

# INDIKACIJE ZA ZDRAVLJENJE Z ANTIDEPRESIVI

**Vukosav Žvan**

## UVOD

Še ni dolgo tega, ko smo antidepresive, katerih uspešna era se je začela pred slabimi 40 leti, predpisovali samo pri najrazličnejših depresivnih stanjih. Takrat, ko so psihiatre nekateri še ločevali na klasične ali biološko usmerjene oziroma tradicionaliste na eni in na psihodiamično usmerjene na drugi strani, je med prvim veljajo prepričanje, da velja "endogene" depresije prepustiti zgolj medikamentom, ostala prizadevanja pa naj bi bila tako ali tako bob ob steno. Pri drugih je nekako veljalo malone za skrunitev psihoterapevtske stroke, predvsem pa kot strokovni neuspeh psihoterapevta, če je pri zdravljenju bolnika z "eksogeno", "nevrotično" ali "reaktivno" depresijo segel tudi po zdravilih. Tragičnih zapletov takih skrajnih stališč, ko je bil bolnik obravnavan zgolj enostransko, pa ni nikoli zmanjkalo in se dogodijo kdaj tudi danes.

Ko so veljale še stare klasifikacijske sheme, je bilo razvrščanje depresivnih stanj v mnogočem odvisno od terapevtovih osebnih stališč, tako rekoč od njegove strokovne ideologije. Zato se zdi, da poleg iznajdbe vse številnejših novih antidepresivov, za katere pa nam je jasno, da vsi vendarle niso boljši od predhodnikov, pomeni nova klasifikacija bistven napredek pri zdravljenju. Le-ta uhaja starim diagnostičnimi predstavam, brišejo in relativizirajo se meje med endogenim, eksogenim, reaktivnim in nevrotičnim in vse skupaj omogoča nov in boljši terapevtski pristop. Bolnika ocenjujemo tudi po drugih vidikih, predvsem z ozirom na globino in resnost klinične slike, njeno trajanje in zgodovino, bolnikovo socialno situacijo, ocenjujemo samomorilno nevarnost ali celo nevarnost razširjenega samomora in upoštevamo telesno komorbidnost, ki je lahko glavni vzrok za depresijo ali pa vsaj pomemben spodbujevalec takega

Doc.dr. VUKOSAV ŽVAN, dr. med  
Klinični center Ljubljana  
Psihiatrična klinika, Center za klinično psihiatrijo  
Studenc 48, 1260 Ljubljana-Polje

stanja. Danes tudi znamo bolje presoditi delež raznih dejavnikov pri nastanku depresivnega stanja in temu primerno uravnavamo naša terapevtska prizadevanja s pravšno kombinacijo psihoterapevtskih, socio-terapevtskih in "organskih" metod. K slednjim pa ne spadajo samo zdravila, ampak tudi že nekatere pozabljene, podcenjevane ali izrinjene metode, kot so elektrokonvulzivno zdravljenje, zdravljenje z odtegnitvijo spanja, svetlobo itd. Depresija je vendarle kompleksna motnja celotne človekove osebnosti in cilj zdravljenja ne more biti samo odpravljanje depresije ali njena odsotnost, ampak izboljšanje celotne kvalitete življenja. Sicer pa je to isti problem, ki smo ga srečali tudi pri shizofreniji in ga nujno srečujemo pri vseh duševnih motnjah oziroma boleznih.

Številne klinične izkušnje in solidne klinične raziskave pa so razširile indikacijsko področje za zdravljenje z antidepresivi tudi v območje nekaterih drugih duševnih motenj, pa tudi na področja drugih strok (generalizirana anksioznost, panične atake, obsesivno kompulzivna stanja, fobije, motnje hranjenja, razni bolečinski sindromi, nekatere osebnostne motnje, v nevrologiji pri Parkinsonovi bolezni, migreni in narkolepsiji, na področju internistike pri idiopatični ortostatski hipotenziji, revmatoidnem artritisu in nevrodermitisu, pri otrocih nekatere oblike enureze itd.). Seveda pa za prav vse našete indikacije, predvsem tiste izven psihiatrije, še ni na voljo dovolj podatkov, ki bi nas povsem prepričali. Kaže pa vendarle, da antidepresivi niso le to, kar pove njihovo ime, in morda celo ni daleč do trenutka, ko jih bo potrebno imenovati s kakim drugim imenom.

