

STRANSKI UČINKI ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

Janez Resman

UVOD

Antidepresivi (AD) so skupina zdravil z različno kemično zgradbo in različnimi mehanizmi delovanja, skupen pa imajo antidepresivni učinek. Poleg tega željenega delovanja, ki se ob primernih odmerkih pokaže šele po približno dveh do treh tednih jemanja zdravila, se navadno že bolj zgodaj v poteku zdravljenja pojavljajo še nezaželeni oziroma stranski učinki (1).

Stranski učinki so pomemben dejavnik antidepresivne terapije, ker:

- vplivajo na sodelovanje in pripravljenost bolnika za jemanje zadostnih doz AD dovolj dolgo časa (compliance),
- vplivajo na življenjsko in delovno sposobnost pacienta,
- vplivajo lahko na potek in zdravljenje morebitnih bolezni, ki spremljajo depresivno motnjo,
- so zanje bolj občutljivi starejši pacienti, pri katerih so depresivne motnje razpoloženja zelo pogoste,
- so za paciente neprijetni, zlasti ob previsokih dozah AD tricikličnega tipa pa lahko nevarni in usodni; ravno pacienti, ki jim predpisujemo AD, so namreč pogosto suicidalni,
- vplivajo na razvoj novih AD.

Zaradi lažjega pregleda AD obstajajo različne delitve teh zdravil. Kriteriji, po katerih jih delimo, pa so navadno kemična zgradba, mehanizmi delovanja in stranski učinki (2, 3).

Glede na kemično zgradbo (število obročev v strukturi formuli) AD lahko delimo na:

- monociklične,
- biciklične,
- triciklične,
- tetraciklične.

Glede na mehanizem delovanja je možna delitev na:

- selektivne inhibitorje ponovnega privzema noradrenalina (NA) (npr. maprotilin),
- selektivne inhibitorje ponovnega privzema serotonina (5-HT) (npr. sertralin, fluoksetin, fluvoksamin),
- inhibitorje ponovnega privzema NA in 5-HT (npr. klomipramin, amitriptilin, doksepin, trazodon),
- AD, ki večajo sintezo NA (npr. mianserin),
- AD, ki potencirajo delovanje NA (npr. bupropion, ki pri nas ni registriran).

Navedeni delitvi kažeta na heterogenost in kompleksnost skupine zdravil z antidepresivnim učinkom. Iz praktičnih razlogov je zato bolj **uporabna delitev** na:

- AD prve generacije (npr. triciklični AD, inhibitorji monoaminooksidaze (IMAO))
- AD druge in kasnejših generacij (npr. tetraciklični AD, selektivni inhibitorji ponovnega privzema 5-HT (SSRI), reverzibilni inhibitorji monoaminooksidaze A (RIMA)).

V tej delitvi se kaže tudi razvoj AD od naključno odkritih, manj selektivnih zdravil do takih s selektivnejšim mehanizmom delovanja. S tem so izločili predvsem neželene učinke zdravila in zmanjšali toksičnost, ki je bolj verjetna pri starejših tricikličnih AD in IMAO, manj pa pri novejših SSRI ali RIMA.

Enostavnejša delitev AD, ki do neke mere upošteva tako mehan-

izme delovanja kot klinične (stranske) učinke, je lahko tudi naslednja:

- AD tricikličnega tipa (TCA),
- SSRI,
- IMAO in RIMA,
- ostali AD.

V Sloveniji registrirani predstavniki teh skupin so prikazani v tabeli 1(4).

Tabela 1: V Sloveniji registrirani antidepresivi

skupina	generično ime	komercialno ime	priporočene dnevne doze za odrasle v mg
AD tricikličnega tipa (TCA)	amitriptilin	Amyzol	50-300
	doksepin	Sinequan	50-300
	kломipramin	Anafranil	50-200
	maprotilin	Ladiomil	50-200
selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI)	fluoksetin	Prozac, Portal, Fluval	20-80
	fluvoksamin	Avoxin	100-300
reverzibilni inhibitorji monoaminoksidaze A (RIMA)	sertralin	Zoloft	50-200
	moklobemid	Aurorix	150-600
ostali	trazodon	Devidon	100-600
	mianserin	Tolvon	30-90
	viloksazin	Vivalan	150-600

MEHANIZMI DELOVANJA AD IN STRANSKI UČINKI

Ena od značilnosti AD je enak končni antidepresivni učinek ob različnih mehanizmih delovanja.

