

Lühike ülevaade mõningatest antidepressantide kliinilist efektiivsust mõjustavatest teguritest

Paavo Pokk¹

Hoolimata antidepressantide poole sajandi pikkusest kliinilisest kasutamisest ei eksisteeri ühest seisukohta antidepressantide toimemehhanismi, kliinilist efektiivsust mõjustavate tegurite ega mõningate kõrvaltoimete kohta. Lisaks üldlevinud antidepressantide toime monoamiinide teorialele ilmneb üha rohkem viiteid antidepressantide toimest neuroplastilisusele. Antidepressantide kliinilisel kasutamisel on tõsiseks ja sagedaseks probleemiks kliinilise efekti puudumine või ebarahuldav kliiniline efekt. Antidepressantide kliinilist efekti mõjutavad mitmed tegurid, näiteks patsiendi-poolne raviskeemi järgimine, kasutatav antidepressant, ebapiisav doos ja/või kasutamise kestus, geneetilised tegurid, sugu ja ravimivorm. Lõplikult selgitamata on ka mitmed antidepressantide kõrvaltoimed, näiteks võimalik kahjustav toime rasedusele ja suitsidaalset käitumist põhjustav toime.

Antidepressandid on ravimid, mida kasutatakse, et ravida depressiooni – s.t. pikaajalist põhimeeleolu langust, millega kaasnevad negatiivsed mõtted, ängistus, apaatia ja pessimism, anhedoonia, une- ja isuhäired ning teised sümptomid. Lisaks depressiooni ravile on antidepressandid kasutusel ka neuropaatilise valu, ärevushäirete, obsessiiv-kompulsiivse häire, bipolaarse häire ja mõnede teiste psüühikahäirete ravis.

ANTIDEPRESSANTIDE KLASSIFIKATSIOON (1)

1. Monoamiinide tagasihaarde inhibiitorid
 - a. Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI): estsitalopraam, fluoksetiin, fluvoksamiin, paroksetiin, sertraliin, tsitalopraam jt.
 - b. Mitteselektiivsed monoamiinide tagasihaarde inhibiitorid ehk klassikalised tritsüklilised antidepressandid: amitriptülliin, desipramiin, imipramiin, klomipramiin, nortrüptilliin jt.
 - c. Selektiivsed serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid ehk uuemad serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid: desvenlafaksiin, duloksetiin, mianseriin, milnatsipraan, venlafaksiin jt.

- d. Selektiivsed noradrenaliini ja dopamiini tagasihaarde inhibiitorid: bupropioon jt.
2. Monoamiinide retseptorite antagonistid: mirtasapiin, trasodoon jt.
3. Monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid
 - a. Pöördumatu toimega, mittekonkureerivad, mitteselektiivsed MAOA ja MAOB inhibiitorid: fenelsiin, tranüülsüpromiin.
 - b. Pöörduva toimega, selektiivsed MAOA inhibiitorid: moklobemiid.

DEPRESSIOONI PATOGENEESI JA ANTIDEPRESSANTIDE TOIMEMECHANISMI TEOORIA

Monoamiinide teooria

Pärast Schildkrauti ja Coppeni artiklite ilmumist 1965. ja 1967. aastal seostati depressiooni arengut pikka aega noradrenaliini ja serotoniini vaegusega ajus ning nende käsitlust on hakatud nimetama monoamiinide teooriaks (2). Teooriat kinnitab aju noadrenaliini ja serotoniini sisaldust suurendavate ainete antidepressiivne toime ning depressiooni kujunemine serotoniini sisaldust vähendavate ainete, näiteks reserpiini toimel. Kuna antidepressiivne toime areneb oluliselt aeglasemalt kui

Eesti Arst 2014; 93(1):25–33

Saabunud toimetusse: 09.07.13
Avaldamiseks vastu võetud: 28.11.2013
Avaldatud internetis: 31.01.2014

¹ TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut

Kirjavahetajaautor:
Paavo Pokk
paavo.pokk@ut.ee

Võtmesõnad:
antidepressandid,
antidepressantide
kliiniline efektiivsus,
antidepressantide
kõrvaltoimed

neurokeemilised muutused ajus, mõjutavad nende toimet ka adaptiivsed muutused aju virgatsainete retseptorites.

Neuroplastiline hüpotees

Depressiooni neuroplastilise hüpoteesi puhul seostatakse depressiooni kujunemist ajast pärineva neurotroofilise faktori (BDNF) taseme langusega ja atroofiliste muutustega ajus (3). Kliinilistes uuringutes on näidatud BDNFi alanenud taseme tõusu (4) ja BDNF geeni transkriptsioonis osaleva cAMP vastuselemendi (CREB) fosforüülimise suurenemist (5) venlafaksiini, amitriptüliini jt antidepressantide toimet. Antidepressantide manustamine suurendab depressiooni korral vähenenud hipokampuse mõõtmeid (6).

Depressiooni teket on seostatud oksüdatiivse stressiga, kuna antidepressandid – näiteks venlafaksiin – vähendavad selle markerite sisalduse suurenemist veres (7).

ANTIDEPRESSANTIDE RÜHMADE LÜHISELOOMUSTUS

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSTI)

SSTI-de toime seostub serotoniini transportijate selektiivse inhibeerimisega. Viimase väljendusaste on seotud ravimi doosi ja tasemega veres, kuid saavutab ravimi teatud kontsentratsioonidel platoo, tagamata retseptorite 100% hõivatust. Kliiniline efekt

ilmneb, kui *striatum*'is on seotud vähemalt 80% serotoniini transportijatest (8).

