

Mitmepalgeline depressioon eeldab mitme- toimseid antidepressante

Lembit Mehilane – TÜ psühhiaatrikliinik

atüüpiline depressioon, depressiooniravimid, ülekaalulisus, seksuaalhäired, krooniline valu, suitsetamine

Depressiooni kliinilised sümptomid on erinevatel indiviididel erinevad. Pole antidepressante, mis oleksid võrdväärselt efektiivsed kõikide depressioonivormide korral. Patsiendile individuaalselt sobivaima ravimi valikuks peab arstil olema oskus ja võimalused. On teada, et enam kui 50% Eestis välja kirjutatud antidepressantidest on määranud perearstid. Kõige sagedamini ordineeritakse tsipramiili ja tsipraleksi. Artiklis on antud ülevaade erinevatest depressioonivormidest ja nende raviks sobivatest preparaatidest.

Antidepressantide toime eksperimentaalne hindamine võib toimuda erinevatel tasanditel: molekulaarne, rakuline, struktuuriline, isiksuse tüübist lähtuv (1–5). Milline on nende katsetõendite kliiniline tähendus, kuidas neid tõlgendada kliinilises keeles, ei ole päris selge. Samuti ei ole teada, milliseid tagajärgi võib tuua aastatepikkune ravi näiteks näiliselt ohutute serotoniini tagasihaaret pärssivate antidepressantidega. Psühhofarmakoterapia ajalugu ei oma piisavalt kogemust tundeelu aastatepikkuse, väga selektiivse neuromediatoorse toimeainega mõjutamise tagajärgedest. Pikaajase ravi negatiivsetest tagajärgedest on rohkem andmeid neuroleptikumide ja antiepileptikumide kohta. Müüt kõikide antidepressantide võrdväärsest antidepressiivsest toimest on eksperimentaalsete ja kliiniliste uuringutega hajutatud (2, 6, 8). Erineva neurokeemilise toimega antidepressantide kliinilises efektiivsuses on suured erinevused, mis ei tulene ainult nende kõrvaltoime iseloomust, vaid erinevast mõjust monoamiinide ainevahetusele. Antidepressantide kasutamisel klassikalistel, tüüpilistel depressioonijuhtudel ilmneb antidepressiivne toime 60–75%-l keskmise ja raske depressiooniga patsientidest. Enamasti on tritsüklilised ja paljutoimised antidepressandid tõhusamad kui selektiivsed serotoniini või noradrenaliini tagasihaarde pärssijad (5, 6, 9, 16). Iga antidepressandi individuaalne mõjus on erinev erinevat tüüpi depressiooni puhul ja ka erinevatel haigetel näiliselt sarnase kliinilise pildi korral.

Enamasti on avaldatud arvamust, et serotoniini ainevahetust mõjutavad antidepressandid on eelise näidustatud ärrituvuse, impulsiivsuse- ja ärevushäiretega seotud seisundite korral. Noradrenergilise süsteemi toimivad antidepressandid suurendavad eeskätt erksust, vigiilsust ja motivatsiooni (2, 6, 7). Reboksetiin, moklobemiid, bupropioon, duloksetiin on märkimisväärselt tõhusamad kui selektiivsed serotoniini tagasihaarde pärssijad depressiivsete häirete korral, kus on esiplaanil energia, huvi ja motivatsiooni langus, nälg süsivesikute järele, kaalutõus, unisus, väsimus, krooniline valu ning sotsiaalse suhtluse alanemine (2, 4, 8). Krooniliselt noradrenaliini ja/või dopamiini süsteemi selektiivselt toimivad ravimid parandavad kognitiivseid funktsioone, mis on seotud dopamiini aktiivsusega prefrontaalses korteksis, enam kui serotoniini tagasihaarde pärssijad. Nende toimel suureneb sotsiaalne ja käitumisaktiivsus ning stressitaluvus (2, 5). Krooniliste serotoniini tagasihaarde pärssijate toimel paraneb oluliselt stressitaluvus, kuid sotsiaalne ja käitumisaktiivsus ei pruugi suurened ka pikaajase ravi tulemusel (5).

Dopamiinsüsteemi defitsiidi korral esinevad (4, 8)

- puudulik aje, iha motivatsioon ja tahteaktiivsus;
- alanenud meeleolu ja rõõmutundmise võime;
- kognitiivne kahjustus;
- füüsilise ja vaimse aktiivsuse alanemine;
- alanenud algatus- ja võitlusvõime, ettevõtlikkus

ning isikupärane agressiivsus oma soovide ja kavatsuste elluviimisel.

Närvisüsteemis toimivad erinevad mediaatorid avaldavad erinevat mõju psüühilistele funktsioonidele.

Väärib märkimist, et dopamiinsüsteemi puudlikkuse korral esinevad eelkirjeldatud sümptomid sagedamini somaatilist tüüpi depressiooni korral. Samuti on neid kirjeldatud sesoonse depressiooni, düstüümia, somaatilise haigusele kaasneva tunde-eluhäire, bipolaarse meeleoluhäire, negatiivse sümptomaatikaga skisofreenia ning psühhoaktiivsete ainete tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäirete korral. Selliste haigete tavaline, aktiivne edule orienteeritud elulaad asendub passiivsema hoiakuga – ebaedu vältimisega. Vähe väljendunud sümptomaatika tõttu jäävad need haiged pikka aega avastamata, adekvaatse ravita või nende häireid seostatakse ekslikult vaid objektiivsete eluraskuste või kehalise haigusega.