AD vplivajo v različni meri na različne nevrottransmitterske sisteme (serotoninski, noradrenalinški, acetilholinski, histaminski, dopaminski) v centralnem in perifernem živčnem sistemu.

Z različnimi farmakološkimi lastnostmi povzročajo klinične učinke. Starejši AD, npr. TCA, so v svojem delovanju neselektivni. Posledica so raznovrstni stranski učinki. Pri AD z bolj selektivnim delovanjem na nevrottransmitterske sisteme, npr. SSRI, je profil stranskih učinkov ugodnejši.

AD kliničnih efektov ne povzročajo le z vplivom na nevrottrans-

miterske sisteme (mehanizem inhibicije ponovnega privzema ali direktni učinek na receptorje), pač pa nekateri vplivajo tudi neposredno na celično membrano (npr. na Na⁺ - kanalčke), kar je podlaga za kardiotoksične učinke, na nekatere encimske sisteme (npr. na jetrne encime P 450), kar je pomembno pri interakcijah AD z drugimi zdravili. Povzročajo lahko tudi alergične reakcije (5, 6, 7).

Tabela 2: Farmakološke lastnosti in možni klinični učinki antidepresivov (6)

FARMAKOLOŠKA LASTNOST	MOŽNI KLINIČNI UČINKI
blokada ponovnega privzema noradrenalina	antidepresivni učinek tremor tahikardija nespečnost motnje erekcije in ejakulacije
blokada ponovnega privzema serotonina	antidepresivni učinek gastrointestinalne motnje zvečanje ali zmanjšanje anksioznosti spolne motnje ekstrapiramidni stranski učinki
blokada ponovnega privzema dopamina	izboljšanje parkinsonizma sproženje psihoze
blokada muskarinskih holinergetičnih receptorjev	moten vid suha usta sinusna tahikardija zaprtje retenca urina spominske motnje delirij
blokada α ₁ adrenergetičnih receptorjev	ortostatska hipotenzija, vrtoglavica refleksna tahikardija
blokada α ₂ adrenergetičnih receptorjev	priapizem
blokada histaminskih receptorjev H ₁	sedacija hipotenzija večanje telesne teže
blokada dopaminskih D ₂ receptorjev	ekstrapiramidni stranski učinki endokrine spremembe spolne motnje
blokada serotoninskih receptorjev	motnje ejakulacije hipotenzija preprečevanje migrenskih glavobolov

1. ANTIDEPRESIVI TRICIKLIČNEGA TIPA

Stranski učinki so povezani zlasti z neselektivnim vplivom TCA na serotoninski, noradrenalinški, acetilholinski, histaminski in dopaminski sistem v centralnem in perifernem živčnem sistemu, pa tudi z drugimi mehanizmi, npr. z vplivom na konvulzivni prag v možganih ali na prevodni sistem v srcu in kontraktilnost srca (7).

Stranske učinke lahko predvidevamo glede na farmakološke lastnosti posameznih AD.

Tabela 3: Farmakološki profil antidepresivov tricikličnega tipa (8)

blokada ponovnega privzema	postsinaptična blokada receptorjev								
			adrenergič.		holinergič.		histaminskih		serotoninskih
	NA	5-HT	a1	a2	muskarin.	H1	H2	5-HT1	5-HT2
amitriptilin	++*	++	++	+	++++	++++	+++	+	+++
klomipramin	++	+++	++	#	+++	#	+++	#	+++
doksepin	+	#	++	#	++	#	#	#	#
maprotilin	++	#	++	#	++	#	#	#	#

* Učinek je lahko zelo (++++), zmerno (+++), malo (++) , zelo malo (+) izražen ali zanemarljiv (#)

Farmakološke lastnosti pogojujejo klinične učinke AD.

Za AD tricikličnega tipa so značilni zlasti antiholinergični stranski učinki (centralni in periferni), sedacija in ortostatska hipotenzija, ki so posledica antiholinergičnega, antihistaminskega in antiadrenergičnega delovanja.

Predvsem ob zaužitju prevelikih doz TCA se začnejo pojavljati tudi nevarni učinki na prevodni sistem srca in na miokard. Ob visokih dozah so pogostejše še konvulzije.