Kuna SSTI-d avaldavad võrreldes tritsükliliste antidepressantidega nõrgemat M-kolinoblokeerivat toimet, ei põhjusta „juustureaktsioone” ja on üledoseerimisel vähem ohtlikud, on nad muutunud kõige laialdasemalt kasutatavaks antidepressantide rühmaks. SSTI-de kõrvaltoimetest on sagedasemad serotoniini sisalduse suurenemisest tingitud iiveldus, isutus, unetus, liibido kadu ja orgasmihäired (1). Kuigi SSTI-sid peetakse kardiovaskulaarsüsteemi haigusi põdevatel patsientidel kõige ohutumateks antidepressantideks (9), on ka tsitalopraamil ja esitalopraamil doosist sõltuv QT-intervalli pikendav toime (10).

Tritsüklilised antidepressandid

Enamik tritsüklilisi antidepressante inhibeerib serotoniini ja noradrenaliini tagasihaaret oluliselt suuremal määral kui dopamiini tagasihaaret. Mitmetel neist on aktiivsed metaboliidid, mille toime monoamiinide tagasihaardele võib erineda ravimi algsest toimest.

Tritsükliliste antidepressantide kõrvaltoimetest on olulisemad M-kolinoblokeerivad kõrvaltoimed (suukuivus, nägemishäired, kõhukinnisus ja uriini retentsioon), posturaalne hüpotensioon ja sedatiivne toime. Akuutsel üledoseerimisel ilmnevad sümptomid, mis on põhjustatud kesknär-

Tabel 1. Erinevate antidepressandirühmade võrdlus

Rühm/esindajad	Toimemehhanism	Sagedasemad/raskemad kõrvaltoimed
Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid Fluoksetiin Tsitalopraam	Serotoniini tagasihaarde selektiivne inhibeerimine	Serotoniini sisalduse suurenemisest tingitud iiveldus, isutus, unetus, liibido kadu ja orgasmihäired
Tritsüklilised antidepressandid Imipramiin Desipramiin	Serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibeerimine	M-kolinoblokeerivad toimed, posturaalne hüpotensioon ja sedatiivne toime Üledoseerimisel krampid, KNS depressioon ja südame rütmihäired
Selektiivsed serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid Desvenlafaksiin Milnatsipraan	Serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibeerimine	liveldus, peapööritus, unetus Desvenlafaksiin võib tõsta vererõhku
Selektiivsed dopamiini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid Bupropioon	Noradrenaliini ja dopamiini tagasihaarde inhibeerimine	Psühhootilised sümptomid
MAO inhibiitorid Moklobemiid	MAOA inhibeerimine, mis toob kaasa serotoniini, noradrenaliini ja dopamiini taseme tõusu ajus	Hüpotensioon, KNSi stimulatsioon, isu suurenemine, kaalutõus ja M-kolinoblokeerivad toimed Mitteselektiivsed mittepöörduva toimega „juustureaktsioonid“

KNS – kesknärvisüsteem

visüsteemi (erutus, deliirium, krambid, kooma, hingamise depressioon) ja südame (arütmiaid, vatsakeste virvendus) talitluse häirumisest (1).

Selektiivsed serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid (SNTI)

SNTI toimega ravimid on erineva selektiivsusega serotoniini ja noradrenaliini transportijate inhibiitorid. Näiteks venlafaksiin avaldab väikestes doosides peamiselt serotoniini tagasihaaret inhibeerivat toimet ning mõjustab noradrenaliini tagasihaaret ainult suuremates doosides. Samas avaldab milnatsipraan juba väikestes doosides toimet noradrenaliini tagasihaardele (11). SNTI-de aktiivsete metaboliitide toime monoamiinide tagasihaardele võib oluliselt erineda ravimi algsest toimest, näiteks iseloomustab desvenlafaksiini võrreldes venlafaksiiniga suurem afiinsus noradrenaliini transportijate suhtes ja nõrgem afiinsus serotoniini transportijate suhtes (12). Erinevalt tritsüklilistest antidepressantidest ei toimi SNTI-d H_1 -histamino-, M-kolino- ega α_1 -adrenoretseptoritesse, mistõttu ei avalda nad mitmeid tritsüklilistele antidepressantidele omaseid kõrvaltoimeid. Samas on SNTI-d paljudes uuringutes niisama efektiivsed kui tritsüklilised antidepressandid ja efektiivsemad kui SNTI-d (11).

Noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid

Bupropioon on nõrk noradrenaliini ja dopamiini tagasihaarde inhibiitor. Positronemissioontomograafiaga (PET) on näidatud, et bupropioon seondub vähema kui 22% dopamiini transportijatega ajus (13). Üksikujuhtudel võib bupropioon dopaminergilise toime tõttu põhjustada psühhootilisi sümptomeid, mille ilmumine sõltub kaasuvatest psüühikahäiretest ja nende ravist (14).

Monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitorid

MAOA inhibeerimine toob kaasa serotoniini, noradrenaliini ja dopamiini taseme tõusu ajus ning teistes elundites. Antidepressiivseks toimeks on vajalik umbes 74% MAOA seotus ravimiga (15).

MAO inhibiitorite olulisemad kõrvaltoimed on hüpotensioon, treemor, erutus, unetus, üledoseerimisel krambid, isu suure-

nemine, kaalutõus ja M-kolinoblokeerivad kõrvaltoimed.