Skokovit napredek biokemije in klinike bo v prihodnosti prav gotovo povzročil še večje spremembe klasifikacije, saj bo potrebno združevati tiste bolezenske entitete, ki imajo enak ali podoben etiopatogenetski mehanizem. Uspešno zdravljenje različnih in danes ločenih entitet z antidepresivi pa to trditev vsekakor podpira. Pot do tega je sicer še dolga in ne bo enostavna. Vsekakor se bomo morali izviti iz preveč poenostavljenih predstav o tem, da je ena sama substanca "odgovorna" za določeno duševno motnjo, pri depresiji na primer pomanjkanje serotonina ali noradrenalina, saj je dogajanje v psihi povezano z ubranostjo ali neubranostjo oziroma ekvilibrijem celega orkestra že znanih pa tudi neznanih nevrotansmitterskih in drugih sistemov. K temu povejmo, da je bil registriran triciklik tianeptin (Coaxil), ki deluje antidepresivno, vendar na prav nasproten način kot drugi antidepresivi, torej da povečuje presinaptični prevzem serotonina in s tem zmanjšuje njegovo koncentracijo v sinapsi. To je seveda novo odkritje oziroma novo presenečenje. Revolucij in presenečenj v psihiatriji torej še ni konec!

Ko zdravimo bolnika z depresivnim sindromom, bomo le-tega skušali natančneje opredeliti. Predvsem njegovo trajanje in globino, morebitno samomorilno nevarnost, ocenili bomo tudi bolnikovo konkretno situacijo. Depresivni sindrom bomo poskušali opredeliti po novi klasifikaciji, ali sodi med prave afektivne motnje ali shizoafektivno psihozo, organsko psihično prizadetost ali kako drugo, telesno bolezen. Morda pa gre za depresivno dogajanje ob prilagoditvenih težavah. To razlikovanje je nujno potrebno zaradi ustreznega terapevtskega pristopa in pravilnega razmerja med medikamentozno terapijo, psihoterapijo in socioterapijo. Nekaterim depresivnim bolnikom utegne pretirana medikamentozna terapija celo škodovati, nekaterim pa tudi pretirana in vsiljiva psihoterapija v nepravem trenutku bolezni, saj jih utegne še bolj utrditi pri njihovih občutkih popolne nemoči. Vsekakor ne gre brez obilnih izkušenj, nevarne so tudi prehitre odločitve. Izkušen zdravnik ve, da je za marsikatero, predvsem za laika "lažjo" depresijo skrito kar precej hudo stanje ali pa se bo trenutno stanje lahko že v najkrajšem času prevesilo v zelo težko obvladljivo.

Za tiste, ki še nimajo dovolj ustreznih izkustvenih kriterijev ali pa so omahljivi, naj bi veljalo, da se v dvomljivem primeru prej odločimo za antidepresivno terapijo v naslednjih primerih:

- Depresija presega intenzivnost "lažje" depresije. Samomorilna naravnost je vsekakor zanesljiv znak, čeprav ne edini, da depresija ni lahke narave.
- Bolnik je že v preteklosti ugodno reagiral na zdravljenje z antidepresivi.
- Depresivno stanje spremljajo jasno izraženi vegetativni simptomi.
- Gre za ciklične spremembe razpoloženja, ki imajo dnevne, mesečne ali sezonske karakteristike, kar je značilno za prave afektivne motnje.
- Tudi v družinski anamnezi najdemo podatke o afektivnih motnjah ali o ugodnih učinkih zdravljenja le-teh.
- Ni terapevtskega odziva na dosedanje psihoterapevtsko ali socioterapevtsko vodenje ali kadar le-to ni možno ali indicirano.

### ***Izbor primernega antidepresivnega zdravila***

Prav gotovo je pomembna ali kar odločilna izbira ustreznega medikamenta. Tukaj bi se dotaknili le najvažnejših smernic in dilem. Predvsem v začetku antidepresivne terapije ne gre brez nekaterih shem, čeprav se je marsikatera iz preteklosti izkazala za nepopolno ali celo napačno.

V tej luči se zdi že kar nekoliko presežena shema, ki deli depresivna stanja na dve skupini z ozirom na dva, za terapijo različna ciljna sindroma, in sicer na depresijo z anksioznostjo in psihomotorično vzbujenostjo (agitirana depresivna stanja) in depresivna stanja s psihomotorično zavrtostjo. Zamera tej razdelitvi je v tem, da obadva psihopatološka tipa težko razlikujemo ali je to sploh nemogoče. Pogosto tudi en tip prehaja v drugega in torej ne premoremo zelo validnih kriterijev za to razlikovanje razen daljšega opazovanja.

Podobna zamera lahko velja tudi poskusom razdelitve antidepresivno delujočih substanc z ozirom na omenjena psihopatološka sindroma. Tako so razdelili antidepresive na amitriptilinsko skupino ali tip (s sedirajočim učinkom in izboljšanjem depresivnega razpoloženja), na imipraminski tip (blažji aktivirajoči učinek in izboljšanje depresivnega razpoloženja) in dezipraminski tip (močneje izražena aktivirajoča komponenta, oziroma "energizirajoči" učinek in izboljšanje depresivnega razpoloženja). Izkazalo se je, da je vsaj nekatere antidepresive težko opredeliti po tem principu, za inhibitorje monoamino oksidaze in imipramin, ki bi vsaj teoretično sodili v dezipraminsko, torej "energizirajočo" skupino, pa se je izkazalo, da vsaj tako dobro kot pri inhibiranih depresijah učinkujejo tudi pri stanjih, kjer prevladuje anksioznost in agitiranost. Očitno je tudi to, da se antidepresivi razlikujejo (nekako tako kot nevroleptiki) le po tem, ali sedirajo bolj ali manj, kar očitno zavisi pretežno od stranskih antihistaminskih učinkov.