Tabela 4: Profil stranskih učinkov nekaterih AD (9)

antidepresiv	antiholinergični učinek	sedacija	ortostatska hipotenzija	krči	srčna aritmija
amitriptilin	++++*	++++	+++	+++	++++
doksepin	+++	++++	++	+++	++
maprotilin	+++	+++	++	++++	+++
trazodon	-	+++	+++	++	+
fluoksetin	-	+	+	+	+

* Učinek je lahko zelo (++++), zmerno (+++), malo (++), zelo malo (+) izražen ali pa ga ni (-).

Ti učinki sicer niso enako porazdeljeni med posameznimi AD tricikličnega tipa, vendar so v primerjavi med različnimi skupinami AD značilni zanje (tabela 4).

Pogostejši stranski učinki AD tricikličnega tipa

ANTIHOLINERGIČNI UČINKI

So zelo pogosti. Pojavljajo se pri 40-80% pacientov, ki jemljejo TCA (7). Vzrok je blokada muskarinskih acetilholinskih receptorjev. Odvisni so od doze AD in pacienti sčasoma razvijejo toleranco zanje.

Najizrazitejše antiholinergične učinke imata amitriptilin in doksepin, manjše pa maprotilin (5, 6).

Periferni antiholinergični učinki se kažejo kot suha usta, zaprtje, zastoj urina, motnje vida, tahikardija, sproži se lahko glavkom.

Hujša oblika motnje pa je centralni antiholinergični sindrom z zmedenostjo in delirijem. Do tega pride prej pri starejših pacientih (šestkrat bolj pogosto pri starosti nad 60 let), tistih z organsko možgansko okvaro in kadar kombiniramo TCA z (bazalnim) nevroleptikom, ki ima antiholinergični učinek in/ali antiholinergičnimi zdravili (5, 10).

Pomembno je postopno uvajanje TCA. Antiholinergične učinke zmanjšamo lahko s prilagoditvijo doze ali pa zamenjavo AD. Slednje je vsekakor potrebno, če nastopijo sicer redki zapleti, kot so retenca urina, paralitični ileus ali glavkom ter seveda pri centralnem antiholinergičnem sindromu.

Antiholinergične stranske učinke TCA pa lahko uporabimo kot terapevtske pri zdravljenju nočne enureze, iritabilnega kolona ali prezgodnje ejakulacije. (5, 6)

SEDACIJA

Je tudi pogost stranski učinek. Vzrok za sedacijo je vpliv AD na histaminski, holinergični in serotoninski sistem. Navadno so sedativni efekti polno izraženi že pri nižjih dozah AD. Pri daljši uporabi TCA se lahko razvije toleranca. Bolj sedativna sta amitriptilin in doksepin, nekaj manj pa maprotilin (6, 8).

Sedativni učinek je lahko dobrodošel, če se pacientova bolezen kaže tudi z nemirom in nespečnostjo. Sicer pa je sedacija za paciente neprijetna, ker jih ovira pri vsakdanjih aktivnostih. Mnogokrat je prav ta stranski učinek vzrok za ukinitvev terapije.

OSTALI CENTRALNI STRANSKI UČINKI

Poleg sedativnih in centralnih antiholinergičnih učinkov je pomemben tudi vpliv TCA na *konvulzivni prag*. Predvsem klomipramin in maprotilin, slednji zlasti ob prehitrem večanju doze, lahko sprožita epileptični napad. Konvulzije so opisane pri 0,7-2,2% pacientov, ki jemljejo TCA. Občutljivejši so otroci in pacienti z epilepsijo ter možgansko poškodbo. Večja verjetnost za pojav konvulzij ob zdravljenju s TCA je tudi pri pacientih, ki so pred tem čezmerno uživali alkohol in če kombiniramo TCA z litijem. Pri občutljivih pacientih naj bodo začetne doze TCA nižje kot sicer in višanje postopno (10, 11).

Psihiatrični stranski učinki, npr. sprožitev manične epizode ali psiho-tične motnje, so redki, saj se je po podatkih iz različnih študij maničnost pojavila pri 1-2% pacientov, ki so jemali TCA, hipomaničnost pa pri 6-7%. (5, 9)

Med *ostalimi centralnimi stranskimi učinki* TCA so opisane še motnje govora, spominske motje, parestezije, glavobol, mioklonizmi, tremor, akatizija in diskinezije (9, 10, 12).