MAO inhibeerimisel imendub verre tavaliselt sooles ja maksas lagundatav toidus sisalduv türamiin, mis tõrjub noradrenaliini neuronite presünaptilisest osast välja. Suure hulga noradrenaliini vabanemine põhjustab arterite toonuse tõusu, millega kaasneb oluline vererõhutõus, peavalu, vahel ka ajuhemorraagia. Kuna türamiini sisaldub rohkelt juustus, on MAO inhibiitorite kõrvaltoimena esinevat hüpertensiivset kriisi nimetatud ka „juustureaktsiooniks“. „Juustureaktsioone“ ei põhjusta pöörduva toimega MAO inhibiitorid, mida türamiin ensüümist välja tõrjub. Kuna türamiin ei läbi hematoentsefaalbarjääri, ei kao antidepressiivne toime (16). Toksilisuse tõttu on MAO inhibiitorid asendatud ohutumate antidepressantidega, üldjuhul on ravijuhendites soovitatud neid kasutada n-ö 3.–5. ravimivalikuna (17).

Agomelatiin

Agomelatiin on toimemehhanismilt melatoniini retseptorite MT1 ja MT2 alatüübi agonist ning serotoniini 5-HT_{2C} retseptorite antagonist (18). Kliinilises uuringus leevendas agomelatiin anhedooniat efektiivsemalt kui venlafaksiin (19).

ANTIDEPRESSANTIDE FARMAKOKINEETIKA

Kõik kliinilises kasutamises olevad antidepressandid imenduvad suukaudsel manustamisel. Tritsükliliste antidepressantide hemodialüüs on ebaefektiivne nende suure jaotusruumala (tavaliselt 10–50 l/kg) ja tugeva seostumise tõttu plasma albumiinidega. Antidepressante lammutavatest ensüümidest on olulisemad CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 ja CYP2C19 (20), mida lisaks maksale leidub ka ajus (21). Ensüümide aktiivsus sõltub eri isikutel farmakogeneetilistest ja ealistest teguritest. Sama tsitalopraamidoos võib eri vanuses patsientidel anda kuni 16 korda erineva sisalduse veres (22).

Fluoksetiin, fluvoksamiin ja paroksetiin on CYP2D6 inhibiitorid ning võivad korduval manustamisel inhibeerida iseenda metabolismi (23). Milnatsipraan eritub peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul ning glükuroniididena ega mõjuta tsütokroom P₄₅₀ süsteemi ensüümide aktiivsust (11).

Kuna suitsetamine indutseerib maksaensüüme ja kiirendab mitmete

antidepressantide, näiteks fluvoksamiini, duloksetiini eliminatsiooni, võib suitsetamisest loobumine tõsta antidepressantide taset veres ja suurendada kõrvaltoimete riski (24).

ANTIDEPRESSANTIDE KLIINILINE EFEKTIIVSUS

Antidepressantide tarvitamisel on probleemiks toime puudumine või ebarahuldav toime suurel osal patsientidest. Isegi nelja-etapilise raviga – s.t. ravimeid vahetades ja neid lisades – saavutatakse kumulatiivne remissioon ainult umbes 70%-l patsientidest (25).

Kliinilise mõjususe uuringuid ei raskenda mitte ainult kliinilise efekti puudumine suurel osal patsientidest, vaid ka väljendunud platseeboefekt – suurel osal patsientidest leevendab depressiooni sümptomeid ka platseebo.

Koki jt metaanalüüsis ilmnes, et depressiooni ravimisel eakatel avaldasid erinevad antidepressandid toimet 48,0%-l patsientidel ja platseebo avaldas toimet 38,6%-l patsientidest (26). Rocha jt metaanalüüsi andmeil ei osutunud ükski antidepressantide rühm platseebost tõhusamaks parkinsonismihaigete depressiooni raviks (27). Seetõttu võib kirjanduses kohata isegi arvamust, et antidepressantidel ei ole olulist kliinilist efekti üldse (28).

Tänu ravimite laiale valikule on siiski võimalik valida remissiooni tõenäosust suurendav ravistrateegia (29). Antidepressantide kliinilisel kasutamisel tuleb arvestada nende kliinilist efektiivsust mõjustavaid tegureid.

ANTIDEPRESSANTIDE KLIINILIST EFEKTIIVSUST MÕJUSTAVAD TEGURID

Patsiendipoolne raviskeemi järgimine

Depressiooniga patsientide halb raviskeemi järgimine vähendab ravi efektiivsust ja suurendab kulutusi ravimitele ning töövõimetusest tingitud kulusid (30). Tõsisteks probleemideks on ravi katkestamine kas kõrvaltoimete või mõju puudumise tõttu ning raviskeemi ainult osaline järgimine. Uuringus amitriptülliini ja fluoksetiiniga pidas 65% patsientidest mitmepäevaseid pause, samas ületas 67% patsientidest vähemalt ühel korral ettenähtud doosi

(31); uuringus sertraliiniga ei olnud 21,4%-l patsientidest sertraliinisisaldus veres määratav (32).

Patsiendipoolset raviskeemi mittejärgimist ennustavad noor iga, kaasuv isiksusehäire, uudsust otsiv iseloom ja ainete kuritarvitamine (32). Eakamate patsientide suhtes lähevad uuringute tulemused lahku: on teatatud nii paremast (33) kui ka halvemast (32) raviskeemi järgimisest. Patsiendipoolset raviskeemi järgimist parandab patsiendi informeerimine raviefekti ajalisest dünaamikast ja vajadusest jätkata ravi ka pärast enesetunde paranemist (34).

