

# MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE REZISTENTNIH DEPRESIJ

**Dragan Terzić**

*Človek vedno upa - tudi takrat, ko je izgubil vsako upanje.*

*(Gaurmont)*

V zadnjem desetletju se vse več pozornosti usmerja na depresivne bolezni, ki so bile dolgo časa neupravičeno zapostavljene. Ker se veliko depresivnih bolnikov zdravi v splošni praksi in poznamo veliko število antidepresivov, je v ospredju vse večja potreba, podrobno obvladati to področje. Še vedno je razširjeno mnenje, da se depresije:

- lahko diagnosticirajo,
- uspešno zdravijo,
- imajo dobro prognozo.

Potrebno je opozoriti, da je po novejših študijah v splošni praksi:

1. 14-40% depresivnih pacientov pravilno diagnosticiranih in jim je predpisana ustrezna antidepresivna terapija;
2. 60% depresivnih pacientov diagnostično obravnavanih, kot da imajo psihološke probleme: krizna stanja, nevrotične težave, čezmerno uživanje alkohola in drugih snovi, simuliranje itn;
3. približno 12% diagnosticiranih, kot da imajo različne anksiozne motnje.

---

## **Uporabljene kratice:**

---

IMAO	- inhibitor monoaminooksidaze
TCA	- triciklični antidepresiv
SSRI	- selektivni serotoninski "reuptake" inhibitor
KOPB	- kronična obstruktivna pljučna bolezen
ČŽS	- centralni živčni sistem
CYP	- citokrom P
DA	- dopamin
GABA	- gamaaminobutirična kislina

---

Pri bolnikih iz zadnjih dveh skupin se v terapiji praviloma uporabljajo anksiolitiki, kar sčasoma pripelje do kronifikacije depresivne bolezni. Dejstvo je, da čim dalj traja depresivna bolezen, tem večja je verjetnost, da se bo kronificirala.

Najpogosteje prihaja do omenjenih diagnostičnih napak, ker:

- bolnik ne toži o psihičnih težavah,
- je sočasno prisotna somatska diagnoza,
- gre za starost do 25 let,
- "zunanji razlogi" za depresijo niso ugotovljeni.

Depresija je v mnogih ozirih doživljenjska bolezen, ki terja dolgotrajno (kar pomeni večletno) zdravljenje in temeljito vpliva na bolnika in njegovo okolico.

Tri osnovne karakteristike bolezni so:

1. visoka prevalenca znotraj populacije,
2. bolezen v veliki meri onemogoča bolnika,
3. kronična narava bolezni.

Ugotavljajo, da samo veliki kardiokirurški posegi bolj onemogočajo bolnike v vsakodnevnem življenju.

Življenjska prevalenca velike depresije je v splošni populaciji 3,7 - 6,7%. Kljub temu, da imamo na razpolago veliko število učinkovitih anti-depresivov, pa po različnih podatkih vsaj 10-20% vseh depresivnih pacientov ne reagira ustrezno na zdravljenje tudi po dveh letih.

Če vzamemo, da je prevalenca depresivne bolezni 5% in stopnja rezistentnosti 15%, približno 15.000 prebivalcev Slovenije lahko klasificiramo kot rezistentne na antidepresivno terapijo v določenem obdobju njihovega življenja.

70% vseh samomorov je narejenih zaradi ene od oblik depresivnih bolezni.

8-10% vseh samomorov v depresiji je narejenih z antidepresivi.

Danes ne poznamo splošno sprejete definicije za rezistentno depresijo. Ena definicija trdi, da je to oblika bolezni, ki ne reagira na 2 antidepresiva, druga definicija, ki je najpogosteje uporabljena, da je rezistentna depresija tista, pri kateri ne pride do okrevanja v dveh letih kljub ustrezni terapiji. Ustrezna terapija pomeni uporabo in redno jemanje antidepresivov v ustrezno visoki dozi in dovolj dolgo obdobje.