AVTONOMNI UČINKI

Med temi je najpogostejša *ortostatska hipotenzija*. Pojavi se pri 20% pacientov, ki jemljejo TCA. Povzročena je večinoma z α_1 adrenergično blokado, pomemben pa je tudi centralni vpliv AD in depresivni učinek na miokard. Toleranca za to motnjo se ne razvije. Bolj občutljivi so starejši pacienti in tisti s predhodno kardiovaskularno boleznijo. Neprijetne so predvsem posledice ortostatske hipotenzije. Pogosti so namreč padci in poškodbe pacientov. Pri 1,6% pacientov, ki se zdravijo s TCA, lahko pričakujemo zlom kolka. Rizične so enkratne večerne doze AD (5, 8).

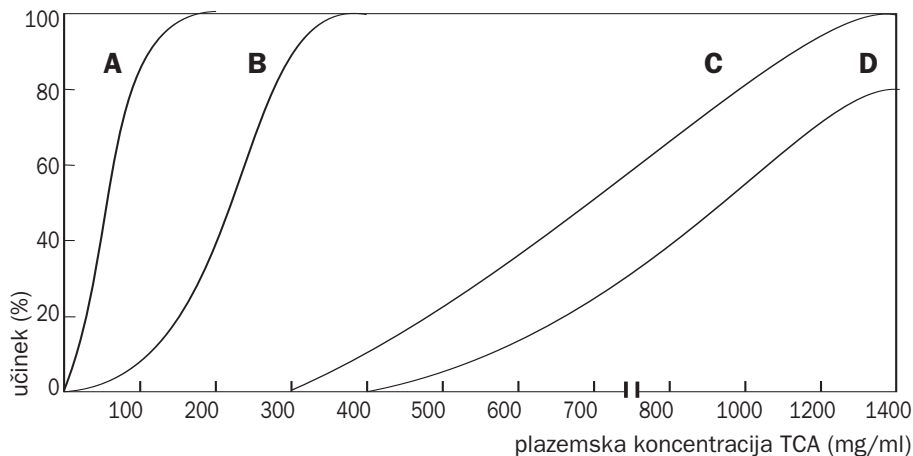
Ostali avtonomni učinki so še zvečano znojenje, palpitacije in zvišan krvni tlak.

UČINKI NA SRCU

Učinki na srcu pomenijo lahko pomembno omejitev zdravljenja s TCA, predvsem pri otrocih ter starejših pacientih in tistih z že obstoječo srčno boleznijo. Že v terapevtskih dozah TCA namreč lahko vplivajo na frekvenco, ritem in kontraktilnost srca. Mehanizmi za to so antiholinergično delovanje, vpliv na ponovni privzem noradrenalina in dopamina, direktni vpliv na miokard in sprememba permeabilnosti membrane. Tako TCA lahko povzročijo sinusno tahikardijo, podaljšujejo čas prevajanja po srčnem prevodnem sistemu (kinidinski efekt) in zmanjšujejo kontraktilnost srca (7, 13).

Predoziranje TCA (s suicidalnim namenom ali nezgodno) pa lahko vodi k resnejšim kardiovaskularnim zapletom. Zlasti ob serumskih nivojih TCA nad 1000 ng/ml pogosteje nastopi hipotenzija, abnormen EKG izvid, srčni blok in aritmije (5).

Slika 1: Povezava med plazemskimi koncentracijami tricikličnih antidepresivov in njihovimi učinki (8)



- A - periferni in centralni stranski učinki povzročeni s takojšnjim vplivom na ponovni privzem kateholaminov in na postsinaptične receptorje
- B - antidepresivni učinek
- C - toksični učinek na centralni živčni sistem: delirij, konvulzije, koma, smrt
- D - toksični učinek na srce: srčni blok, aritmija, smrt

ENDOKRINI IN METABOLIČNI UČINKI

Zvečana telesna teža je razmeroma pogost stranski učinek in je posledica blokade histaminski H1 receptorjev, lahko pa tudi posledica zvečanega teka ob umiku bolezni. Pojavlja se pri okrog 40% pacientov, ki jemljejo TCA, in lahko pomembno negativno vpliva na sprejemanje zdravljenja s strani pacienta (14).

Redkeje nastopa *motnja izločanja prolaktina* s posledično galaktorejo in amenorejo. Najpogosteje je v nastanek motnje vpleten klomipramin (15).

V zezi s TCA so opisane tudi redke *motnje sekrecije ADH* (5).

UČINKI NA KOŽI

Kožni izpuščaji alergične narave se pojavijo pri 4 do 5% pacientov, ki jemljejo maprotilin (6).