Depressioonihaike raviks läheb vaja mitmeid eritoimseid antidepressante. 1960. aastast on teada, et mõned meeleoluhäirega patsiendid reageerivad vaid monoaminooksüdaasi inhibiitoritele, teised seevastu tritsüklilistele antidepressantidele (12, 13). Kui on andmeid, et keegi perekonnast reageeris hästi monoaminooksüdaasi inhibiitoritele, võib suure tõenäosusega loota, et ka teised selle sugupuul psüühikahäiretega haiged reageerivad paranemisega samatüübilisele antidepressandile. Suur osa kerge depressiooniga haigetest võib reageerida soodsalt neist mis tahes toimetüübiga ravimile. Siiski on olemas teatud osa depressiivseid haigeid, kes reageerivad selektiivselt kas noradrenaliini tagasihaarde pärssijatele või ainult serotoniini tagasihaarde pärssijatele (2, 6, 13). Depressiooni kliiniline omapära igal konkreetsel juhul tuleneb geno- ja fenotüübi individuaalsetest iseärasustest, erinevast isiksuse arenguloost (vt jn 1). Kaldumus depressiooni erinevate sümptomite – psüühiliste, somaatiliste, käitumuslike – individuaalsele avaldumisele on kaasasündinud *nature*- ja väliste *nurture*-tegurite

koosmõju tulemus (5, 14). Depressiooniravimi valikut ja ravi tõhusust võivad mõjutada diagnostiliste põhimõtete erinevused (5, 14, 21). Adekvaatse antidepressandi valik eeldab haige seisundi põhjalikku hindamist. Klassikalised DSM-IV-s ja ICD-10-s kirjeldatud diagnostilised kriteeriumid ei tarvitse adekvaatse ravimitüübi valikul piisavaks osutada. Depressiooni dimensionaalne, patogeneesile orienteeritud käsitlusviis näib ravimitüübi valiku seisukohalt olevat eelistatum.

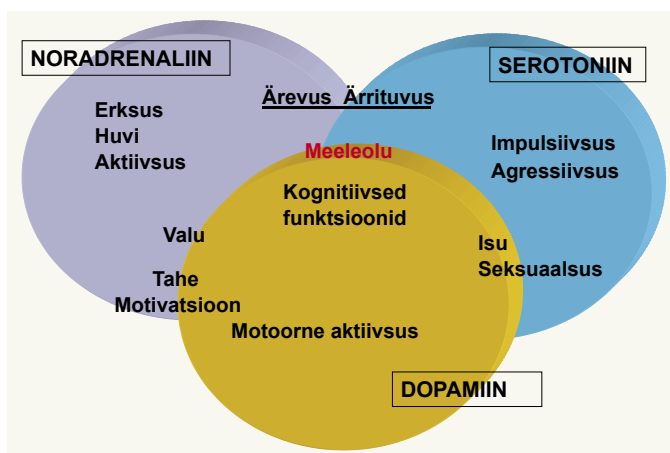
Sõltuvalt toimest jagatakse antidepressandid kahte rühma: **mitteselektiivse** ja **selektiivse** toimega antidepressandid.

Mitteselektiivse toimega preparaadid jagunevad kahte suurde rühma: tritsüklilised antidepressandid ja monoaminooksüdaasi inhibiitorid (vt jn 2). Tritsüklilised antidepressandid toimivad $\alpha 1$ adrenoblokaatoritena ($\alpha 1$), histamiinoblokaatoritena (H1,2). Neil on serotoniini tagasihaare pärssiv (5-HT), noradrenaliini tagasihaaret pärssiv (NA) ja kolinolüütiline toime (Ach). Monoaminooksüdaasi inhibiitorid toimivad noradrenaliini ja serotoniini tagasihaarde inhibiitoritena, samuti pärssivad dopamiini tagasihaaret (DA).

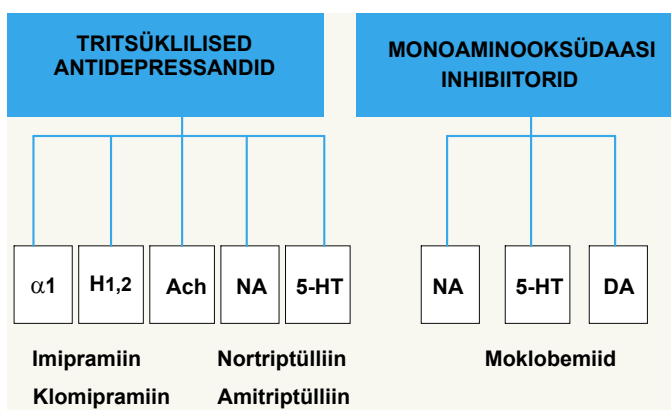
Selektiivse toimega antidepressandid on selektiivselt serotoniini, noradrenaliini või dopamiini tagasihaarde pärssijad (vt jn 3).

On teada, et 30% raske depressiooniga patsientidest ei reageeri esmasele ravile, 40%-l antidepressantide kroonilistest kasutajatest on ebapiisav ravitulemus (6, 9, 13, 15). Viimane on tõenäoselt bipolaarse häire, kroonilise depressiooni ja kaasuva somaatilise haiguse ning kroonilise valuga patsientidel, samuti somatoformse häire korral. Samuti võib see esineda depressiooniga kaasuvate endokriinsete häirete või orgaanilise ajukahjustuse korral.