Razlikovati moramo med kronično in rezistentno depresijo. Sama depresija je v osnovi kronična bolezen, ki terja nekajletno zdravljenje, pa čeprav pride do umika simptomov. Rezistentnost pomeni, da ni pričakovanega odgovora na zdravljenje. Kadar govorimo o kroničnih oblikah depresije, mislimo s tem na rezistentno in obratno. Na osnovi določenih dejstev že v naprej lahko sklepamo na možnost rezistentnosti:

1. čim mlajši je bolnik, tem večja je verjetnost razvoja rezistence. Če ne takoj na začetku, pa pozneje v življenju, še zlasti, če se jim terapija ne daje dovolj dolgo obdobje v ustrezno visokih dozah;
2. bolniki z distimijo so bolj nagnjeni k razvoju velike depresije in se nagibajo k rezistenci;
3. bolniki, ki so introvertirani, odvisni od drugih, anankasti, interpersonalno preobčutljivi, pogosteje zbolijo za depresijo, ki je rezistentna na antidepresivno terapijo. Vse pogosteje je uporabljena diagnoza dvojna (double) depresija. To je oblika depresivne bolezni, v kateri je simptomatika velike depresije "naložena" na distimijo;
4. bolniki, starejši od 65 let, zaradi organskih sprememb centralno živčnega sistema in omejitev, ki jih te spremembe zahtevajo pri doziranju zdravil.

Poznamo nekaj podtipov rezistentne depresije:

1. velika depresivna bolezen, ki kljub terapiji traja vsaj 2 leti,
2. ponavljajoča se velika depresija z rezidualnimi simptomi, ki kljub terapiji traja vsaj 2 leti,
3. distimija, ki ima manj izrazito simptomatiko in ki kljub terapiji traja 2 leti ali več.

Pri tem lahko distimijo razdelimo na

- zgodnjo, ki se začne pred 21. letom starosti,
- pozno, ki se začne po 21. letu starosti.

To omenjamo zaradi tega, ker se depresija pogosto pojavi zelo zgodaj v življenju in že takrat terja uporabo ustrezne antidepresivne terapije.

Zelo previdno moramo oceniti stanje pri depresivnih bolnikih med dvema fazama bolezni. Ugotoviti moramo, če je prišlo do popolnega umika simptomatike ali je ta še prisotna v blagi obliki. Če je prisotna v blagi obliki, ne moremo govoriti o ozdravitvi. Ta simptomatika je tudi izrazito nevarna za ponovni izbruh velike depresije.

10-20% vseh depresivnih bolnikov, ki okreva po prvi epizodi bolezni, v naslednji kaže rezistentnost na terapijo in kronični potek bolezni. Vsaka

naslednja epizoda depresije oz. ponovitev je vse bolj nevarna zaradi razvoja rezistentnosti na terapijo.

Še vedno ne vemo, kje so vzroki rezistentnosti na terapijo. Prvič so začeli govoriti o rezistentnih depresijah v 60. letih in že takrat omenjali nevarnost razvoja alkoholizma in drugih bolezni odvisnosti pri teh bolnikih. Dokler ne bo znan osnovni biološki mehanizem za rezistenco, bo tudi terapija slonela na poskusih in napakah. Zato je osnovnega pomena, da zdravnik ali psihiater ne obupa in postane frustriran zaradi neodzivnosti na terapijo. Depresivni bolniki, ki so preobčutljivi, zelo hitro začutijo nelagodje pri zdravniku in temu ustrezno reagirajo na bolezen in terapijo. Rezultat je zelo pogosto samomor ali samomorilni poizkus in neustrezno sodelovanje pri terapiji.

Danes vemo veliko o vzrokih depresivnih bolezni, toda zelo malo o procesu okrevanja in dolžini zdravljenja. V 5-letnem obdobju (obdobju, v katerem se bolezen ni ponovila) kar 70% bolnikov ni povsem okrevalo. Rezistentnost tako lahko definiramo kot:

1. vsaj 2-letno kontinuirano trajanje bolezni ali
2. vsaj 5 letno nepopolno okrevanje.