HEMATOLOŠKI UČINKI

Ob jemanju TCA se redko pojavijo potencialno nevarne hematološke reakcije. Opisani so primeri agranulocitoze, levkopenije, eozinofilije in trombocitopenije (5, 6).

JETRNI UČINKI

Pogosto lahko TCA povzročijo patološke laboratorijske vrednosti jetrnih encimov, zlasti transaminaz in alkalne fosfataze, ki pa brez kliničnih simptomov in znakov jetrne bolezni niso vzrok za prekinitvev terapije s TCA.

Redkejša je zlatenica z zastojem žolča. Hud zaplet je jetrna nekroza, verjetno ekstremna oblika alergične preobčutljivosti na TCA. Pri tem naj bi bile rizični dejavnik enkratne dnevne doze z nihanji koncentracije zdravila v plazmi čez toksične meje (5).

UČINKI NA SPOLNE FUNKCIJE

Pri moških TCA povzročajo lahko motnje erekcije, ejakulacije in libida, pri ženskah pa motnje orgazma.

Vzrok je vpliv na noradrenergični, serotoninergični in dopaminergični sistem (5, 6).

TERATOGENI UČINKI

Teratogeni učinki niso dokazani, vendar se velja TCA med nosečnostjo po možnosti izogniti vsaj v začetku nosečnosti in pred porodom.

Jemanje TCA v obdobju dojenja ni priporočljivo, ker prehajajo v mleko (5, 16).

ODTEGNITVENA REAKCIJA

Opisani so odtegnitveni simptomi, ki nastopijo najpogosteje v obdobju 48 ur do 2 tednov po nenadni ukinitvi ustaljene terapije s TCA. Kažejo se kot zvečana anksioznost, nemir, znojenje, diareja, piloerekcija ter občutki vročine in mraza, po nenadni ukinitvi TCA pa so opisani tudi primeri delirija in maničnih stanj.

TCA zato ni priporočljivo ukiniti naenkrat, pač pa nižati dozo postopno (5, 17).

POSLEDICE ZASTRUPITVE S TCA

Posledice so resne in lahko nastopi tudi smrt. Do zaužitja prevelikih doz AD pride lahko zaradi suicidalnih namenov, predvsem pri otrocih pa pogosto naključno.

Simptomi, ki se ob tem pojavijo, so: agitacija, delirij, koma, konvulzije, srčne aritmije in zastoj dihanja (5).

Potrebno je vzdrževanje in spremljanje vitalnih funkcij na oddelku za intenzivno nego še vsaj 3-4 dni po zaužitju prevelikih doz (6).

2. SELEKTIVNI INHIBITORJI PONOVNEGA PRIVZEMA SEROTONINA (SSRI)

Ti AD delujejo selektivno tako, da zavirajo ponovni privzem 5-HT, ne vplivajo pa na nevrottransmitterske receptorje. Zato za razliko od TCA ne povzročajo antiholinergičnih, antihistaminergičnih (sedativnih) in anti α_1 -adrenergičnih (kardiovaskularnih) učinkov. Ob tem, razen ob zastrupitvah, ne sprožajo epileptičnih napadov (le v 0,2%) in tudi nimajo direktnih učinkov na srce (6, 7).

Glavni učinki SSRI, ki se kažejo na centralnem živčnem sistemu, gastrointestinalnem traktu in spolnih funkcijah, so posledice serotoni-nergičnega vpliva (18).

Tabela 5: Klinični učinki stimulacije serotoninskih receptorjev

	stimulacija serotoninskih receptorjev		
	5-HT1	5-HT2	5-HT3
klinični učinki	antidepresivni anksiolitični	agitacija nemir nespečnost spolne motnje	navzea bruhanje glavobol

Profil stranskih učinkov je ugodnejši kot pri TCA. Pomembno je, da so ob morebitni zastrupitvi za pacienta varnejši. Zaenkrat niso znani smrtni izidi zastrupitev s samimi SSRI.

Zdravljenje lahko takoj začnemo s terapevtskimi dozami. Ugodnejši profil stranskih učinkov pomeni tudi večje možnosti uporabe pri starejših in pacientih s sočasnimi drugimi bolezenskimi težavami (7, 19, 20).

Izkušnje kažejo, da so včasih nekateri stranski učinki SSRI, čeprav ne ogrožujoči, lahko vendarle za pacienta tako neprijetni in trdovratni, da je potrebno zdravlilo ukiniti in zamenjati.