Depressioon on mitmepalgeline, kogu organismi ja isiksuse haigus. Kroonilise depressiooniga kaasuvad **somaatilised** sümptomid 94%-l haigetest ja need on üheks olulisemaks ebapiisava ravitulemuse põhjuseks. Somaatilised sümptomid



Joonis 1. Depressiooni neurokeemiline substraat.



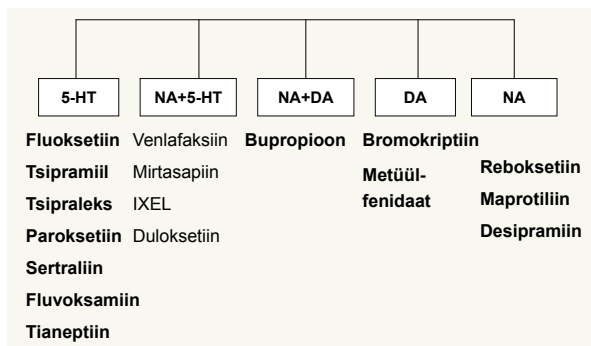
Joonis 2. Mitteselektiivse toimega antidepressandid (Lühendite selgitused tekstis).

on suhteliselt halvasti korrigeeritavad selektiivselt serotoniini või noradrenaliini tagasihaaret pärssivate antidepressantidega (6, 9, 15). Ebapiisav ravitulemus väärast ravimivalikust tingituna vallandab omakorda mitmeid neurokeemilisi, somaatilisi ja kognitiivseid häireid, mis soodustavad depressiooni taasteket selle näilisel paranemisel või tema kroonilist kulgu (6, 9). Kroonilise kuluga juhtudel süvenevad inimeses negatiivsed hoiakud enda ning ümbritseva suhtes, mistõttu moonduvad enesehinnang, käitumine ja tegevus, halvenevad elukvaliteet ning toimetulek. Negatiivse värvingu saavad minevikus kogetu, olevik ja tulevikuväljavaated.

Depressiooni ravi põhiprobleemiks tänapäeval on jätkuvalt suur depressiooni esinemissagedus, krooniliste haigusjuhtude sagenemine, mitterahuldav ravitulemus selektiivse toimega ravimitega ravimisel.

Järjest enam on tõestusmaterjali selle kohta, et korruga mitmele neuromediaatorile mõjuvad antidepressandid on tõhusamad kui selektiivse toimega ravimid (6, 16–18).

Meie arstidele vähetuntud on omalaadne mitmetoimeline antidepressant bupropioon. Preparaat on USA-s ja Kanadas olnud kasutusel 1989. a. Eestis registreeriti see ravim 2004. a.



Joonis 3. Selektiivse toimega antidepressandid.

Bupropioon on noradrenaliini ja dopamiini neuronaaalse tagasihaarde selektiivne inhibiitor. Mõningatel andmetel on tal ka nõrk serotoniini tagasihaaret pärssiv toime. Tal puudub monoaminooksüdaasi pärssiv toime ja ta ei seo serotoniini retseptoreid. Vähesel määral pärsib bupropioon noradrenaliini metabolismi ja *locus coeruleus*'e neuronaalet aktiivsust. Selle metaboliit hüdroksübupropioon pärsib vaid noradrenaliini tagasihaaret (8, 15, 20). Preparaadi poolestusaeg on 21 tundi ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 3 tunniga. Korduval manustamisel keskmises raviannuses on bupropiooni ja tema metaboliitide farmakokineetika lineaarne. Preparaat imendub hästi mao-sooletraktis ja tema metaboliidid eritatakse neerude kaudu. Bupropioon ja hüdroksübupropioon seonduvad plasmavalkudega vastavalt 84% ja 77% ning mõlemad on ka suhteliselt nõrgad CYP2D6 isoenüümi inhibiitorid. Neeru- ja maksahaiguste korral võib bupropiooni ja tema peamiste metaboliitide eliminatsioon olla häiritud. Kliinilise kasutamise käigus ei ole bupropiooni talutavuse osas eakate ja noorte täiskasvanud patsientide vahel erinevusi ilmnenu. Ettevaatusega tuleb bupropiooni kasutada suurenenud krambiriskiga haigetel või selle samaaegsel kasutamisel krambiläve alandavate ravimitega (19–21).

Algravi tavaline annus esimese kolme ravipäeva kuni nädala jooksul on 150 mg ööpäevas ja edaspidi vajadusel 150 mg kaks korda ööpäevas. Keskmise ööpäevane annus kuni 65aastastele täiskasvanutele on 300 mg, harvem 450 mg; eaka-

tele, üle 65aastastele 150–300 mg. Olenevalt annusest ordineeritakse bupropiooni üks või kaks korda ööpäevas (19, 20, 25). Manustamiskordade vahele on soovitatav jätta vähemalt 8tunnine vahe. Võimaliku unetuse vältimiseks tuleb bupropiooni ordineerimisest hilisõhtul loobuda. Pikaajalise ravi lõpetamine peaks toimuma aeglaselt, järk-järgult annust alandades.