## VZROKI ZA REZISTENTNOST DEPRESIJE NA TERAPIJO

*Bolezen gre v človeka z vozom, iz človeka po niti.*

*(grška)*

**A) Somatske bolezni** - sleherna somatska bolezen lahko povzroči depresivno bolezen - od reaktivne oblike do velike depresije. Telesne bolezni zelo vplivajo na rezistentnost, zlasti če so kronične. Zato se morata zdraviti istočasno depresivna in somatska bolezen.

Najpogostejše somatske bolezni, ki so povezane z depresijo in pogosto povzročajo rezistentnost na terapijo, so:

- hepatitisi,
- virusne pljučnice,
- KOPB,
- infektivna mononukleoza,
- AIDS,
- vse oblike malignih bolezni (zlasti karcinom pankreasa),

- endokrine bolezni - zlasti to velja za hormone ščitnice. Hipotireoidizem povzroča zavrite ali retardirane in hipertireoidizem agitirane in anksiozne oblike depresije. Hiperparatireoidizem in slabo kontrolirana sladkorna bolezen sta prav tako pomembni bolezni, ki kronificirata depresivno bolezen;
- praktično vse vrste bolezni CŽS, ki pomembno prispevajo h kroničnosti depresivne bolezni. V ospredju so zlasti pretočne možganske motnje. Pogosto je začetna demenca vzrok rezistentnosti depresivne bolezni. Enako velja za bolnike z epilepsijo, Parkinsonovo boleznijo in multiplo sklerozo;
- nekatera zdravila v času dajanja ali umikanja iz terapije sprožajo razvoj depresije in prispevajo k njeni rezistenci. To velja posebej za kortikosteroide. Še vedno so nasprotujoči si podatki o pomenu oralnih kontraceptivov, ki lahko vplivajo na razvoj in rezistenco depresivne bolezni. Ženskam z depresijo, ki ne reagirajo na terapijo, se svetuje vsaj začasna uporaba drugih kontraceptivov.

Zloraba nekaterih snovi pogosto povzroča izbruh depresije in močno vpliva na njeno rezistentnost. Te snovi so:

- alkohol,
- amfetamin,
- barbiturati,
- droge (zlasti heroin in kokain),
- anksiolitiki (zlasti hipnotiki).

**B) Farmakokinetski faktorji** - pomemben je nivo antidepresivov v plazmi. Zanimivo je, da se občasno najdejo višje koncentracije antidepresivov v krvni plazmi od pričakovane, kar še dodatno otežkoča ugotavljanje vzrokov rezistentnosti. Tako v osnovi ne vemo, kaj je njen vzrok. Največkrat pa je v ozadju prenizek nivo določenega antidepresiva v krvni plazmi.

Pri istočasnem jemanju antidepresivov in drugih zdravil obstaja velika možnost interakcij. Vemo npr., da fenobarbitoni inducirajo mikrosomalne encime, ki katabolizirajo antidepresive. Na ta način znižajo njihov nivo v krvni plazmi.

Poznamo veliko podtipov encima citokrom P 450, ki katabolizirajo določene antidepresive. Na primer:

- CYP 1 A2 - amitriptilin
- CYP 3A 4/5 - amitriptilin  
klomipramin  
dezipramin

- CYP 3A 4/5 - venlafaksin
- CYP 2C 19 - imipramin

Določeni SSRI inhibirajo te encime in na ta način zmanjšajo biotransformacijo teh zdravil. Na primer:

- CYP 1A2 - fluvoksamin
- CYP 2DG - fluoksetin  
paroksetin  
citalopram
- CYP 3A 4/5 - fluoksetin  
fluvoksamin
- CYP 2C 19 - fluoksetin

To je pomembno pri kombinaciji dveh antidepresivov (SSRI + TCA), ker se lahko toksično zviša nivo TCA, ne da bi dosegli željeni klinični učinek. Nekateri citokromi P 450 kažejo genetski primanjkljaj, kar se kaže v njihovem učinku na psihoaktivna zdravila. V drugih primerih so lahko posamezne subskupine citokroma P 450 hiperaktivne, kar pelje v pospešeno presnovo določenega antidepresiva.