Kasutatav antidepressantide rühm

Mitmed metaanalüüsid on näidanud selektiivsete serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite – näiteks venlafaksiini – (35, 36) ja tritsükliliste antidepressantide – näiteks amitriptülliini (37) – suuremat efektiivsust võrreldes SSTI-dega. SSTI-ravile mittealluvatel juhtudel on efektiivsem ravim vahetada venlafaksiini, mitte teise SSTI vastu (38). Samas on SSTI-d paremini talutavad ning tritsükliliste antidepressantidega – näiteks amitriptülliiniga – ravitavad patsiendid lõpetavad kõrvaltoimete tõttu ravi sagedamini kui SSTI-dega ravitavad patsiendid (35, 37).

Ebapiisav ravimi doos ja ravi kestus

Vahel kalduvad arstid antidepressantide kõrvaltoimeid kartes kasutama ebapiisavaid doose ja/või ebapiisava kestusega ravi. Näiteks vähenes USA-s patsientide protsent, kes said piisavat ravi, 36,9%-lt 2002. aastal 31,7%-le 2004. aastal (39). Ravi efektiivsuse seisukohalt võib osutada kahjulikuks nii liiga väikeste kui ka liiga suurte annuste kasutamine. Näiteks desvenlafaksiini minimaalne toimiv doos on vähemalt 50 mg päevas (40), doosi suurendamine üle 100 mg päevas ei tugevda kliinilist efekti, kuid suurendab kõrvaltoimete ja ravi katkestamise sagedust (12).

Geneetilised erinevused

Üheks kliinilise efekti variatsioonide põhjuseks peetakse geneetilisi erinevusi. Antidepressantide farmakokineetikat mõjustab tsütokroom P₄₅₀ süsteemi ensüümide, P-glükoproteiini, serotoniini transportija ja trüptofaani hüdroksülaasi geeni polümorfism (41).

Kuna erinevate antidepressantide metabolismis osalevad erinevad ensüümid, mõjutab farmakogeneetika eri antidepressantide farmakokineetikat erinevalt. Näiteks mõjutab CYP2D6 geeni polümorfism oluliselt venlafaksiini (42) ning tritsükliliste antidepressantide talumist (43), kuid ei mõjuta paroksetiini ja mirtasapiini talumist (44). Peamiselt CYP2B6 toimel laguneva bupropiooni eliminatsiooni kiirust mõjutab CYP2B6 polümorfism (45).

Kuna sama doos annab erinevatel patsientidel erineva taseme veres, võib ravimi taseme määramine veres olla soovitatav, et lühendada haiglas oldud aega, vähendada kõrvaltoimete esinemist ja ravimite vajadust (46). Patsiendi genotüübi määramise abil võib ennustada kasutatava ravimi taset veres (47).

Esinevad olulised farmakogeneetilised erinevused ravimite farmakodünaamikas. Kliinilise efekti erinevusi on seletatud serotoniini transportijat kodeeriva SLC6A4 geeni vähenenud efektiivsusega (41, 48), serotoniini HT_{2A} retseptoreid kodeeriva geeni polümorfismil on oluline mõju paroksetiini kõrvaltoimetele ja ravi katkestamise tõenäosusele (44).

Sugu

Kliinilises uuringus, milles võrreldi sertraliini ja imipramiini toimet, reageerisid naised paremini ravile sertraliiniga ning mehed paremini ravile imipramiiniga (49). Klomipramiini (50) ja paroksetiini (51) kasutamisel on naistel täheldatud kõrgemat taset veres. Mitmete antidepressantide – näiteks estsitalopraami, sertraliini ja fluoksetiini – farmakokineetika naistel ja meestel ei erine (52).

Ravimivorm

Kasutatav ravimivorm võib mõjutada patsiendipoolset raviskeemi järgimist, ravi tõhusust ja mõningate kõrvaltoimete esinemissagedust. Patsiendipoolset raviskeemi järgimist parandab nii kergemini tarvitavate suus dispergeeruvate mirtasapiinitablettide kasutamine (53) kui ka ainult üks kord päevas tarvitavate toimeainet väga aeglaselt vabastavate bupropioonitablettide kasutamine (54).

Ühes uuringus näidati, et venlafaksiini toimeainet väga aeglaselt vabastav tablett on suurema efektiivsusega kui toimeainet kiiresti vabastav tablett (55), kuid teised

uuritud ei ole seda kinnitanud (56). Venlafaksiini toimeainet väga aeglaselt vabastavad tabletid põhjustavad võrreldes toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega harvemini iiveldust ja peapööritust (57) ning sagedamini meeste seksuaalfunktsiooni häireid (56).

ANTIDEPRESSANTIDE KÕRVALTOIMED

Antidepressandid ja rasedus

Andmed antidepressantide toime kohta, mis põhjustab lootel väärarenguid, on vastukäivad: on avaldatud andmeid nii väärarengute esinemissageduse kasvu kohta (58) kui ka antidepressantide tarvitamise ja väärarengute esinemissageduse seose puudumise kohta (59). Antidepressantide tarvitamine raseduse ajal suurendab enneaegsete sünnituste sagedust, vähendab sünnikaalu ja Apgari hinnet (59–61). Kuna muutused on statistiliselt olulised, kuid väikesed – näiteks väheneb sünnikaal umbes 70 g võrra –, ei ole nende kliiniline tähendus selge (60).