Po vsem povedanem pa z določeno kritičnostjo oziroma rezervo lahko sprejmemo naslednjo shemo in jo upoštevamo vsaj pri začetni odločitvi glede izbora zdravila.

***Tabela:*** Razdelitev antidepresivov z ozirom na ciljni sindrom (1)

| Zavrto depresivni sindrom | Oba sindroma | Depresivni sindrom z anksioznostjo in agitacijo |
|---------------------------|--------------|---|
| dezipramin                | imipramin    | amitriptilin                                    |
| fluoksetin                | klomipramin  | doksepin  |
| fluvoksamin               | dibenzepin   | mianserin                                       |

|                           |                |   |
|---------------------------|----------------|---|
| Zavrto depresivni sindrom | Oba sindroma   | Depresivni sindrom z anksioznostjo in agitacijo |
| nortriptilin              | maprotilin     | trazodon  |
| paroksetin                | moklobemid     | trimipramin                                     |
| viloksazin                | tranilcipromin |   |

### ***Nekatere posebnosti pri antidepresivnem zdravljenju***

Po osnovnem izboru zdravila razmišljamo še naprej. Pri *težji endogeni depresiji (ali melanholičnem tipu velike depresije)* priporočajo tako pri bipolarnem kot pri unipolarnem pojavljanju začeti s tricikliki, medtem ko naj bi pri "lažjih" ali pri ambulantnih pogosto lahko shajali z drugimi antidepresivi, predvsem zaradi izogibanja toksičnim učinkom triciklikov. Vendar pa ta izbor temelji predvsem na izkušnjah, ne pa na znanstvenih dognanjih, pa tudi ni prav veliko podatkov o delovanju selektivnih zaviralcev privzema serotonina in reverzibilnih zaviralcev monoamino-oksidge pri težjih depresijah. Prav tako pogrešamo več podatkov o zdravljenju distimičnih motenj.

T.i. *larvirane ali maskirane depresije* tudi zahtevajo nekaj pojasnitev. Kot vemo, gre pri tem za razne somatske pritožbe brez pomembnih ustreznih izvidov, afektivna komponenta pa se zdi vsaj pri bežnem oziroma površnem opazovanju nemanifestna. Za tem stanjem naj bi tičala depresivna motnja. Zdi se, da to oznako vendarle uporabljamo preširoko pri vseh mogočih depresivnih stanjih, tudi pri distimijah in celo pri stanjih, ki v osnovi niso depresivna. Tak preširok pristop pa utegne biti škodljiv. Zato ohranjamo naziv larvirane depresije le za pravo depresivno motnjo, ki - vsaj trenutno - poteka na tak način. O tem se bomo prepričali z natančnejšo anamnezo in s študijo poteka depresivne bolezni. Šele tedaj se bomo pri zdravljenju ravnali po znanih načelih antidepresivne terapije.

Nadalje je *atipična depresija* stanje, ki zahteva včasih nekoliko drugačen pristop. Pri tem gre za depresivni sindrom z ohranjeno čustveno modulacijo in katerim od simptomov, kot so pretirana ješčnost, pretirano spanje, občutek zelo težkega telesnega stanja ipd. Pri tej obliki depresije bolj priporočajo inhibitorje monoamino-oksidge kot triciklike, ker so slednji pri tej indikaciji domnevno manj uspešni.

Posebno pozornost zahtevajo *psihotične depresije*. Pri teh se bolj obnesejo triciklični antidepresivi, nujno pa jim je treba dodati nevroleptično zdravilo v nižjih do srednjih odmerkih. Pri nepsihotičnih depresijah pa ugodnejše delovanje kombinacije ni dokazano in je pri njih torej na

mestu monoterapija s samim antidepresivom. Če pri psihotični depresiji ni zadovoljivega učinka kombinacije antidepresiva z nevroleptikom, priporočajo kombinacijo antidepresiva z litijem.

Poseben problem so *agitirane depresije*, ne glede na psihotičnost ali nepsihotičnost. Antidepresivum pri tej indikaciji ne bi smel biti eden aktivirajočih, le-teh se izogibamo. Antidepresivu pa lahko dodamo začasno benzodiazepine ali sedirajoči nevroleptik.