Bupropiooni sagedasemad kõrvaltoimed on unetus, motoorika elavnemine, kärsitus, kerge südamepekslemine ja vererõhutõus, mõnikord iiveldus ja suukuivus. Annuse aeglase suurendamise korral on kõrvalnähud välditavad. Ägedat mürgistust on kirjeldatud maksimaalset terapeutilist annust (450 mg) kümme korda ületavate annuste manustamisel. Võrreldes tritsükliliste antidepressantidega on bupropioon suhteliselt hästi talutav: puuduvad kolinolüütilised kõrvaltoimed, sedatsioon, hüpotensiivne ja teised kardiotoksilised toimed. Bupropioon ei põhjusta seksuaalset düsfunktsiooni (17, 22). Selle kasutusel võib esineda kehakaalu langust (23, 24). Kirjanduse andmeil on bupropioonravi korral krampide ilmnemist täheldatud 1–4 juhul 1000 ravitud haige kohta 450 mg ületavate ööpäevaste annuste korral (19, 25).

Alkohol ja liitium võivad koostoimes bupropiooniga langetada krambiläve. Karbamasepiin võib kiirendada bupropiooni metabolismi. Bupropioon võib intensiivistada levodopa kõrvalnähte, aeglustada valproehappe metabolismi (19, 25).

Võimalikud **ravimikombinatsioonid**, kus lisaks bupropioonile tavaannuses ordineeritakse

teisi psühhotroopseid ravimeid, on järgmised:

- bupropioon + nortriptüliin 25–50 mg,
- bupropioon + venlafaksiin 37,5–150 mg,
- bupropioon + mirtasapiin 15–30 mg,
- bupropioon + serotoniini tagasihaarde pärssijad (STP) tavalistes ööpäevastes annustes,
- bupropioon + bensodiasepiinid ja uinutid.

Bupropiooni ja serotoniini tagasihaarde pärssijate (STP) koostoime eeliseks on mitmetoimne neurokeemiline koosmõju ning STPde esile kutsutud kõrvalnähtude (anorgasmia jt seksuaalhäired, kaalutõus, loidus, uimasus, pidurdus) taandumine. Koostoimes serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega on harva täheldatud kerget treemorit ja ärevust (22, 25, 26).

Trankvillisaatoreid kasutatakse koos antidepressantidega depressiooni ägedas faasis laialdaselt. Niisuguse praktika põhjuseks on eelkõige bensodiasepiinide kiire ärevuse-, agitatsiooni-, vegetatiivse labiilsuse ja unetusevastane toime. Metaanalüüsides on selgunud, et antidepressant-bensodiasepiinravi kombinatsioon tagab suurema tõenäosusega kiirema ravitoime reageeringu kui antidepressantravi üksi, vastavalt 63% ja 38% (2, 6, 12, 13). Samuti on kombineeritud ravi korral haige kooperatiivsus parem ja ravist loobumise tõenäosus oluliselt väiksem. Bensodiasepiinide kasutamise aeg kombinatsioonis antidepressandiga ei tohiks ületada 1–2 nädalat. Nende kasutamist peaks vältima kestva või varasema alkoholi- või narkootikumisõltuvuse korral (12, 13).

Kiiniline efektiivsus ja eelisläidustused

Bupropiooni registreeritud näidustuseks on mõõdukas ja raske depressioon ning nikotiinisõltuvus (2, 19, 25). Tema kliinilise toime ainulaadsus, kõrvaltoimete vähesus ja hea taluvus tuleneb dopamiini ja noradrenaliini tagasihaarde pärssimisest ning teiste neurokeemiliste toimete puudumisest. Bupropioon on efektiivne antidepressant väga mitmesuguste depressiivsete seisundite, eelkõige anhedoonse, pidurdatud, atüüpilise sümptomaatikaga nn noradrenergilise depressiooni korral (RHK-10 järgi somaatilist tüüpi depressioon) (2, 19, 20, 25).

Somaatilist tüüpi depressiooni (RHK-10) iseloomustab

- huvi ja rahuldustunde kadumine tegevustest, mis varem meeldisid;
- emotsionaalse reaktsiooni puudumine varem meelepärastele olukordadele ja sündmustele;
- liiga varane ärkamine (hommikune ärkamine 2 tundi või veelgi varem);
- sügavam depressioon päeva esimesel poolel;
- väljendunud psühhomotoorne pidurdus või rahunus, mida märkavad ka teised;
- alanenud söögiisu (mõnikord kehakaalu vähenemine);
- libiido langus.

Võrdlusuuringutes on bupropioon efektiivsuselt võrreldav tritsükliliste antidepressantidega, kuid erineb neist oluliselt preparaadi parema taluvuse, vähemate kõrvalnähtude ning oluliselt väiksema toksilisuse poolest (19, 20). Võrdlusuuringutes STPga on bupropiooni mõjususe raske ja keskmise depressiooni ravis osutunud samaks, kuid erinevalt STPst pole registreeritud seksuaalhäireid ega kehakaalu tõusu ning on esinenud vähem ka muid STP-le iseloomulikke kõrvalnähte (17, 18, 22, 26). Tavaliselt on bupropiooni kasutatud patsientidel, kes on osutunud resistentseks teiste antidepressantide suhtes. Bupropiooni on eelistatud alanenud huvidega (sh seksuaalhuviga), motivatsiooniga, rahulolu- ja heaolutundega, suurenenud unisuse, kaalu tõusu kalduvusega, kroonilise valuga, suurenenud väsimusega depressiivsetele patsientidele. Ta on valikvahendiks atüüpilise, anergilise depressiooni ravis, kus selektiivsed serotoniini tagasihaarde pärssijad on osutunud vähetoimseks (11, 19, 20, 25).