Antidepressantide kasutamist kaaludes tuleb arvestada, et ka ravimata depressioon ja ärevushäired avaldavad negatiivset mõju ema ja loote/lapse tervisele (61, 62).

Vastsündinutel, kelle emad on tarvitanud raseduse ajal tritsüklilisi antidepressante, võib areneda nende ravimite võõrutussündroom – unisus, temperatuuri kõikumine, krampid, tahhüpnöe (63)

Antidepressandid erituvad eri määral rinnapiimaga. Imipramiini, nortriptüliini, paroksetiini ja sertraliini kasutamisel imetaval emal ei ole ravim imiku veres tavaliselt määratav. Suhteliselt suurema tõenäosusega annavad määratava taseme imiku veres fluoksetiin ja tsitalopraam (64, 65). Kui imetav ema kasutab sedatiivse toimega doksepiini, võib ka imikul ilmned selle sedatiivne toime ja hingamis-häired (66).

Antidepressandid ja luumurrud

Tritsüklilisi antidepressante ja SSTI-sid tarvitavatel naistel on täheldatud luumurdude sagenemist. Ei ole selge, kas see on tingitud toimest osteoblastide, osteoklastide ja osteotsüütide serotoniini retseptoritesse ja transportijasse või depressiooniga seotud luumurdude riskiteguritest, näiteks

alkoholi kuritarvitamisest (67, 68) või kortisoolitaseme tõusust (69).

Antidepressandid ja kognitiivse funktsiooni häired

Antidepressandid võivad tekitada kognitiivse funktsiooni häireid: põhjustada amneesiat, häirida mõtlemist, otsustamist ja hinnanguid. Kliiniliste uuringute andmetel sõltub kognitiivse funktsiooni häirete esinemissagedus kasutatud antidepressandist, näiteks on selle esinemissagedus 1,2% fluvoksamiinkasutajatel ja 68% mianseriinikasutajatel (70).

Antidepressantide koostoimed teiste ravimitega

Vanematel antidepressandirühmadel – MAO inhibiitoritel ja tritsüklilistel antidepressantidel – on hulgaliselt farmakodünaamilisi vastasmõjusid teiste ravimitega. Paljud SSTI-d on erineva tugevusega tsütokroom P₄₅₀ süsteemi ensüümide inhibiitorid ning võivad põhjustada farmakokineetilisi vastasmõjusid (71).

Siin on toodud ainult mõned üksikud näited antidepressantide paljudest võimalikest farmakokineetilistest ja farmakodünaamilistest vastasmõjudest teiste ravimitega.

Antidepressantide ja teiste sedatiivse toimega ainete koosmanustamisel võib sedatiivne toime tugevneda. Sellist efekti on näiteks kirjeldatud amitriptülliini ja kloordiasepoksiidi (72) ning estsitalopraami ja klonidiini (73) koosmanustamisel.

SSTI-d võivad suurendada verejooksude ohtu patsientidel, keda ravitakse antiagregantide (klopidogreel, aspiriin) või varfariiniga. Selle aluseks võib olla serotoniini transportijate pärssimine trombotsüütides, mao happesuse muutus, ravimite konkurents verevalkude pärast jt mehhanismid (74, 75).

Paljude kasvavastaste ainete aktiivsete metaboliitide tekkes või detoksikatsioonis osaleb ensüüm CYP₄₅₀ 3A4, mida inhibeerivad mõned antidepressandid (fluoksetiin jt). Need võivad vähendada kasvavastaste ainete efektiivsust ja suurendada nende toksilisust (76).

Mõned ravimid võivad inhibeerida antidepressantide metabolismi ja suurendada nende sisaldust veres. Venlafaksiinisaldust veres suurendavad näiteks difenhüdramiin, terbinafiin ja ketokonasool (71).

Samaaegsel kasutamisel võivad antidepressandid põhjustada serotoniini sündroomi, mille puhul esinevad treemor, hüpertermia ja kardiovaskulaarne kollaps ning mis võib lõppeda letaalselt.

Antidepressandid ja liiklusohutus

Epidemioloogiliste uuringute tulemused ei võimalda lõplikult otsustada antidepressantide kasutamise liiklusohutlikkuse üle. Eksperimendid tervetel vabatahtlikel on näidanud sedatiivse toimega antidepressantide (nt amitriptülliini) negatiivset mõju psühhomotoorsetele võimetele, samuti on näidatud suuremat liiklusõnnetuste riski inimestel, kellele on kirjutatud välja antidepressante. Tuleb arvestada sellega, et ka depressioon ise pikendab reaktsiooniaega ning häirib tähelepanu (77).

Suitsidaalne käitumine ja antidepressandid

20 aastat tagasi hakati rääkima ohust, et antidepressandid võivad kutsuda esile või tugevdada suitsidaalseid mõtteid (78). Kliinilised uuringud ei ole näidanud enesetappude ja enesetapukatsete sagenemist antidepressantidega ravitud täiskasvanud patsientidel, kuid mõnedes uuringutes on ilmnenud enesetappude ja enesetapukatsete sagenemine lastel ja noorukitel, kes kasutavad antidepressante (79, 80). Kuna mitmetes uuringutes on näidatud antidepressantide kasutamise suurenemisega paralleelset enesetappude arvu vähenemist, on väljendatud ka mõtet, et antidepressandid võivad vähendada enesetapuriski (81). Ka kliinilises uuringus milnatsipraaniga näidati suitsidaalsete mõtete vähenemist ravi ajal (82).