Ali je dosežena zaželena doza antidepresiva v krvni plazmi, lahko ugotavljamo s prisotnostjo avtonomnih stranskih učinkov, kot so: obstipacija, suha usta, zamegljen vid, kar pomeni, da je zdravilo, vsaj na periferiji, doseglo željeni nivo. To velja predvsem pri uporabi TCA.

### **C) Napake v diagnostiki in terapiji:**

1. Mešana anksiozno-depresivna stanja - v teh primerih se depresivna komponenta pogosto spregleda in se zdravi z anksiolitiki samo anksiozna komponenta bolezni.
2. Pogosto prehitro nižanje antidepresivne terapije - doza, s katero se doseže evtimija, se začne nižati šele po 8-12 mesecih ali celo pozneje. Sleherno prezgodnje nižanje praviloma pripelje do ponovitve bolezni.
3. Zdravljenje z določenim antidepresivom mora trajati vsaj 4 tedne. V tem obdobju se postopno razvije polni učinek. Prehitra zamenjava pomeni, da določenemu antidepresivu nismo dali možnosti, da razvije klinični učinek. Enako se bo zgodilo z naslednjim uporabljenim antidepresivom, kar v končni fazi pripelje do zmotnega zaključka, da gre za rezistenco.
4. Hudi socialni problemi bolnika vedno vračajo v depresijo, ko je ta že urejena.

5. Psihотиčna komponenta bolezni se hitro spregleda, zlasti če je bolnik omejeno komunikativen. V teh primerih je nujno potrebna začasna uporaba antidepresiva in nevroleptika, ki ima tudi rahel antidepresivni učinek, npr. fluanksol, risperidon.
6. Prenizka doza uporabljenega antidepresiva je zelo pogosta napaka, zlasti v bolnišničnem okolju. Določeni antidepresiv moramo vedno dajati dovolj dolgo obdobje in do maksimalno dovoljene doze, preden preidemo na drug antidepresiv. Za večino TCA to pomeni približno 300 mg dnevno (npr. amitriptilin 3x100 mg; doksepin celo 3x125 mg itn.). Stalno menjavanje antidepresivov, ki jih uporabimo le do srednje doze, pomeni, da nismo izkoristili možnosti, ki nam jih posamezni antidepresiv ponuja.
7. Nesodelovanje bolnikov je verjetno bistvenega pomena. Bolnika moramo seznaniti z antidepresivno terapijo. Moramo ga opozoriti na možni takojšnji izbruh stranskih učinkov in zapoznati klinični odgovor. Poučimo ga o poteku terapije, možnih stranskih učinkih, dolgoročnosti jemanja terapije, predvsem pa o tem, da je nujno redno jemanje zdravil.

Predn preidemo na bistvo, in sicer medikamentozno zdravljenje rezistentnih depresij, je potrebno omeniti potek antidepresivnega zdravljenja, ki v veliki meri zmanjša možnost razvoja rezistence. S slehernim pacientom z depresivno boleznijo postopamo na naslednji način:

1. Opravimo osnovni somatski pregled - EKG, EEG, avtoanamneza, laboratorijske preiskave, kar tudi vpliva na izbiro antidepresiva.
2. Opravimo selekcijo antidepresivne terapije, z ozirom na klinično sliko: inhibiranemu depresivnemu pacientu nikakor ne smemo uvesti sedirajočega antidepresiva, npr. amitriptilin, doksepin, mianserin itn. .
3. O bolezni poučimo pacienta in sorodnike, kar je bistvenega pomena za sodelovanje bolnika pri rednem jemanju terapije. To je morda eden od osnovnih pogojev, ki preprečujejo rezistentnost.
4. Vedno začnemo zdravljenje z nižjo dozo, tako da testiramo, kako bolnik prenaša antidepresiv, in potem v nekaj dnevih zvišamo do srednje visoke doze.
5. Če ni zaželenega učinka, po 4 tednih zvišamo določeni antidepresiv do maksimalno dovoljene doze (za TCA to velja le za bolnišnično okolje).
6. Če tudi po maksimalni dozi ni ustreznega odgovora, zamenjamo določeni antidepresiv, s tem da razen somatskega pregleda ponovimo postopke, kot je omenjeno zgoraj.