Atüüpilist depressiooni iseloomustab

- suurenenud söögiisu ja kehakaal;
- pikem voodisoleku ja unaeg (üle 10 tunni);
- üldine halb enesetunne, krooniline väsimus;
- kognitiivsed häired;
- tujutus ja üksildustunne, seksuaalhuviga langus;
- alkoholi- ja suitsetamislembus;
- madal stressitaluvus, suurenenud tähelepanu- ja tunnustusevajadus.

Uuringutest järeldeb bupropiooni kliinilises toimes kaks olulist eripära. Esiteks, seksuaalfunktsiooni häireid esineb vähem kui 1%-l ravitud patsientidest (17, 19, 20, 22, 25, 26). Teadaolevalt esineb depressiooni korral libiidohäireid 31%-l naispatsientidest, erektsioonihäireid 35%-l ja ejakulatsioonihäireid 47% meestest. Enamik antidepressante pärsib suuremal või vähemal määral depressiivsete haigete seksuaalfunktsiooni.

Seksuaalfunktsiooni häireid võib esineda kuni 75%-l patsientidest, kes saavad raviks antidepressante (6, 9). Bupropioon võib olla tõhus alternatiivne antidepressant patsientidele, kel esineb teistest antidepressantidest (serotoniini tagasihaarde pärssijad, tritsüklilised antidepressandid) tingitud seksuaalhäireid (anorgasmia, impotentsus). Mitmes uuringus on bupropiooni edukalt kasutatud antidepressantide põhjustatud seksuaalfunktsiooni häirete korrigeerimiseks (22, 26). Bupropioon võib kasulikuks osutada ka mitte-depressiivsete patsientide anorgasmia ja alanenud libiidore ravis (22, 26). Bupropioon näib olevat eelistatuim antidepressant seksuaalselt aktiivsete depressiivsete haigete ravis.

Teiseks, paljudes suuremahulistes uuringutes täheldati bupropiooni toimele kaalukaotust ülekaalulistel depressiivsetel patsientidel (23, 26, 27). Ülekaalulisuse ja depressiooni seoste kohta on mitmeid selgitusi:

- ülekaalulisus võib põhjustada madalamat enesehinnangut, stigmasatsioon, madalamat stressitaluvust, sellest ka sagedasemat depressiivsust;
- ülekaalulisus ja depressioon võivad olla sarnaste neurokeemiliste muutuste tagajärg;
- süsivesikute rohke tarvitamine võib depressiooni sümptomeid võimendada serotonergilise süsteemi mõjutuse kaudu;
- geneetilised põhjused – ülekaaluliste inimeste esimese astme sugulastel on täheldatud kalduvust depressioonile, bipolaarsele häirele ning isiksushäiretele;
- ülekaalulistel (kõhukatel) meestel esineb suurem risk depressiivseteks häireteks.

Antidepressandid (STP, bupropioon) ja krambivastased ained (topiramaat, zonisamiid) võivad olla tõhusad ülekaalulisuse ravis. Nende kaalu alandav toime võib olla otseselt seotud söögiisu ja ainevahetuse regulatsiooniga kesknärvisüsteemi poolt või kaudselt psüühikahäire taandumise läbi. Fluoksetiin ja teised STPd on oluliselt langetanud ülekaalulistel depressiivsetel haigetel kaalu ravi algetapil, kuid see toime taandub ja umbes 12 kuud hiljem taastub ülekaalulisus (23, 24, 27). Krambivastaste ainete kasutamine kaalulangetamise eesmärgil on piiratud nende rohkete kõrvaltoimete tõttu.

Mitmes kliinilises uuringus on tõestust leidnud bupropiooni kaalu alandav mõju. Andersoni andmeil esines 327 ülekaalulisel patsiendil kaalu langust bupropiooni 48nädalase ravi toimele sõltuvalt annusest 7,5–8,6% (24). Ka mitmetes teistes platseebokontrolliga uuringutes esines bupropiooni toimele oluline kaalulangus, mis jäi püsima ka pärast ravikuuri lõppu (23, 25, 27). Eksperimentaalsed uuringud lubavad järeldada, et bupropiooni kaalu alandav toime on seotud mõjuga dopaminergilisele süsteemile (19, 20, 27). Võib järeldada, et bupropioon on valikvahendiks ülekaalulistel depressiivsetel haigetel või neil, kel on mure ülekaalulisuse pärast. Vaatamata mõningasele krambiohule on bupropiooni kasutatud buliimia ravis söögiisu ja kaalu langetava ning aktiveeriva tüüpi antidepressiivse toime tõttu. Sel juhul peavad olema hoolikalt välistatud krambivalmidust soodustavad tegurid (24, 27). Bupropioon väikestes annustes (150 mg) on leidnud kasutamist STPst põhjustatud väsimuse ja uimasuse kõrvaldamiseks (19, 20). Bupropiooni soovitatatakse ka bipolaarse häirete ravis (28). Erinevalt teistest antidepressantidest on nende häirete ravimisel bupropiooniga maniakaalsete seisundite tekkimist täheldatud suhteliselt harva. Seda eelistatakse ka raske, melanhoolse depressiooni ja atüüpilise depressiooni ravis, mis on seostatav bipolaarse häirega (28).