Antidepresive pogosto, včasih kar preveč, predpisujemo pri *shizofreniji*. Vsekakor so antidepresivi uspešni včasih tudi pri indikaciji, vendar mora biti depresivni sindrom jasno izražen. Prepričati se moramo tudi o tem, za kakšno depresijo gre. Če gre za farmakogeno depresijo po dolgotrajni nevroleptični terapiji, velja znižati njen odmerek ali jo celo prekiniti. Če to ni možno, dodamo nevroleptiku še antidepresivum s previdnejšim odmerjanjem. Antidepresivna terapija se uveljavlja tudi pri shizofrenih bolnikih z deficitarno problematiko na področju voljnih in nagonских funkcij. Vendar moramo ravnati previdno, ker lahko obenem z izboljšanjem teh deficitov sprovciramo tudi floridno psihotično simptomatiko.

### ***Vloga litija in karbamazepina pri zdravljenju in preprečevanju afektivnih motenj(1)***

Moderna medikamentozna terapija depresij je stara 40 let, vendar pa je prav tako odločilen korak naprej pomenila uvedba litijeve soli in nekaj kasneje karbamazepina za zdravljenje in preprečevanje afektivnih motenj. Obetavni se zdijo tudi poskusi z valproati.

Antimanično delovanje litija je opisal Avstralec Cade že 1949. Izkazalo pa se je in uvedlo v klinično prakso v začetku 60-tih let, da litij, predpisovan trajno, izkazuje pomemben preprečevalni vpliv na pojavljanje novih depresivnih ali maničnih ali obojnih faz afektivnih motenj pa tudi faz shizoafektivne psihoze. V idealnem primeru litij faze omenjenih bolezni povsem preprečuje, večinoma pa oslabi njihovo intenzivnost, čas njihovega trajanja in njihovo frekveco.

Pri bipolarnem pojavljanju je profilaktičen učinek litija nedvomen in nenadkriljiv. Pri ponavljajoči se depresivni motnji je profilaktični učinek tudi dober, vendar pa je očitno, da pri tej indikaciji ne presega tricikličnih antidepresivov, ki so tudi indicirani za profilakso. Obe profilaktični proceduri sta pri ponavljajoči se depresivni motnji nekako enko učinkoviti.

Antimanični učinek litija je nedvomen in koristen. Vendar pa je priporočljiv pri lažjih bolnikih, pri težji maniji vendarle priporočajo takojšnjo

uvodbo nevroleptikov. Pri rezistentnih maničnih bolnikih priporočajo kombinacijo litija in nevroleptika, čeprav je po slednji pričakovati nekaj več zapletov. Potrebno je vedeti še to, da učinek litija nastopi šele po 8-10 dneh in da sta alternativi za zdravljenje akutne manije tudi karbamazepin in valproična kislina.

Pri ocenjevanju uspeha profilakse z litijem je treba biti previden. Za precej bolnikov, pri katerih menimo, da je bila profilaksa neuspešna, se izkaže, da so terapijo jemali nedosledno, da so jo prekinjali, jemali prekratek čas, prenizke odmerke brez zadostne koncentracije litija v serumu itd. Vendar pa tudi 15-20% bolnikov, ki prejemajo profilakso z litijem po vseh pravilih, na to zdravljenje ne reagira zadovoljivo. Zaradi teh in onih, kjer je profilaksa z litijem kontraindicirana ali pa litija ne prenašajo, so iskali nove profilaktične procedure, s katerimi bi bilo možno litij nadomestiti. Izkazalo se je, a predvsem s kliničnimi izkušnjami in manj z ustreznimi raziskavami, da imajo določen profilaktični učinek depojni nevroleptiki. V začetku 70-tih let pa so Japonci uvedli alternativo za zdravljenje z litijem karbamazepin, ki je strukturno podoben tricikliku imipraminu in je bil doslej v uporabi kot antiepileptik in antinevralgik. Izkazalo se je, da ima karbamazepin soliden antimanični učinek in profilaktičnega pri bipolarnih motnjah. Ni pa trdnih dokazov za njegovo antidepresivno delovanje. Njegova nadaljnja prednost je tudi v tem, da ga lahko v primeru rezistentnosti na litij predpisujemo skupaj z njim.

*Indiciranje profilakse z litijem:* poleg opisanih terapevtskih indikacij je torej glavno indikacijsko področje litija profilaksa pri bipolarni motnji, ponavljajoči se depresivni motnji (unipolarni depresiji) in pri shizoafektivni psihozi. Vendar je profilaktičen učinek pri bipolarni motnji, ki vključuje tudi ponavljajoče se samo manične epizode, in pri ponavljajoči se depresivni motnji zanesljivejši kot pri shizoafektivni psihozi.

Ni odveč poudariti, kako je za uspeh te dolgotrajne terapije, ki je lahko povezana z neprijetnimi ali kar nevarnimi zapleti, potrebno pridobiti za zdravljenje in sodelovanje bolnika in njegove svojce. Potrebno je stalno kontrolirati koncentracije litija v serumu in nekatere laboratorijske variable, kar zahteva trajno in neprekinjeno spremljanje bolnika.