7. Terapija z enim antidepresivom mora trajati najmanj 4 tedne, preden ugotovimo, da ni učinkovit. Vsekakor pa mora vzdrževalna terapija trajati najmanj 2 leti.

## ZDRAVLJENJE REZISTENTNIH DEPRESIJ

*Nikdar ni noč tako dolga, da ne bi prišel dan za njo.*

*(ljudska)*

Preden zaključimo, da gre res za rezistentno obliko depresije, moramo ponovno premisliti o možnih napakah v zdravljenju, ki so že prej omenjene. Nekatere oblike rezistentnih depresij bolj reagirajo na TCA, druge na IMAO. Vsekakor sta ti dve veliki skupini preparatov bolj učinkoviti kot SSRI. Razen terapije s psihofarmaki moramo uporabiti vsaj osnovne psihoterapevtske postopke, ker tako vplivamo na bolnikovo zaupanje v terapijo in njeno uspešnost. Preveriti moramo, če ne gre za komorbidnost depresije in somatske bolezni, ki vzdržujejo depresijo. Depresivna bolezen povzroča zakonsko in socialno disfunkcijo, posebej če gre za kronificirano obliko, ko bolnikovo okolje ni več pripravljeno stati bolniku ob strani. S tem se zmanjšuje morebitni uspeh terapije. Zelo velik pomen ima čas. Čimdalj traja depresivna bolezen, večja je verjetnost kronifikacije in rezistentnosti. Sama terapija je potem dolgotrajnejša in uporabiti moramo zdravila v višjih dozah.

Dejavniki, ki napovedujejo boljšo prognozo v primeru rezistentne depresije, so:

1. ustreznost kvaliteta življenja,
2. stabilna služba,
3. poroka,
4. življenje z drugimi osebami,
5. blažja depresivna simptomatika,
6. ni sočasne zlorabe drugih snovi (droge in alkohola),
7. ni sočasne prisotnosti socialne fobije.

Komorbidnost depresije in anksioznosti ne vpliva na uspešnost farmakoterapije.



Že na samem začetku antidepresivne terapije moramo uporabiti ustrezne postopke. Kadar gre za inhibirano obliko depresivne bolezni, začnemo terapijo s stimulirajočimi antidepresivi in obratno, kadar gre za agitirano obliko. V splošni praksi uporabimo pri blagih do srednje težkih oblikah depresij SSRI. V primeru velike depresije je že na začetku zaželena uporaba TCA ali IMAO (pri nas predvsem RIMA). Na začetku antidepresivne terapije uporabimo tudi benzodiazepinske preparate, ki zmanjšujejo ali odstranijo anksioznost. Ta je v najmanj 96% primerov sestavni del depresije. S tem se delno ublaži bolnikovo slabo počutje. Na ta način premostimo čas do začetka učinkovanja antidepresivov. V začetni fazi vedno vodimo pacientovo zdravljenje z enim antidepresivom. Če prvi antidepresiv ni dosegel zaželenega učinka, ga zamenjamo z drugim. Pri TCA velja pravilo, da ga zamenjamo z drugim TCA. SSRI zamenjamo s TCA ali RIMA. Če tudi v tem primeru ne pride do zaželenega učinka, zamenjamo TCA z IMAO ali obratno. Takrat začnemo razmišljati o dvotirni antidepresivni terapiji.

V zdravljenju rezistentnih depresij uporabljamo naslednje postopke:

1. V primeru neustreznega odgovora na določeno antidepresivno terapijo in potem, ko smo poskusili zamenjati en antidepresiv z drugim, uporabimo kombinacijo dveh antidepresivov. Polifarmacija je namreč klinično dejstvo. 70% depresivnih pacientov dobiva še dodatno terapijo poleg antidepresivne (anksiolitiki, drugi antidepresivi). Pri tem moramo paziti na ustrezne interakcije teh zdravil, kot je že prej omenjeno. Vedno kombiniramo antidepresiv, ki ima predvsem serotoninergični učinek, s tistim, ki ima predvsem noradrenergični učinek (npr. maprotilin s klomipraminom). SSRI kombiniramo vedno z antidepresivom, ki ima predvsem noradrenergični učinek (dibenzepin, maprotilin itn.). Pogosto šele kombinacija dveh antidepresivov pripelje do evtimije. Že omenjeno kombinacijo maprotilina in klomipramina uporabimo v začetku terapije v nizkih dozah (50-75 mg maprotilina in 50-75 mg klomipramina in na 2-3 dni višamo eno in drugo zdravilo za 25-50 mg). Namesto klomipramina lahko uporabimo imipramin ali doksepin. V primeru kombinacije SSRI in maprotilina ali dibenzepina v začetku vedno uporabimo SSRI preparat enkrat dnevno (zjutraj) in TCA preparat 75 mg dnevno. Potem doze višamo vsakih 3-4 dni.
2. Zelo učinkovita je uporaba antidepresivov parenteralno. S parenteralnim dajanjem se izognemo učinku prvega prehoda po peroralni uporabi oz. njihovi metabolični presnovi, ki sledi takoj po resorpciji. Že dolgo je uveljavljena intravenozna terapija s klomipraminom in maprotilinom.

Začetna doza je 25 mg klomipramina in 25 mg maprotilina v 250 ml fiziološke raztopine. Izvajamo jo približno 90 min, in sicer 40-60 kapljic na minuto. Ponavadi dobi bolnik vsaj 10 infuzij, njihovo število pa lahko dvignemo na 20 ali več. Infuzije lahko ponovimo po določenem obdobju (npr. po 2 tednih).

3. Kombinacije TCA + IMAO ali SSRI + IMAO (danes praviloma uporabljamo kombinacijo TCA + RIMA, kot je moklobemid) so pogosto še uspešnejše. V tujini so uporabili kombinacijo klasičnega IMAO + TCA brez pomembnejših stranskih učinkov, npr.: fenelzin + amitriptilin ali mianserin + izokarboksazid itn. Omenjeni kombinaciji naj bi bili izrazito učinkoviti. Tudi sočasna uporaba RIMA + TCA je zelo učinkovita. Enako velja za kombinacijo RIMA + SSRI.
4. V primerih rezistentne depresije danes verjetno najpogosteje uporabljamo kombinacijo antidepresiv + litij. Ne vemo, ali litij potencira učinek antidepresiva ali je sam po sebi antidepresiv. Verjetno je oboje. Uporabimo ga v dozi 900 mg dnevno. Ko doseže v krvni plazmi stabilni nivo (0,6 - 0,9 mmol/l), razvije v številnih primerih antidepresivni učinek.
5. Terapija, ki je pri nas praviloma ne uporabljamo, je pa v nekaterih primerih uspešna, je dajanje trijodtironina (T3) s TCA (klomipramin, doksepin, amitriptilin, imipramin). T3 skrajša čas začetka učinkovanja, pospešuje in povečuje učinek TCA. Vemo, da prej depresivni pacienti, čeprav evtireoidni, kažejo bistveno večjo variabilnost v tireoidnem funkcioniranju kot pacienti, ki niso imeli težav zaradi depresije. Verjetno manjša doza T3 (25-50 mg/dn) producira nivo tireoidne aktivnosti, ki je ponavadi najbolj ustrezen in pospeši okrevanje bolnika. Enako uspešno je uporabljen tiroksin (T4), in sicer v dozi 100 mg/dn.
6. Uporaba serotoninskih prekursorjev L-triptofana in L-5-hidroksitriptofana lahko zviša centralni nivo serotonina. To je razvidno vsaj po zvišanju nivoja velikega metabolita - 5-hidroksiindolacetne kisline. Uporabili so ga skupaj s TCA in IMAO. Rezultati njihove uporabe so nejasni, toda določeni indici kažejo, da je učinek terapije s triptofanom + TCA boljši kot uporaba antidepresiva samega. Triptofan se daje v dozi 6-14 g/dnevno. Enako velja, če v terapiji dodamo L-5-hidroksitriptofan v dozi 200-400 mg dnevno.
7. Nekateri antiepileptiki, kot sta karbamazepin in natrijev valproat, imajo tudi antidepresivni učinek. Dokazano je, da ima karbamazepin sam antidepresivni učinek in ublaži ali odstrani depresivno simptomatiko. Če se uporabi v terapiji skupaj s TCA ali IMAO, potem je antidepresivni učinek pogosto zelo izrazit. Podobno učinkuje natrijev valproat, s tem