Pogosti stranski učinki

Najpogosteje se z uporabo SSRI pojavljajo stranski učinki na gastrointestinalni trakt (GIT) in centralni živčni sistem (CŽS).

UČINKI NA GASTROINTESTINALNI TRAKT

Med gastrointestinalnimi stranskimi učinki SSRI so pogosti slabost (navzea), diareja, suha usta, zmanjšanje apetita in telesne teže ter dispepsija. Pojavijo se pri ok. 30% pacientov, ki jemljejo SSRI (21).

Pacienti postopno razvijejo za navzeo toleranco. Včasih so stranski učinki tako izraziti, da je potrebno AD zamenjati.

Izguba telesne teže je značilnost zdravil s serotoninergičnim delovanjem (SSRI), medtem ko serotoninski antagonizem stimulira večanje telesne teže (22).

UČINKI NA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM

Stranski učinki s področja CŽS se kažejo kot glavobol, nemir, nespečnost, zaspanost, tremor in vrtoglavica. Nastopajo pri ok. 20% pacientov.

Znižanje doze AD za krajši čas ponavadi ublaži te stranske učinke, ki sčasoma pominejo (7, 21).

Pri diagnosticiranju stranskih učinkov je potrebno upoštevati, da so nespečnost, anksioznost, motnje apetita in spolne motnje tudi pogosti simptomi depresije.

UČINKI NA SPOLNE FUNKCIJE

Pojavljajo se motnje ejakulacije, orgazma in libida. Kaže, da so ob uporabi SSRI celo pogostejše kot pri TCA (6, 7, 21).

OSTALI STRANSKI UČINKI

Opisani so še pretirano znojenje, kožni izpuščaji, redkeje pa alergične pljučne reakcije s fibrozo in z dispnejo, tahikardija, palpitanje, motnje vida in v zvezi s fluoksetinom izbruhi agresivnosti ter suicidalnih idej. Menijo, da je slednje vzročno povezano z izrazito anksioznostjo, podobno kot pri akatiziji (7, 23, 24).

Teratogeno delovanje ni dokazano, vendar med nosečnostjo in v obdobju dojenja ni priporočljivo jemanje teh zdravil, če to ni nujno.

AD iz skupine SSRI se med seboj nekoliko razlikujejo v pogostnosti pojavljanja posameznih stranskih učinkov.

Tabela 6: Profili stranskih učinkov, ki so nekoliko bolj značilni za posamezne predstavnike skupine SSRI (7)

antidepresiv	fluoksetin	fluvoksamin	sertralin
stranski učinki	anksioznost agitacija nemir glavobol	navzea zaspanost zaprtje anoreksija	diareja tremor suha usta

Za fluvoksamin je bolj kot za ostale predstavnike SSRI značilna navzea, pri fluoksetinu sta pogostejša stranska učinka nemir in anksioznost, sertralin pa bolj kot drugi SSRI povzroča diarejo in redkejše blato. Pri vseh se približno enako pogosto pojavlja nespečnost.

POSLEDICE ZASTRUPITVE S SSRI

V primerjavi s TCA so SSRI ob prekoračenih dozah varnejše zdravilo.

Glavni simptomi, ki se ob tem pojavijo, so agitacija, nemir, nespečnost, tremor, slabost, bruhanje, tahikardija in konvulzije (6, 23).

Literatura ne navaja smrtnih primerov ob predoziranju samih SSRI.

SEROTONINSKI SINDROM

To je resna komplikacija, ki lahko nastopi ob sočasnem jemanju IMAO in serotoninergičnih AD (SSRI, klomipramin). Vzrok je indirektni serotonin agonizem zaradi istočasne inhibicije razgradnje 5-HT in inhibicije ponovnega privzema 5-HT. Sprva se pojavijo tremor, zvečan mišični tonus, mioklonizmi in avtonomni znaki, kasneje pa halucinacije, hipertermija in lahko celo smrt (5, 7).

IMAO so bili prvo učinkovito zdravilo v terapiji afektivnih motenj.

Klasični IMAO (nereverzibilni) pri nas niso registrirani. Njihova uporaba je omejena zaradi možnosti nevarnih interakcij z drugimi zdravili (npr. SSRI, simpatikomimetiki) in tiraminom iz hrane (t.i. "cheese efekt" s posledično hipertenzivno krizo) ter sicer redkejših (vendar npr. pri iproniazidu kar pri 25% pacientov) toksičnih učinkov na jetra, ki so lahko tudi smrtonosni (6, 25).