Krooniline depressioon on sageli varjutatud somaatiliste sümptomitega. Ulatuslikus uuringus leiti, et 17,2% kroonilise depressiooniga haigeid kaebas rindkerevalusid, kuid pingutusstenokardiale

viitav sümptomaatika avastati neist vaid 0,4–50%-l gastroenteroloogiaosakonda uuringule suunatud haigetest, kaebustele vastavat somaatilist patoloogiat ei leitud (6). Igapäevane konsultatiivne praktika tõestab, et ka meil on kroonilise depressiooniga haiged instrumentaalselt üleuuritud ja sümptomaatiliste mittepäihotroopsete vahenditega üleravitud. Kroonilise depressiooni korral esineb erinevaid somaatilisi sümptomeid 94%-l haigetest (13, 15, 16) (sageli diagnoositakse neil fibromüalgia, rindkere atüüpilist valu, kroonilist valu, pseudoneuralgia, ärritatud soole, põie või mao sündroomi, kroonilist väsimust (6, 15)). Bupropioon ning mitmed teised samal ajal nii dopamiin- kui ka noradrenaliinaktiivse toimega antidepressandid (reboksetiin, IXEL, duloksetiin, moklobemiid, klomipramiin jt) on eelistatud krooniliste, ravile halvasti alluvate somatoformsete häirete ravis (6, 9, 15).

Bupropioon on osutunud tõhusaks ka neuroptaatilise valuga patsientide ravis (9, 11) Bupropioon on sarnaselt doksepiiniga osutunud efektiivseks *psoriasis vulgaris* e, atoopilise dermatiidi ja teiste depressiooniga kaasnevate nahahaiguste ravis (29). Bupropiooni toimel normaliseeruvad mitmed neuroendokriinsed, immunoloogilised jt kõrvalekalded, mida nahahaiguste konventsionaalsete ravimeetoditega pole suudetud saavutada (29). Üksikuid uuringuid on bupropiooni efektiivsuse kohta müokardiinfarkti-järgse depressiooni ravis. Infarkti-järgse depressiooni ravile pööratakse järjest suuremat tähelepanu. Viimaste aastate uuringud kinnitavad varem avaldatud seisukohti, et infarkti-järgne suremus kaasneva depressiooni korral on 7–8 korda suurem võrreldes haigetega, kel pole depressiooni (31, 32). Südame- ja veresoonekonnahaigustesse suremust saaks oluliselt vähendada kui parandada neil haigetel sagedasti esinevate ärevus-/depressiivsete häirete õigeaegset diagnostikat ja ravi. Südame- ja veresoonekonnahaigustel on ärevus- ja depressiivsete häiretega mitmeid sarnaseid patogeneetilisi tekkemehhanisme (21). Depressiooni ja ärevushäirete sagenemine rahvastikus tähendab, et neid esineb oluliselt sagedamini ka südame- ja veresoonekonnahaigetel, kuid paraku

võib fataalne lõpe saabuda varem, kui jõutakse võimalikku depressiooni diagnoosida ja ravida.

Bupropioon on ohutu ja efektiivne antidepressant ka vanemaealiste depressiooni ravis. Lisaks soodsale kõrvaltoimete profiilile on tal võrdlusuuringutes sertraliini ja fluoksetiiniga ilmnenud eeliseid efektiivsuses vanemaealiste depressiooni ja ärevuse ravis (19, 20, 26).

Vanemaealiste depressiooni iseärasused:

- vähem otseseid depressioonikaebuseid;
- sagedased kognitiivsed ja somatoformsed häired;
- füüsilise ja vaimse aktiivsuse alanemine;
- huvide vähenemine;
- krooniline väsimus, jõuetus;
- päevane unisus, öine unetus;
- söögiisu langus;
- tähelepanu, kontsentratsiooni ja mälu käepärasuse alanemine;
- krooniline valu.

Paljutootavad on esialgsed tulemused bupropiooni tõhususest sotsiaalfobia, posttraumaatilise stressi (PTSD) ning depressioonisümptomitega ärevuse ravis.

On leitud, et bupropioon vähendas depressiivseid sümptomeid 89%-l posttraumaatilise stressiga haigetest (15).

Nikotiinisõltuvuse ja depressiooni seosed

Uuringutes on leitud statistiliselt oluline seos nikotiinisõltuvuse (suitsetamise) ja depressiooni vahel. On püstitatud kolm hüpoteesi:

- 1) nikotiinisõltuvus võib põhjustada depressiooni;
- 2) depressioon võib põhjustada nikotiinisõltuvuse;
- 3) omavaheline seos pole kausaalne, vaid mõlemal on sama põhjus.