da začne delovati nekoliko hitreje. Po uporabi karbamazepina pride do hitrega izboljšanja pri približno 30% bolnikov. Karbamazepin in Nalvalproat dosežeta svoj antidepresivni učinek z vplivom na DA in GABA sisteme, tako da regulirata in uravnava funkcijo enega in drugega nevrottransmitterskega sistema. Na ta način se tudi stabilizira evtimno čustveno stanje. V nekaterih primerih uporabljamo tudi druge antiepileptike, kot fenitoin in acetazolamid. Pri bolnicah s poudarjeno zmedenostjo in depresivnostjo v predmenstruacijskem obdobju in puerperiumu je možna uspešna kombinacija acetazolamida in antidepresiva.

8. Uporaba nekaterih benzodiazepinov hkrati s kombinacijo dveh antidepresivov ali antidepresiva in enega od že omenjenih zdravil lahko potegne bolnika iz depresije. To velja predvsem za alprazolam, ki naj bi imel tudi rahel antidepresivni učinek, in klonazepam. Slednji učinkuje na centralni tip benzodiazepinskih receptorjev, ki so v ozki zvezi s Cl<sup>-</sup> kanali, za razliko od perifernega tipa benzodiazepinskih receptorjev, ki so v ozki zvezi s Ca<sup>++</sup> kanali. Uporabimo ga pri motorično aktivnih in čezmerno anksioznih bolnikih.
9. Velikokrat depresivno simptomatiko olajša sočasna uporaba antidepresivov in antagonistov Ca<sup>++</sup> kanalov, ki delujejo antiishemično in antivazokonstriksijsko, in tako izboljša prekrvavljenost določenih možganskih predelov.
10. Bromokriptin, ki učinkuje kot agonist dopaminskih receptorjev in zavira izločanje prolaktina, je lahko koristen pri zdravljenju depresivnih stanj, če se uporabi sočasno z drugimi antidepresivi (v dozi od 10-15 mg dnevno). Enako sta v terapiji koristna dopaminska agonista piribedil in levodopa. Omenjeni preparati pridejo zlasti v poštev pri bolnikih z znižanim nivojem DA metabolita homovanilocetne kisline v plazmi.
11. Sočasna uporaba antidepresivov in psihostimulansov, kot sta metilfenidat in dekstroamfetamin, je lahko koristna terapija, ki je pogosto povezana z veliko nevarnostjo odvisnosti. Nekateri avtorji ugotavljajo, da omenjena kombinacija učinkuje izredno hitro in uspešno pri več kot 70% bolnikov. Metilfenidat se uporablja nekaj tednov po začetku zdravljenja s TCA v dozi 20 mg/dnevno. Zaradi velike nevarnosti razvoja odvisnosti so potrebne dodatne raziskave o koristnosti te terapije.
12. EKT je široko uporabljena terapija za zdravljenje depresivnih bolezni, predvsem rezistentnih oblik. To je izredno uspešna terapija, ki je velikokrat učinkovita, ko odpovedo vsa druga zdravila. V Veliki Britaniji je praksa, da se uporablja dvakrat tedensko, v ZDA pa trikrat tedensko.

13. V 80. letih so omenjali uspehe v zdravljenju rezistentnih depresij s kombinacijo TCA + estrogenih hormonov pri ženski populaciji. V nekaterih primerih je bila uspešna kombinacija TCA in rezerpina. Natančnih podatkov o terapevtski uspešnosti omenjenih kombinacij nimamo.
14. V nekaterih primerih je tudi učinkovita uporaba nizkih doz nekaterih nevroleptikov. Predvsem mislimo na rahlo stimulirajoče nevroleptike - fluanksol in risperidon.
15. V prvi polovici 80. let je bila postavljena teorija, da zvišanje adeno-trifosfata (ATP), ki pripelje do redukcije Na<sup>+</sup>, v veliki meri olajša simptomatiko depresije. Vanadij, naravni element, ki ga najdemo le v sledovih, inhibira ATP-azo. Z uporabo vitamina C, ki reducira njegovo dostopnost, ali z dieto, ki reducira vnos tega elementa, naj bi se depresija izboljšala. To teorijo je potrebno še podrobneje analizirati.