Üleannustamisel on SSTI-d oluliselt ohutumad kui teised antidepressandirühmad: Inglismaal ja Walesis põhjustasid ravimi ületarvitamisega tõttu SSTI 2, tritsüklilised antidepressandid 12 ja MAO inhibiitorid 14 surmajuhtumit miljoni välja kirjutatud retsepti kohta (83).

Antidepressantide võõrutussündroom

Umbes 20%-l antidepressante tarvitanud patsientidest areneb võõrutussündroom (84). SSTI võõrutusnähtude hulka kuuluvad peapööritus, seedetraktihäired, letargia, unehäired, ärevus, ärritatus, peavalu (84, 85). Võõrutuse korral tritsüklilistest

antidepressantidest võivad lisaks esineda parkinsonistlikud nähud ja väljendunud tasakaaluhäired ning MAO inhibiitoritest võõrutuse korral agressiivsus, erutatus, katatoonia, rasked kognitiivsed häired, müokloonus ja psühhootilised sümptomid (84). Võõrutusnähtude areng sõltub ravimi aktiivsete metaboliitide olemasolust ning nende toimest teistesse retseptoritesse ja transportijatesse (85).

VÕIMALIKUD ARENGUSUUNDUMUSED

Otsinguid uute ja efektiivsemate antidepressantide järele raskendab ka väga hea ja üheselt mõistetava depressiooni loomumudeli puudumine. Loomumudelit kasutatakse sundujumise testi, kroonilise vahelduva stressi ja õpitud abituse testi korral (86), kuid ükski neist ei peegelda kõiki depressioonijooni ning tulemused võivad olla valepositiivsed või valenegatiivsed. Näiteks ei toimi tsitalopraam ja teised SSTI-d tritsükliliste antidepressantide ja MAO inhibiitorite skriininguks kasutatud sundujumise testis (87).

Siiski on kasutusele tulnud või tulemas uusi aineid ja ainerühmi. Depressiooni raviks toimib ka enamik uusi perspektiivseid aineid monoamiinide taseme mõjutamise kaudu (88). Kuna on näidatud, et ainult ühe monoamiini kaudu toimivad antidepressandid on vähem tõhusad (89), siis on välja töötatud ja kliiniliste uuringute faasi jõudnud ained, mis pärsvivad nii serotoniini, noradrenaliini kui ka dopamiini tagasihaaret, näiteks EB-1010 ja BMS-820836 (88).

SUMMARY

A brief review of some factors influencing the clinical efficacy of antidepressants

Paavo Pokk¹

Despite the clinical use of antidepressants during half a century, there is no uniform theory regarding their mechanism of action, the factors influencing their clinical efficacy and some of their side-effects.

In addition to the previously prevalent monoamine theory, more data have been accumulated concerning the effects of

antidepressants on neuroplasticity during the last decade.

A serious and frequent problem is the lack of a clinical effect or an unsatisfactory clinical effect. The clinical effect of antidepressants is influenced by several factors, e.g. patient's compliance with treatment, the antidepressant used, inadequate dose and/or duration of treatment, genetic factors, patient gender and dosage form.

It has also not been definitely confirmed whether the antidepressants cause some of the possible side-effects that have been attributed to them – e.g. harmful effect during pregnancy and an increase in suicidal behaviour.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone 2012.
2. Mulinari S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J Hist Neurosci* 2012;21:366–92.
3. Neto FL, Borges G, Torres-Sanchez, et al. Neurotrophins role in depression neurobiology: a review of basic and clinical evidence. *Curr Neuropharmacol* 2011;9:530–52.
4. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, et al. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255:381–6.
5. Koch JM, Kell S, Hinze-Selch D, et al. Changes in CREB-phosphorylation during recovery from major depression. *J Psychiatr Res* 2002;36:369–75.
6. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:1068–77.
7. Kotan VO, Sarandol E, Kirhan E, et al. Effects of long-term antidepressant treatment on oxidative status in major depressive disorder: a 24-week follow-up study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1284–90.
8. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [¹¹C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004;161:826–35.
9. Mavrides N, Nemeroff C. Treatment of depression in cardiovascular disease. *Depress Anxiety* 2013;30:328–41.
10. Lam RW. Antidepressants and QTc prolongation. *J Psychiatry Neurosci* 2013;38:e5–6.
11. Kasper S, Pail G. Milnacipran: a unique antidepressant? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:23–31.
12. Kamath J, Handratta V. Desvenlafaxine succinate for major depressive disorder: a critical review of the evidence. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2008;8:1787–97.
13. Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, et al. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology* 2002;163:102–5.
14. Kumar S, Kodala S, Detweiler JG, et al. Bupropion-induced psychosis: folklore or a fact? A systematic review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2011;33:612–7.
15. Sacher J, Houle S, Parkes J, et al. Monoamine oxidase A inhibitor occupancy during treatment of major depressive episodes with moclobemide or St. John's wort: an [¹¹C]-harmine PET study. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:375–82.
16. VanDenBerg CM. The transdermal delivery system of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2012;73:25–30.
17. Thase ME. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry* 2012;73:10–6.
18. Tardito D, Molteni R, Popoli M, et al. Synergistic mechanisms involved in the antidepressant effects of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:S482–6.
19. Di Giannantonio M, Martinotti G. Anhedonia and major depression: the role of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:S505–10.
20. Tekes K, Hashemi F, Szegi P, et al. Prodrugs and active metabolites among antidepressive compounds. *Neuropsychopharmacol Hung* 2011;13:103–10.
21. Duthel F, Dauchy S, Diry M, et al. Xenobiotic-metabolizing enzymes and transporters in the normal human brain: regional