Nikotiinisõltuvus võib põhjustada depressiooni nikotiini tsentraalse toime kaudu. Nikotiin mõjutab kesknärvisüsteemi mitmel erineval viisil ja võib vallandada depressioonimaseid neurokeemilisi muutusi koos kliinilise väljendunud depressiooniga. Mitmed negatiivsed ilmingud – düsfooria, ärevus, kärsitus, suurenenud ärritatus, kehakaalu tõus – põhjustavad alanenud stressitaluvust ja

valmidust depressiivseks reageeringuks (33–35). Uuringutest on ilmnunud, et nikotiinisõltlastel esines sagedamini depressiivseid häireid. Depressioon omakorda võib põhjustada nikotiinisõltuvuse tsentraalsete toimete kaudu. Nikotiinil on kerge ja kiiresti mööduv antidepressiivne ja trankviliseeriv toime. Depressiivsetel isikutel võib nikotiinisõltuvuse kujunemine olla seotud düsfooriliste ja ärevushäirete iseravimise tulemus. Nii nikotiinisõltuvus kui ka depressioon võivad tuleneda ühisest geneetilisest ja/või bioloogilisest eelsoodumusest. Seega, mõned ebasoodsad tegurid võivad soodustada nii nikotiinisõltuvuse kui ka depressiooni riski. Tõenäosem näib olevat hüpotees, et suitsetamine ja depressioon ei tingi teineteist, vaid pigem tulenevad sarnastest geneetiliselt määratletud riskiteguritest, sarnasest tundlikkusest välistegurite kahjustava toime suhtes (33, 34).

Suitsetamisest loobumise head küljed kehale ja vaimsele tervisele on selgelt dokumenteeritud. Milline mõju on depressioonil ja ärevusel suitsetamisest loobumisele? Depressioon osutub oluliseks kahel viisil. Esiteks, need isikud, kel on nikotiinisõltuvus ja anamneesis depressiivsed häired, ei suuda suitsetamisest loobuda. Samuti kogevad nad suuremaid võõrutushäireid nikotiinist loobumisel, mistõttu nad jätkavad sagedamini suitsetamist võrreldes mittedepressiivsete suitsetamisest loobujatega (33–35). Teiseks, suitsetamise lõpetamise järel võivad esineda uued depressiooniepisoodid. Mõnede juhtumite analüüs on tõestanud depressiivsete sümptomite taasteket varsti pärast suitsetamise mahajätmist ja depressiooni taandumist taas suitsetama hakates. Pole kindlaid juhtnööre, kuidas peaksid suitsetamise lõpetama isikud, kel on anamneesis olnud depressioon. On äärmiselt soovitatav arutada patsiendiga depressiivsete sümptomite taaspöördumise võimalust.

Tasuks kaaluda antidepressandi kasutamist suitsetamise mahajätmise ajal. USA Toidu- ja Raviamet on tunnustanud bupropiooni kui tõhusat vahendit kergendamaks suitsetamisest loobumist. Mitmed teised antidepressandid – doksepiin,

fluoksetiin – võiksid samuti koos motivatsioonilise toetusega osutada tulemuslikuks vahendiks suitsetamisest loobumisel. Bupropioonravi positiivseid tulemusi on kirjeldatud ka psühhostimulantidest sõltuvuse (kokaiini) võõrutusravis. Alkoholismihäigetel võib bupropioon vähendada tungi alkoholi järele (33–35).

Kokkuvõte

Stressirohked välistingimused võivad oluliselt suurendada depressioonivalmidust inimestel, kellel on depressiooni arenguks suurem geneetiline risk. Pärilik foon mõjutab oluliselt stressitaluvust ja selles on inimestevahelised erinevused suured. Depressiooni kliiniline variaablus tuleneb erineva genotüübi ja erinevate keskkonnamõjude koostoimest. Eksperimentaalselt on tõestust leidnud, et erinevate indiviidide reaktsioon ühe ja sama neuroaktiivse aine mõjule sõltub ka indiviidi sotsiaalsest staatuses ühiskonnas.

Pole antidepressante, mis oleksid võrdväärselt tõhusad kõikide depressioonivormide korral. Igale depressioonihäigele on maksimaalse efektiivsusega vaid temale sobiva neurokeemilise toimetüübiga antidepressant. Patsiendile individuaalselt sobivaima ravimi määramiseks peaks arstil olema võimalus ja oskus valida sobivaim ravim paljude antidepressantide seast.

Depressiooniravi eesmärgiks on

- 1) võimalikult tõhusalt ja kiiresti saavutada remissioon, kõrvaldada kõik depressioonisümptomid – emotsionaalsed, kognitiivsed, käitumuslikud, somaatilised. Akuutfaasis on üldjuhul eelistatud mitmetoimised antidepressandid ja tõendus põhine polüpragmaasia, sealhulgas on vajalik bensodiasepiinide ja uinutite kasutamine. Depressiooni pikaajaline ravi sama toimetüübise antidepressandiga on vähe põhjendatud. Vastavalt depressiooni kliinilise pildi muutumisele peaks muutma ka ravimi toimeprofiili. Pole olemas halbu ega häid antidepressante, vaid ebaõnnestunud ordinatsioonid;
- 2) taastada haiguseelne professionaalne võimekus, psühhosotsiaalne toimetulek ja elukvaliteet;
- 3) vähendada depressiooni kordumise tõenäosust.