Pri vsakem bolniku posebej opravimo diagnostični postopek in kasneje diagnozo tudi preverjamo, preučimo dosedanji potek bolezni, kvaliteto, trajanje in globino posameznih faz bolezni, njihovo frekveco, trajanje in kvaliteto remisij in bolnikovo celotno situacijo, pri kateri ocenimo, kaj za njega pomeni vsaka ponovitev takšne ali drugačne faze bolezni, kako resno je samomorilno ogrožen in v kolikšni meri je ogroženo

njegovo socialno funkcioniranje. To so približni splošni okviri razmišljanja glede uvedbe profilaktične terapije. Na splošno pa se odločimo za ta režim takrat, kadar bolnik prestane vsaj dve do tri resne afektivne faze, ki so zahtevale zdravljenje, ali še natančneje, če po končani prvi afektivni fazi že v teku enega leta pride do ponovitve ali če po končani prvi afektivni fazi pride v naslednjih 3-5 letih vsaj še do dveh recidivov bolezni.

Če se bolezenske faze bipolarnе bolezni pojavljajo zelo pogosto (če gre za 4 ali več afektivnih faz v enem letu, govorimo o "rapid cycling"), je litij pogosto slabše učinkovit, sami antidepresivi pa so tudi soudeleženi pri nastanku hitrih skokov razpoloženja navzgor. Zato je predpisovanje antidepresivov pri teh bolnikih sploh vprašljivo. Pri njih priporočajo kombiniranje litija in karbamazepina ali pa slednjega v monoterapiji.

Pri mešani afektivni epizodi, kjer se istočasno pojavljata, oziroma iz uro v uro ali iz dneva v dan izmenjujeta depresivno in manično razpoloženje, priporočajo litij v kombinaciji z nevroleptikom.

*Litij v kombinaciji z drugimi psihofarmaki:* Litij je možno kombinirati brez kakršnih koli znanih neugodnih stranskih učinkov z tricikličnimi antidepresivi. Pri selektivnih inhibitorjih ponovnega privzema serotonina in pri ireverzibilnih inhibitorjih monoaminooksidaze lahko pride do zvišane toksičnosti obeh substanc, po drugi strani pa se te, včasih sporne kombinacije, celo priporočajo v strokovni literaturi, posebno pri rezistentnih stanjih, in jih bolniki kar dobro prenašajo.

Tudi kombinacija litija z nevroleptiki ne predstavlja večjih zadržkov, če bolnika skrbno spremljamo in se držimo običajnih odmerkov. Treba pa je vendarle računati z nekoliko višjo incidenco nevroleptičnega malignega sindroma in drugih zapletov!

Neproblematična se zdi kombinacija litija z benzodiazepini. Prav tako je možno istočasno z litijem izvajati tudi elektrokonvulzivno zdravljenje, vendar je pri tem treba računati na nekaj več začasnih organskih zapletov, kot jih sicer vidimo pri sami elektrokonvulzivni terapiji.

Narkoza zviša tveganje za intoksikacijo z litijem, zato nekaj dni pred anestezijo prekinemo litij in ga uvedemo po operaciji šele po tem, ko je bolnik metabolično povsem urejen.

*Trajanje profilakse z litijem:* To je zelo pogosto vprašanje, na katerega ni možno vedno zanesljivo odgovoriti, ker so na voljo sicer mnoga klinična opažanja, manj pa je zanesljivih kontroliranih študij.

Če terapijo z litijem pravilno izvajamo, potrebuje za oceno njene učinkovitosti vsaj 1-2 leti! Ni prav, da prezgodaj obupamo, in to še preden



smo se prav prepričali, koliko je bilo po uvedbi profilakse z litijem bolezenskih faz, kakšna je bila njihova intenzivnost in kako dolgo so trajale.

Če smo prepričani, da je litijeva profilaksa uspešna, svetujejo, da po 3 letih poskusimo z znižanjem odmerka, nekateri tudi priporočajo postopno in nikoli abruptno prekinitev medikamenta. Ob prvih znakih recidive se seveda vrnemo na staro terapevtsko shemo. Vsekakor pa je prekinjanje uspešne profilakse povezano z recidivno nevarnostjo. Zato pri prejšnjih zelo pogostih in globokih afektivnih fazah in pri resni samomorilni nevarnosti dajemo litij tudi trajno.

### **ANTIDEPRESIVI PRI PANIČNIH MOTNJAH (1,4)**

Pri tej indikaciji so se v kontroliranih študijah dobro izkazali nekateri triciklični antidepresivi in inhibitorji monoamino oksidaze ter visokopotentni benzodiazepini. Učinkovitost je prav tako ali še bolj prisotna pri bolnikih, kjer gre hkrati tudi za agorafobijo. Nekateri serotonergični antidepresivi iz kroga selektivnih inhibitorjev privzema serotonina so prav tako obetavni, čeprav o njihovi učinkovitosti še ni prav veliko sistematičnih študij.