Novejše in varnejše zdravilo je **reverzibilni inhibitor MAO** vrste A (RIMA) moklobemid, ki je v uporabi tudi pri nas. Z inhibicijo encima MAO vrste A istočasno preprečuje razgradnjo NA, 5-HT in DA, ne vpliva pa na mehanizem ponovnega privzema ali na neurotransmitterske receptorje (26).

Profil stranskih učinkov je ugodnejši kot pri TCA in primerljiv s SSRI.

V primerjavi s TCA povzročajo RIMA bistveno manj antiholinergičnih stranskih učinkov, kardiovaskularnih motenj in sedacije (27, 28, 29, 30).

Pojavljajo se lahko nespečnost, agitacija, razdražljivost, anksioznost, glavobol, vrtoglavica, parestezije, ortostatska hipotenzija, suha usta, motnje vida, slabost, kožne reakcije in redko zmedenost (pri starejših pacientih).

Ob uporabi RIMA so zelo zmanjšane možnosti nevarnih interakcij z drugimi zdravili in tiraminom, kar je značilno za IMAO (28, 31).

POSLEDICE ZASTRUPITVE Z IMAO IN RIMA

Ob zastrupitvi z IMAO je značilna agitacija, ki ob hipertermiji, hipertenziji, tahipneji, tahikardiji, hiperrefleksiji in nehotenih gibih preide v komo.

RIMA so ob predoziranjih varnejše zdravilo. Opisana je izrazitejša sedacija, ni pa toksičnih učinkov na srcu, konvulzij ali respiratornih motenj (32).

4. OSTALI ANTIDEPRESIVI

V to skupino smo uvrstili nekatere AD druge generacije, ki ne sodijo v prve tri skupine, ker bodisi nimajo takih stranskih učinkov kot tipični predstavniki teh skupin ali pa mehanizmi delovanja ne ustrezajo uvrstitvi v katero drugo skupino.

Mianserin preko presinaptičnih mehanizmov spodbuja sintezo NA, ob tem pa ima še antihistaminski in antiserotoninski učinek.

Za mianserin je značilen stranski učinek sedacija, pogosteje se pojavlja povečanje telesne teže, nima pa izrazitih antiholinergičnih in kardiovaskularnih efektov. Nekoliko pogosteje kot pri ostalih AD so opisani tudi primeri granulocitopenije, agranulocitoze, aplastične anemije in trombocitopenije (2, 5, 33, 34).

Trazodon zavira ponovni privzem serotonina, izraženo pa ima tudi antiadrenergično in antihistaminsko delovanje.

Najpogostejši stranski učinki so sedacija, ortostatska hipotenzija, glavobol in navzea. Redkejše so spolne motnje (priapizem, motnje ejakulacije in motnje orgazma), kožni izpuščaji pa tudi motnje srčnega ritma. Nima antiholinergičnih efektov (5, 6, 34).

Viloksazin deluje z inhibicijo ponovnega privzema NA.

Pogostejši stranski učinki so slabost, bruhanje, nižanje telesne teže in glavobol. Nima izrazitih antiholinergičnih, sedativnih ali kardiotoksičnih učinkov (2, 5, 34).

ZAKLJUČEK

Zdravljenje depresij je dolgotrajno. Za uspeh je nujno sodelovanje pacienta, na to pa pomembno vplivajo prav stranski učinki AD. Pacientu je potrebno predpisati tako zdravilo, ki ga bo lahko jemal v zadostnih odmerkih, dovolj dolgo časa, bo ob tem učinkovito in kljub pogosti spremljajoči suicidalnosti zanj tudi varno.