To je bil le kratek pregled pomembnosti rezistentne oblike depresivne bolezni in njenega zdravljenja. Zaradi velikega števila bolnikov z rezistentno depresijo in pomena, ki jo ima ta za ožje in širše socialno okolje ter invalidnost, ki jo povzroča, je zelo pomembno, kako uspešno voditi zdravljenje te oblike depresije. Po nekaterih ocenah nezdravljena ali neuspešno zdravljena depresija skrajša življenje tudi za 15 - 20 let!

*Naj nas ne vznemirja smrt, ampak umiranje!  
(ljudska)*

## LITERATURA

1. Joffe RT, Levitt AJ, Bagby MR, Macdonald C, Singer W: "Predictors of Response to Lithium and Triiodothyronine Augmentation of Antidepressants in Tricyclic Non-response". British Journal of Psychiatry; 1993; 163; 574-78.
2. Scott A.I.F., Whalley LJ : "The Onset and Rate of the Antidepressant Effect of Electroconvulsive Therapy". British Journal of Psychiatry; 1993;162;725-32.
3. Post MR, Uhde TW, Roy-Byrne PP; Joffe RT: "Antidepressants Effects of Carbamazepine." Am J Psychiatry; 1986;143;29-34.
4. Kemp LI: "Sodium Valproate as an Antidepressant." British Journal

- of Psychiatry. 1992;160;121-23.
5. Price LH, Charney DS, Heninger GR: "Variability of Response to Lithium Augmentation in Refractory Depression." *Am J Psychiatry*; 1986;193;1387-92.
  6. Stein G, Bernadt M: "Lithium Augmentation Therapy in Tricyclic-Resistant Depression." *British Journal of Psychiatry* 1993;162;634-40.
  7. Henry AJ: "The Safety of Antidepressants" *British Journal of Psychiatry*; 1992;160-439-41.
  8. Nierenberg AA, White K: "What Next?: A Review of Pharmacologic Strategies for Treatment Resistant Depression." *Psychopharmacology Bulletin*; 26;1990;429-460.
  9. Levine S: "The Management of Resistant Depression." *Acta Psychiat Belg* 1986;141-159.
  10. Terzič D: "Inhibitorji monoaminooksidaze-kaj je to?" *Zdrav vestn*; 1992;61; 631-33.
  11. Amsterdam JP, Marshin G; Potter L: "Fluoxetine Efficacy in Treatment Resistant Depression." *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*; 1994;78;242-61.
  12. Schon M: "Lithium Treatment." *British Journal of Psychiatry*; 1986;149;541-47.
  13. Verhoeven WMA: "Brofaromine in Endogenous S. Depression." *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*. 1994;18;239-41.
  14. Potter WZ: "Andrenoreceptors and Serotonin Reception Function: Relevance to Antidepressant mechanisms of Action." *J. Clin Psychiatry*; 1996;57/suppl 4/-4-8.
  15. Duran T.: "Noradrenergic and Serotonergic Abnormalities in Depression." *J Clin Psychiatry* 1996;57/suppl 4/-14-18.
  16. Burrows GD: "Long-Term Clinical Management of Depressive Disorders." *Clin Psychiatry*; 1992;53;3;32-35.
  17. Frank E, Kupfer DJ, Perel MJ, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, Thase ME, Mc Eachran AB, Grachocinski VJ: "Three-Year Outcome for Maintenance Therapies in Recurrent Depression." *Arch Gen Psychiatry*; 1990;47;1093-99.
  18. Tuma TA: "Effect of Age on the Outcome of Hospital Treated Depression." *British Journal of Psychiatry*; 1996;168;76-91.