¹ Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Paavo Pokk
paavo.pokk@ut.ee

Keywords: antidepressants, clinical efficacy of antidepressants, side-effects of antidepressants

- and cellular mapping as a basis for putative roles in cerebral function. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1528–38.
22. de Mendonça Lima CA, Baumann P, Brawand-Amey M, et al. Effect of age and gender on citalopram and desmethylcitalopram steady-state plasma concentrations in adults and elderly depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:952–6.
 23. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9:442–73.
 24. Mendelsohn C. Smoking and depression. *Aust Fam Physician* 2012;41:304–7.
 25. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, et al. What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 2009;60:1439–45.
 26. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* 2012;141:103–15.
 27. Rocha FL, Murad MGR, Stumpf BP, et al. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2013;27:417–23.
 28. Kirsch I, Deacon BJ, Hueto-Medina TB, et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med* 2008;5:e45. doi: 10.1371/journal.pmed.0050045.
 29. Thase ME. Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry* 2003;64:18–25.
 30. Cohen LJ, Sclar DA. Issues in adherence to treatment with monoamine oxidase inhibitors and the rate of treatment failure. *J Clin Psychiatry* 2012;73:31–6.
 31. Demyttenaere K, Mesters P, Boulanger B, et al. Adherence to treatment regimen in depressed patients treated with amitriptyline or fluoxetine. *J Affect Disord* 2001;65:243–52.
 32. Åkerblad A-C, Bengtsson F, Holgersson M, et al. Identification of primary care patients at risk of nonadherence to antidepressant treatment. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:379–86.
 33. Rivero-Santana A, Perestelo-Perez L, Pérez-Ramos J, et al. Sociodemographic and clinical predictors of compliance with antidepressants for depressive disorders: systematic review of observational studies. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:151–69.
 34. Lin EH, von Korff M, Katon W, et al. The role of primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care* 1995;33:67–74.
 35. Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001;57:161–78.
 36. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, et al. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanism of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007;62:1217–27.
 37. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19–36.
 38. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008;63:699–704.
 39. Harman JS, Edlund MJ, Fortney JC. Trends in antidepressant utilization from 2001 to 2004. *Psychiatr Serv* 2009;60:611–6.
 40. Liebowitz MR, Tourian KA, Hwang E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of desvenlafaxine 10 and 50 mg/day in adult outpatients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2013;13. doi:10.1186/1471-244X-13-94
 41. Lanni C, Racchi M, Govoni S. Do we need pharmacogenetics to personalize antidepressant therapy? *Cell Mol Life Sci* 2013;70:3327–40.
 42. McAlpine DE, O'Kane DJ, Black JL, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1065–8.
 43. Bijl MJ, Visser LE, Hofman A, et al. Influence of the CYP2D6*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *Br J Clin Pharmacol* 2007;65:558–64.
 44. Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003;160:1830–5.
 45. Zanger UM, Klein K, Saussele T, et al. Polymorphic CYP2B: molecular mechanisms and emerging clinical significance. *Pharmacogenomics* 2007;8:743–59.
 46. Hiemke C. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:21–7.
 47. Murphy GM, Pollock BG, Kirshner MA, et al. CYP2D6 genotyping with oligonucleotide microarrays and nortriptyline concentrations in geriatric depression. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:737–43.
 48. Smits KM, Smits LJM, Schouten JSAG, et al. Influence of SERTPR and STIN2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review. *Mol Psychiatry* 2004;9:433–41.
 49. Kornstein SG, Schatzberg AF, Thase ME, et al. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1445–52.
 50. Hildebrandt MG, Steyerberg EW, Stage KB, et al. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2003;160:1643–50.
 51. Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit* 2008;30:474–82.
 52. Marazitti D, Baroni S, Picchetti M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic drugs: effect of sex. *CNS Spectrums* 2013;18:118–27.
 53. Navarro V. Improving medication compliance in patients with depression: use of orodispersible tablets. *Adv Ther* 2010;27:785–95.
 54. Jefferson JW. Bupropion extended-release for depressive disorders. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2008;8:715–22.
 55. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:157–64.
 56. Olver JS, Burrows GD, Norman TR. The treatment of depression with different formulations of venlafaxine: a comparative analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:9–16.
 57. Entsuah R, Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:671–6.
 58. Nikfar S, Rahimi R, Hendojee N, et al. Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: a systematic review and updated meta-analysis. *DARU* 2012;20. doi: 10.1186/2008-2231-20-75.
 59. Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159:2055–61.
 60. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication. *JAMA Psychiatry* 2013;70:436–43.
 61. Wisner KL, Sit D, Hanusa BH, et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* 2009;166:557–66.
 62. Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127:94–114.
 63. ter Horst PGJ, van der Linde S, Smit JP, et al. Clomipramine concentration and withdrawal symptoms in 10 neonates. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:295–302.
 64. Di Scalea TL, Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression. *Expert Opin Pharmacother* 2009a;10:2593–607.
 65. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004;161:1066–78.
 66. Di Scalea TL, Wisner KL. Antidepressant medication use during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2009b;52:483–97.
 67. Rabenda V, Bruyère O, Reginster J-Y. Risk of nonvertebral fractures among elderly postmenopausal women using antidepressants. *Bone* 2012;51:674–9.
 68. Sansone RA, Sansone LA. SSRIs: bad to the bone. *Innov Clin Neurosci* 2012;9:42–7.
 69. Furlan PM, Have TT, Cary M, et al. The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry* 2005;57:911–7.
 70. Hindmarch I. Cognitive toxicity of pharmacotherapeutic agents used in social anxiety disorder. *Int J Clin Pract* 2009;63:1085–94.
 71. Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs* 2012;26:39–67.
 72. Stockley IH. *Drug Interactions*. 5th ed. Pharmaceutical Press; 1999.
 73. Nikolić M, Noorani A, Park G. Interaction between clonidine and escitalopram. *Br J Anaesth* 2009;102:567–8.
 74. Andrade C. Drug interactions in the treatment of depression in patients with ischemic heart disease. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1475–7.
 75. Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interaction with antidepressants. *Einstein (Sao Paulo)* 2012;10:110–5.
 76. Miguel C, Albuquerque E. Drug interaction in psycho-oncology: antidepressants and antineoplastics. *Pharmacology* 2011;88:333–9.
 77. Orriols L, Queinac R, Philip P, et al. Risk of injurious road traffic crash after prescription of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1088–94.
 78. Teicher MH, Glod CA, Cole JO. Antidepressant drugs and the emergence of suicidal tendencies. *Drug Saf* 1993;8:186–212.

79. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. Arch Gen Psychiatry 2006;63:332–9.

80. Olfson M, Marcus SC, Shaffer D. Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. Arch Gen Psychiatry 2006;63:865–72.

81. Isacson G, Holmgren A, Ösby U, et al. Decrease in suicide among the individuals treated with antidepressants: a controlled study of antidepressants in suicide, Sweden 1995–2005. Acta Psychiatr Scand 2009;120:37–44.

82. Courtet P. Suicidality: risk factors and the effects of antidepressants. The example of parallel reduction of suicidality and other depressive symptoms during treatment with the SNRI, milnacipran. Neuropsychiatr Dis Treat 2010;6:3–8.

83. Cheeta S, Schifano F, Oyefeso A, et al. Antidepressant-related deaths and antidepressant prescriptions in England and Wales, 1998–2000. Br J Psychiatry 2004;184:41–7.

84. Warner CH, Bobo W, Warner C, et al. Antidepressant discontinuation syndrome. Am Fam Physician 2006;74:449–56.

85. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. Front Pharmacol 2013;4:1–10.

86. O’Leary OF, Cryan JF. Toward translational rodent models of depression. Cell Tissue Res 2013;354:141–53.

87. Pruus K, Vaarmann A, Rudissaar R, et al. Role of 5-HT1A receptors in the mediation of acute citalopram effects: A 8-OH-DPAT challenge study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:227–32.

88. Murrugh JW, Charney DS. Is there anything really novel on the antidepressant horizon? Curr Psychiatry Rep 2012;14:643–9.

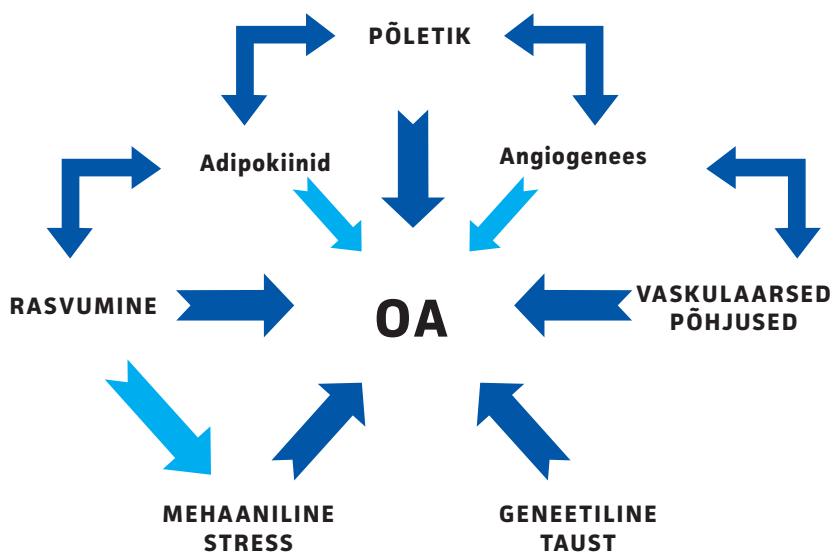
89. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013;45:54–63.

Erratum

Eesti Arsti 2013. aasta detsembrinumbris ilmunud Kaspar Tootsi ja kaasautorite artiklis „Osteoartroosi kardiovaskulaarne profileerimine” (Eesti Arst 2013;92(11):

627–33) on joonis 1 lk-l 629 ebatäpne. Avaldame alljärgnevalt joonise õigel kujul. Vabandage eksimuse pärast.

Toimetus



Joonis 1. Osteoartroosi patogeneesi mehhanismid. OA patogenees on kompleksne protsess, milles mängivad kaasa vaskulaarsed muutused, põletik, rasvumine, adipokiinid, mehaaniline stress ja ka geneetiline taust.