LITERATURA

1. Healy D. Psychiatric drugs explained. London: Mosby, 1993: 54-91.
2. Davis JM. Organic therapies. Antidepressant drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry / IV. Baltimore: Williams&Wilkins, 1985: 1513-37.
3. Dodig G. Antidepresivi. V: Lokar J, ur. Klinička psihofarmakoterapija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1990: 88-117.
4. Ministrstvo za zdravstvo, Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Register zdravil R Slovenije II. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 1995: 272-3.
5. Borg S, Brodin K. Antidepressant drugs. In: Dukes MNG, ed. Meylers side effects of drugs. Twelfth edition. Amsterdam: Elsevier, 1992: 30-78.
6. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadocks synopsis of psychiatry. Behaviour sciences. Clinical psychiatry. Seventh edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1994: 971-98.
7. Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. First edition. Caddo: Professional Communications, Inc., 1996.
8. Kessel JB, Simpson GM. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry / VI, Vol.2. Sixth edition. Baltimore: Williams&Wilkins, 1995: 2096-112.
9. Brown CS, Bryant SG. Major depressive disorders. In: Koda-Kimble MA, Young LY, eds. Applied therapeutics. The clinical use of drugs. Vancouver: Applied Therapeutics Inc., 1992: 57/1 - 57/18.
10. Lejoyeux M, Rouillon F, Ades J, Gorwood P. Neural symptoms induced by tricyclic antidepressants: phenomenology and pathophysiology. Acta Psychiatr Scand 1992; 85: 249-56.
11. Anafranil (clomipramine). Past, present and future. A product profile. Basle: Ciba-Geigy Limited, 1994: 95-102.
12. Fann WE, Sullivan JL, Richman BW. Dyskinesias associated with tricyclic antidepressants. Br J Psychiatry 1976; 128: 490-3.
13. Burrows GD, Vohra J, Hunt D, Sloman JG, Scoggins BA, Davies B. Cardiac effects of different tricyclic antidepressant drugs. Br J Psychiatry 1976; 129: 335-41.

14. Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain: a side-effect of tricyclic antidepressants. *Journal of Affective Disorders* 1984; 7: 133-8.
15. Anand VS. Clomipramine-induced galactorrhoea and amenorrhoea. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 87-8.
16. Matheson I, Pande H, Alertsen AR. Respiratory depression caused by N-desmethyldoxepin in breast milk. *Lancet* 1985; 2: 1124.
17. 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.
18. Goodwin GM. How do antidepressants affect serotonin receptors? The role of serotonin receptors in the therapeutic and side effect profile of the SSRIs. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 4): 9-13.
19. Kasper S, Möller HJ, Montgomery SA, Zondag E. Antidepressant efficacy in relation to item analysis and severity of depression: a placebo - controlled trial of fluvoxamine versus imipramine. *International Clinical Psychopharmacology* 1995; 9 (suppl 4): 2-12.
20. Consultations in clinical psychopharmacology: a rational approach to antidepressant drug selection. New York: Eli Lilly and Company, 1993.
21. Van Moffaert M, Bartholome F, Cosyns P, De Nayer AR, Mertens C. A controlled comparison of sertraline and fluoxetine in acute and continuation treatment of major depression. *Human Psychopharmacology* 1995; 10: 393-405.
22. Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M, Claghorn JL, Mendels J, Petrie WM, Dube S, Small JG. Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 592-602.
23. Cooper GL. The safety of fluoxetine-an update. *Br J Psychiatry* 1988; 153 (suppl 3): 77-86.
24. Power AC, Crowen PJ. Fluoxetine and suicidal behaviour. Some clinical and theoretical aspects of a controversy. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 735-41.
25. Paykel ES, White JL. A European study of views on the use of monoamine oxidase inhibitors. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (suppl 6): 9-17.
26. Hartman D, Cesura AM, Schmid-Burgk W, Amrein R. Relevance of reversible inhibitors of monoamine oxidase type A and of reuptake inhibition for noradrenaline turnover. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91 (suppl 386): 14-21.

27. Paykel ES. Clinical Efficacy of reversible and selective inhibitors of monoamine oxidase A in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91 (suppl 386): 22-7.
28. Versiani M, Nardi AE, Figueira ILV, Stabl M. Tolerability of moclobemide, a new reversible inhibitor of monoamine oxidase-A, compared with other antidepressants and placebo. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82 (suppl 360): 24-8.
29. Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R, Geretsegger Ch, Hebenstreit G, Radmayr E, Stabl M. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (suppl 6): 78-84.
30. Larsen JK, Holm P, Mikkelsen PL. Moclobemide and clomipramine in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 254-60.
31. Kobal M, Košorok M, Terzič D. Novi reverzibilni inhibitor MAO - moklobemid - v naši praksi. V: Felc J, ur. *Viceversa* 10. Slovenske psihiatrične publikacije. Ljubljana: Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo, 1995: 1-12.
32. Beaumont G. Suicide and antidepressant overdose in general practice. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (suppl 6): 27-31.
33. Schönbeck G, Langer G. Mianserin, eine bereicherung für die Therapie mit Antidepressiva. *Eine Schrift für den Praktiker*. 1990.
34. Reynolds JEF, ed. Martindale. The extra pharmacopoeia. Thirty-first edition. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996: 299-339.