Med tricikli sta se pri tej indikaciji najbolj izkazala imipramin in klomipramin, čeprav so pozitivne izkušnje tudi z nekaterimi drugimi, na primer z dezipraminom in nortriptilinom.

Med benzodiazepini sta uspešnost pri paničnih motnjah najbolj izkazala alprazolam in klonazepam (sicer antiepileptik).

Primerjalni učinek antidepresivov in alprazolama je približno enak, vendar pa je potrebno vedeti, da pri slednjem zaznamo učinek hitreje kot pri tricikličnih, pri katerih nastopi učinkovanje šele po intervalu 3-4 tednov. Po 8 tednih zdravljenja pa je učinek približno enak pri enih in drugih. Dober argument za to, da bomo pri paničnih motnjah prej predpisali antidepresivno zdravilo, pa je ta, da gre pri benzodiazepinih za možnost zlorabe. Kljub temu pa pri zelo težkih paničnih atakah, predvsem pri akutnem dogajanju, ne bomo shajali vsaj brez začasne, tudi parenteralne uporabe benzodiazepinov skupaj z antidepresivi.

Pri paničnih motnjah so prav tako učinkoviti inhibitorji monoamino oksidaze, ki pa pri nas niso dostopni. Zdravljenje z njimi je lahko tudi nevarno. Reverzibilni inhibitorji monoamino oksidaze pa pri tej indikaciji še niso dovolj raziskani, čeprav so dosedanje izkušnje z njimi kar obetavne.

Pri zdravljenju paničnih motenj oziroma atak z antidepresivi je okvirni odmerek tak, kot je običajen pri depresijah ali pa še višji, če ni zaželenega učinka. Seveda ni rečeno, da ne bi shajali tudi z nižjimi odmerki in tako terapijo tudi začnemo z dozo, ki je celo nižja od antidepresivne, in jo polagoma višamo. S tem se tudi izognemo pogostim stranskim učinkom antidepresivov, ki jih bolniki s paničnimi motnjami nemalokrat doživljajo zelo hudo.

Glede trajanja antipaničnega zdravljenja ni trdnih pravil. Če smo simptomatiko dobro omilili, priporočajo po nekaj mesecih postopno prekinitev zdravljenja in ponovno uvedbo zdravila, če do paničnih atak spet pride.

Posebno pri bolnikih, ki na medikamentozno zdravljenje paničnih atak pomanjkljivo reagirajo, ne smemo pozabiti na kombinacijo s psihoterapevtskimi oziroma vedenjsko terapevtskimi metodami.

### **GENERALIZIRANA ANKSIOZNOST IN ANTIDEPRESIVI (1,5,6)**

Pri generalizirani anksioznosti ne moremo brez zgodovinskih utrinkov, ne gre pa tudi brez omembe alkohola kot najstarejše protistresne droge. Starejša zdravila pri tej indikaciji so bila paraldehid, bromidi in barbiturati, sedaj pa prevladujejo benzodiazepini in nekateri nebenzodiazepinski anksiolitiki. Poskusi so tudi z beta blokatorji.

Kaže pa, da tudi pri generalizirani anksioznosti obstajajo kot alternativna zdravljenja nekateri triciklični in heterociklični antidepresivi, pri agitiranih anksioznih bolnikih pa tudi reverzibilni inhibitor monoamino-oksidge moklobemid. Odmerjanje je primerljivo s tistim pri depresiji in pri paničnih motnjah. Včasih je prav paradokсно, da bolnikovo subjektivno izboljšanje sovpada s povečano stopnjo nekaterih fizioloških simptomov, ki verjetno nastanejo zaradi stranskih učinkov antidepresivov. Opisano dogajanje je torej prav nasprotno tistemu, ki smo ga vajeni pri terapiji depresije.

## **ANTIDEPRESIVI PRI OBSESIVNO KOMPULZIVNIH MOTNJAH (1,7)**

Pri obsesivno kompulzivnih motnjah so preizkušali najrazličnejše psihofarmake, najbolj pa so se spet uveljavili antidepresivi. Učinkovita in tudi najbolj raziskana sta imipramin in klomipramin, pri čemer dajejo prednost prvemu, dober in potrjen učinek pa kažejo tudi selektivni zaviralci prevzema serotonina fluvoksamin, sertralin, paroksetin in fluoksetin. Posamezna opažanja kažejo na to, da utegnejo učinkovati tudi inhibitorji monoaminooksidaze pri bolnikih, ki izkazujejo obsesivno kompulzivne motnje obnem s paničnimi napadi oziroma težjo anksioznostjo.