Kirjandus

1. Maron E. Monoamiinide tähtsus depressiooni ravis. *Moodne Meditsiin*. 2004;10:23-7.
2. Leonhard BE. *Fundamentals of psychopharmacology*. New York: 1998.
3. Harro J. Depressiooni psühhofüsioloogia: kurbuse normaalsuse piirid. *EPS ajakiri*. 2003;9:2-6.
4. Jacobs BL, Fornal CA. Serotonin and behavior. A general hypothesis. *Psychopharmacology* 2004;38:6-26.
5. Morilak DA, Frazer A. Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:193-218.
6. Kennedy SH, Lam RW, Nutt DJ, Thase ME. *Treating Depression Effectively*. London: 2004.
7. Isometsä E, Lindfors O, Pirkola S, Seppälä I, Salminen JK, Luutonen S, et al. The National Finnish current care guidelines for the treatment of depression. *Psychiatria Fennica* 2003;34:181-96.
8. Pani L, Gessa GL. Dopaminergic deficit and mood disorders. *Clin Pharm* 2002;17:1-7.
9. Nemeroff ChB, Scazberg AF. *Recognition and treatment of psychiatric disorders*. Washington: 1999.
10. Davidson JR, Miller R, Turnbull CD. Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:527-34.
11. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment resistant depression. *Psych Clin North Am* 1996; 19: 179-200.
12. Gelenberg AJ, Bassuk EL. *The practitioner's guide to psychoactive drugs*. New York: 1997.
13. Wyszynski AA, Wyszynski B. *A case approach to medical - psychiatric practice*. Am Psych Press; 1995.
14. Kandel ER. A New intellectual framework for psychiatry. *Americ J Psychiatry* 1998;155:457-69.
15. Fisch RZ. Masked depression: its interrelations with somatization, hypochondriasis and conversion. *Int J Psych Med* 1987;17:179-200.
16. Goldstein DJ, Lu Y, DetkeM, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 2000;4:2.
17. Masand PS, Gupta S. Long-term side effects of newer-generation antidepressants: SSRIS, venlafaxine, nefazodone, Bupropion, and mirtazapine. *A Clin Psychiatry* 2002;14:360-5.
18. Weisler RH, Johnston JA, Lineberry CG. Comparison of bupropion and trazodone for treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:170-9.
19. Ascher JA, Cole JO, Colin JN. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995;46:395-401.
20. Dong J, Blier P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. *Psychopharmacology* 2001;155:52-7.
21. Mehilane L. Bupropiooni kliiniline ja farmakoloogiline iseloomustus. *EPS ajakiri* 2004;12:20-5.
22. Haddjeri N, Blier P, Croft H. A placebo-controlled comparison of the antidepressant efficacy and effects on sexual functioning of sustained-release bupropion and sertraline. *Clin Ther* 1999; 21:643-58.
23. Jain AK, Kaplan RA, Gadde KM. Bupropion SR vs placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res* 2002;10:1049-56.
24. Croft H, Houser TL, Jamerson BD. Effect of body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Ther* 2002;24:662-72.
25. Reimherr FW, Cunningham LA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A multicenter evaluation of the efficacy and safety of 150 and 300 mg/d Sustained-release bupropion tablets versus placebo in depressed outpatients. *Clin Ther* 1998;20:505-16.
26. Nieuwstraten CE, Dolovich LR. Bupropion versus serotonin-reuptake inhibitors for treatment of depression. *Ann Pharm* 2001;35:1608-13.
27. Appolinario JC, Bueno JR, Coutinho W. Psychotropic drugs in the treatment of obesity. *Drug Ther in Neurol Psych* 2004;18:617-85.
28. Chun B, Dunner DL. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-v. bipolar disorders 2004;6:32-42.
29. Modell JG, Boyce S, Taylor E, Katholi C. Treatment of atopic dermatitis and psoriasis vulgaris with bupropion-SR. *Psychosom Med* 2002;64:835-40.
30. Hellerstein DJ, Batschelder S, Kreditor D, Fedak M. Bupropion sustained-release for the treatment of dysthymic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:325-94.
31. Frasure-Smith F, Lesperance F, Juneau M. Gender, depression and one-year prognosis after myocardial infarction. *Psychosom Med* 1999;61:26-7.
32. Malhotra Sh, Tesar GE, Franko K. Depressioon ja kardiovaskulaarsed häired. *EPS ajakiri* 2003;8:12-8.
33. Sullivan PF, Kendler KS. Comorbidity of nicotine dependence and major depression. *WPA Bulletin on Depression*. 10-year Special Issue 2004;1:54-5.
34. Patja K. Treating tobacco dependence-what do the current care guidelines offer? *Psychiatria Fennica* 2003;34:197-207.
35. Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59:1007-24.

Summary

Antidepressants with different neurochemical actions in the treatment of different forms of depression

Stressful external conditions may significantly increase disposition to depression in persons with higher risk for development of depression. The hereditary background affects strongly stress tolerance and is characterised by considerable inter-person differences. The clinical variability of depression proceeds from the interaction between different genotypes and different environmental impacts. It has been proved experimentally that the response of different persons to the action of one and the same neuroactive substance is also dependent on their social status.

There exist no antidepressants equally effective for all forms of depression. Each depression patient requires an antidepressant whose neurochemical type of action ensures maximum efficiency for him or her. To prescribe the most suitable individual drug for a patient, the physician should have the opportunity as well as the ability to select the most appropriate drug from among a large number of antidepressants.

The aims of depression treatment are the following:

1. To achieve remission as effectively and quickly as possible, to eliminate all symptoms of depression – emotional, cognitive, behavioural and somatic. In the acute phase, usually multi-action antidepressants and evidence based polypragmasia are preferred, while also use of benzodiazepines and sedatives is necessary. Long-term treatment of depression using a depressant with the same type of action is poorly justified. Depending on the change in the clinical picture of depression, also the action profile of the drug should be changed. There are no good or poor antidepressants but there are failed prescriptions.
2. To restore pre-disease professional capacity, psychosocial coping and quality of life.
3. To minimise the likelihood of depression recurrence.

Lembit.Mehilane@kliinikum.ee