G, Normand C: Are SSRIs a cost-effective alternative to tricyclics? *BR J Psychiatry*, 168:404-409, 1996.
13. Jakovljević M: Liječenje afektivnih psihoza i drugih poremećaja raspoloženja. In: Lokar J.(ed): *Klinička psihofarmakoterapija*, 212-242. Medicinska knjiga Beograd - Zagreb, 1990.
14. Jakovljević M, Dodig G, Ljubičić Đ, Marić M: Drug treatment of affective disorders. *Psychiatria Danubina*, 4:49-72, 1990.
15. Jakovljević M: Suvremeni pogledi na liječenje depresivnih poremećaja. *Lek*, 1993.
16. Jakovljević M, Mewett S, Stoker M, Folnegović - Šmalc: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in the short and long treatment of depression - our experience with paroxetine. *Zbornik 1. Hrvatskog kongresa farmakologa*, 1993.
17. Jakovljević M: Antidepressivi: dileme - mitovi - činjenice. Zagreb, 1997 (v tisku).
18. Joensson B, Bebbington PE: What price depression? The cost of depression and the cost- effectiveness of pharmacological treatment. *Br J Psychiatry*, 164:665-673, 1994.

19. Kasper S, Hoeflich G, Scholl HP, Moeller HJ: Safety and antidepressant efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Human Psychopharmacology*, 9:1-12, 1994.
20. Kasper S, Schindler S, Neumeister A: Risk of suicide in depression and its implication for psychopharmacological treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, 11:71-79, 1996.
21. Lader M: Quality of treatment : What do new antidepressants offer? *International Clinical Psychopharmacology*, 10 (suppl.1):5-8, 1995.
22. Lane R, McDonald G: Reducing the economic burden of depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 9:229-243, 1994.
23. Lopez-Ibor JJ: Reduced suicidality with paroxetine. *European Psychiatry*, 8: (suppl.1): 17s-19s, 1993.
24. Moeller HJ, Steinmeyer EM: Are serotonergic reuptake inhibitors more potent in reducing suicidality? An empirical study on paroxetine. *European Neuropsychopharmacology*, 4:55-59, 1994.
25. Montgomery SA: The efficacy of fluoxetine as an antidepressant in the short and long term. *Int Clin Pharmacol* 4:113-119, 1989.
26. Montgomery S: Anxiety and depression. Wrightson Biomedical Publishing Ltd, 1990.
27. Mujien M, Roy D, Silverstone T et al: A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand*, 78:384-390, 1988.
28. Mullin JM, Pandita-Gunawardena WR, Whitehead AM: A double-blind comparison of fluvoxamine and dothiepin in the treatment of major affective disorder. *British Journal of Clinical Practice*, 42:51-55, 1988.
29. Nelson JC, Docherty JP, Henschen GM, Kasper S, Nierenberg A, Ward NG: Algorithms for the treatment of subtypes of unipolar major depression. *Psychopharmacology Bulletin*, 31:475-482, 1995.
30. Preskorn SH, Janicak PG, Davis JM, Ayd FJ: Advances in the pharmacotherapy of depressive disorders. *Principles and Practice of Psychopharmacotherapy*, 1:1-24, 1995.
31. Rouillon F, Phillips R, Serruier E, Ansart E, Gerard MJ: Prophylactic efficacy of maprotiline on relapses of unipolar depression. *L'Encephale*, 15:527-534, 1989.
32. Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ: Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants. *Drug safety*, 10:18-46, 1994.
33. Sclar DA, Robinson LM, Skaer TL et al: Antidepressant pharmacotherapy: economic outcomes in a health maintenance organization. *Clinical Therapeutics*, 16:715-730, 1994.

34. Sheehan D, Dunbar GC, Fuell DL: The effect of paroxetine on anxiety and agitation associated with depression . Psychopharmacology Bulletin, 28:139-143, 1992.
35. Song F, Freemantle N, Sheldon T.et al: Selective serotonin reuptake inhibitors: metaanalysis of efficacy and acceptability. Br Med J, 306: 683-687, 1993.
36. Spier sa, Frontera M: Unexpected deaths in depressed medical inpatients treated with fluoxetine. J Clin Psychiatry, 52:377-382, 1991.
37. Suppes T, Calabrese JR, Mitchell PB et al: Algorithms for the treatment of bipolar, manic-depressive illness. Psychopharmacology Bulletin, 31:469-474, 1995.
38. Teicher MH, Glod C, Cole JO: Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. Am J Psychiatry, 147:207-210, 1990.
39. Thakore JH. HPA axis overactivity and the pathogenesis of depression. Irish Journal of Psychological Medicine, 13: 3-5, 1996
40. Turkington C, Kaplan EF: Making the Prozac Decision. A Guide to Antidepressants. Lowell House, Chicago and Contemporary Books, Chicago, 1995