Pri obsesivno kompulzivnih motnjah so omenjeni antidepresivi učinkoviti, ne glede na to, ali je depresivna komponenta izražena ali ne. Vedeti pa moramo, da učinek zdravljenja nastopi šele kasneje, kot smo vajeni pri zdravljenju depresij, lahko celo šele po 2-3 mesecih, česar pri vodenju terapije in seznanjanju bolnika nikakor ne smemo pozabiti. Tudi odmerki zdravil so praviloma višji kot pri depresijah (npr. klomipramin 150-300 mg dnevno, fluoksetin do 80 mg dnevno), le za vzdrževanje zadostuje nekaj nižja doza. Tudi tu velja, da je treba odmerke znižati zelo počasi, ker po hitrem prekinjanju pride do recidiv. Farmakoterapijo poskušamo reducirati oziroma prekinjati šele po 18 mesecih po nastopu zadovoljivega učinka. Opozoriti je potrebno tudi to, da pri tako izrazito težki in kronični bolezni, kot je obsesivno kompulzivna motnja, ne bi smeli imeti pretiranih terapevtskih pričakovanj. Po zdravljenju so namreč popolne remisije zelo redke in moramo biti zato nadvse zadovoljni, če na primer pri zdravljenju s klomipraminom pri 2/3 bolnikov pride do 30 - 60% redukcije njihovih prisilnih simptomov.

## **ANTIDEPRESIVI PRI FOBIJAH (1,8,9,10)**

Poleg psihosocialnih terapevtskih prizadevanj, predvsem kognitivno vedenjske terapije, so antidepresivi lahko učinkoviti tudi pri fobijah. Pri specifičnih fobijah je učinkovita predvsem vedenjska terapija. V zadnjem času pa veliko raziskav potrjuje dober učinek inhibitorjev monoaminooksidaze, predvsem fenelzina, pri socialni fobiji. Uspeh je opazen pri 2/3 bolnikov v primerjavi z 1/3 bolnikov, ki so bili tretirani s

placebom. Terapija s fenelzinom pa je zelo toksična, učinek se izkaže ponavadi po 6 tednih in traja ves čas zdravljenja. Reverzibilni inhibitorji monoaminooksidaze, na primer moklobemid, so seveda dosti varnejši in pri socialni fobiji prav tako dobro učinkujejo, posebno pri njeni generalizirani obliki. Vendar pa so potrebni višji odmerki kot pri depresijah (tudi več kot 600 mg dnevno) in tudi daljše, 2 leti trajajoče zdravljenje.

Predvsem pri delni obliki socialne fobije preskušajo tudi beta blokatorje.

### ***ANTIDEPRESIVI PRI MOTNJAH HRANJENJA (1,11)***

Tudi pri motnjah hranjenja so se - poleg psihoterapevtskih in vedenjsko terapevtskih procedur - uveljavili pri nekaterih stanjih antidepresivi. Razumljivo je, da so le-ti uspešnejši, če je v ozadju motnje pomembno izražena depresija.

Pri anoreksiji so delali poskuse z najrazličnejšimi psihofarmaki in tudi z antidepresivi. Za nekatere (amitriptilin in klomipramin) pa se je izkazalo, da niso dosti boljši kot placebo. Vendar nekatere antidepresive pri tej indikaciji vendarle kaže predpisovati pri pomembno izraženi depresivni komponenti tudi še po vzpostavljanju primerne teže.

Tem bolj pomembno pa je psihofarmakološko zdravljenje bulimije. Pri tej indikaciji je kar precej kontroliranih študij, ki kažejo na učinkovitost raznih antidepresivov, predvsem dezipramina, imipramina, trazodona in fluoksetina. Koristni so tudi nekateri inhibitorji monoaminooksidaze. Vse dajemo v odmerkih, ki so sicer v navadi pri depresijah, pri fluoksetinu pa tudi višje. Zaključki vseh poskusov zdravljenja niso enoznačni, sporočajo pa, da je nekako pri 75% bolnikov z bulimijo zaznati pozitiven učinek, ki se kaže z znižanjem frekvence bulimičnih atak za 50%. Morda pa je vtis glede učinkovitosti tega zdravljenja nekoliko slabši tudi zaradi tega, ker ti bolniki slabše sodelujejo ali pa gre zaradi pogostega bruhanja za slabšo resorpcijo zdravil. Zato priporočajo spremljanje nivoja antidepresiva v plazmi.

## **POSTTRAVMATSKA STRESNA MOTNJA IN ANTIDEPRESIVI (12)**

Pri posttraumatski stresni motnji se zdi najbolj učinkovito zdravljenje s tricikličnimi antidepresivi, na primer amitriptilinom in imipraminom, pri čemer verjetno ne gre za antidepresivne in anksiolitične učinke. Uspešnost zdravljenja pa lahko presodimo šele po najmanj 8 tednih, potem je potrebno še vzdrževalno zdravljenje najmanj eno leto, čeprav ustreznih študij za povedano ni prav veliko. Prav tako še ni dosti podatkov o delovanju drugih antidepresivov, litija, beta blokatorjev, karbamazepina in valporatov. Nevroleptiki in anksiolitiki pa se pri tej indikaciji niso izkazali.

## **ANTIDEPRESIVI PRI BOLEČINSKIH SINDROMIH (1)**

Pri kroničnih bolečinskih sindromih, pri čemer igra njihova etiologija celo podrejeno vlogo, so se v določenem smislu izkazali za uspešne tudi antidepresivi. Učinkovitost je videti v tem, da bolnik ob antidepresivni terapiji potrebuje nižje odmerke analgetikov (tudi opiatov!), ali pa v tem, da nastopi potreba analgetične terapije kasneje. Opisali so tak ugoden učinek pri bolečinah zaradi malignih obolenj, pri revmatoidnem artritisu, raznih glavobolih, bolečinah v hrbtenici in pri lumboishialgijah, pri diabetični nevropatiji, postherpetični nevralgiji, pri fantomskih bolečinah in pri nevralgiji trigeminusa in glosofaringikusa.

Mehanizem delovanja ni znan. Možno je, da antidepresivi delujejo direktno preko enkefalinov ali indirektno po mehanizmu izboljšanja razpoloženja in spremembe načina doživljanja bolečine - vemo namreč, da je pri anksioznih in depresivnih stanjih prag bolečine znižan in lahko torej bolečino smatramo v nekaterih primerih vsaj delno za varianto depresije.

Analgetično delovanje antidepresivov nastopi lahko že po nekaj dneh zdravljenja, torej prej kot pri zdravljenju depresije. Tudi odmerek antidepresiva je pri bolečinski terapiji lahko za polovico nižji, kar bi govorilo celo za nekakšen primarni antinocceptivni učinek antidepresivov, ki je zato izražen tudi pri stanjih brez depresije.

Pri tej indikaciji priporočajo predvsem triciklične antidepresive: amitriptilin, imipramin, klomipramin in doksepin, v poprečnih dnevni odmerkih 75 mg. Preizkušajo tudi inhibitorje monoaminooksidaze in trazodon, pri poskusu na živalih pa sta to delovanje pokazala maprotilin in mianserin.

## **RABA ANTIDEPRESIVOV PRI ODTEGNITVENIH SINDROMIH (1)**

Antidepresive lahko včasih indiciramo tudi pri tej indikaciji, predvsem po alkoholu in opijatih, posebno če je v ospredju klinične slike depresivno stanje.

Pri lažjem odtegnitvenem sindromu lahko uspemo z doksepinom, pri težjih odtegnitvenih znakih, kjer se bojimo delirija in epileptičnih napadov, pa je potrebno biti previden in je bolj na mestu zdravljenje s klometiazolom.

## **ANTIDEPRESIVI PRI MOTNJAH SPANJA (1)**

Motnje spanja so zelo pogosto združene z najrazličnejšimi depresivnimi stanji. Navadno pa zadostuje namesto običajnih hipnotikov kako antidepresivno zdravilo z močnejšim antihistaminskim (sedativnim) učinkom, kot so na primer amitriptilin, trimipramin, doksepin, mianserin in maprotilin.

## **LITERATURA**

1. Benkert O, Hippus H. Psychiatrische Pharmakotherapie. Berlin: Springer, 1992.
2. Dodig G. Antidepresivi. V: Lokar J ed. Klinična psihofarmakoterapija. Beograd: Medicinska knjiga, 1990, 88-117.
3. Jakovljević M. Liječenje afektivnih psihoza i drugih poremećaja raspoloženja. Ibidem, 214-42.
4. Abby JF, Manuzza S, Coplan JD. Panic Disorder and agoraphobia. V: Kaplan HI, Sadock BJ eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry. Sixth Ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1995: 1191.
5. Papp LA, Gorman JM. Generalized anxiety disorder. Ibidem: 1236.
6. Delini-Stula A, Mikkelsen H, Angst J. Therapeutic efficacy of antidepressants in agitated anxious depression - a meta - analysis of

- moclobemide studies. *Journal of Affective Disorders* 1995; 35:21-30.
7. Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder. V: Kaplan HI, Sadock BJ eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sixth Ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1995: 1218.
  8. Barlow DH, Liebowitz MR. Specific phobia and social phobia. *Ibidem*, 1204.
  9. Versiani M et al. The long-term treatment of social phobia with moclobemide. *International Clinical Psychopharmacology* 1996, 11(suppl 3): 83-8.
  10. Pollack MH, Gould RA. The pharmacotherapy of social phobia. *Ibidem*, 71-5.
  11. Garfinkel PE. Eating disorders. V: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Sixth Ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1995:1361.
  12. Davidson JRT. Posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. *Ibidem*: 1227.