

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; pk 150, Tartu 50002; e-mail: bulletin@sam.ee;
http://www.sam.ee/bulletin/index.html

Sõltumatu väljaanne
Mai 2001 nr. 30

Selles numbris:

Antidepressandid

195

Järgmises numbris: verepreparaadid

ANTIDEPRESSANDID

Depressiivsed häired on lääneriikide populatsioonis sagedased psüühikahäired. Kirjanduse andmetel võib 5...10%-l üldarsti poole pöördunud patsientidest diagnoosida depressiooni kergemal või raskemal kujul. Mõõdukad ja rasked depressioonid kahjustavad olulisel määral inimese sotsiaalset toimetulekut, sealhulgas töövõimet ja suhtlemist. Depressiivsed häired on maailmas töövõimetuse põhjusena neljandal kohal ja prognoositakse, et selle haiguse osakaal tõuseb veelgi. Haigus võib olla ka otseselt eluohtlik, kuna valdav enamus suitsiidikatsetest on seotud depressiivsete häiretega.

Depressioonide adekvaatne diagnostika ja ravi võiks märgatavalt parandada elanikkonna tervislikku seisundit, vähendada töövõimetust, parandada sotsiaalset toimetulekut ning alandada suitsiidide arvu. Paraku jääb meil suur osa depressioone diagnoosimata ja ravimata, mida kaudselt tõendab antidepressantide ligikaudu 10 korda väiksem kasutamine võrreldes Skandinaaviamaadega. Kui raske depressiooni ja psühhootiliste sümptomitega haigete raviga tegelevad psühhiaatrid, siis kergema ja keskmise raskusega depressiooni diagnoosimine ja ravimine peaks kuuluma esmatasandi arsti kompetentsi. Käesolevas kirjutises anname võrdleva ülevaate antidepressantidest ja nende omadustest, mis on abiks sobiva ravimi valikul (vt ka Ravimiinfo Bülletään nr 3).

Kogu maailmas on kliinilises kasutuses umbes kolmkümmend erinevat antidepressanti; Eestis on praeguse seisuga registreeritud 16 erinevat antidepressanti, mis võib struktuuri ja toimemehhanismi alusel jaotada nelja gruppi (vt Tabel 2).

Tritsüklilised antidepressandid (TCA): imipramiin, klomipramiin, amitriptüliin, nortriptüliin.

Nende ravimite antidepressiivse toime aluseks peetakse serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibeerimist sünapisis, millega suureneb nimetatud neuromediaatorite kontsentratsioon sünapisipilus ja sellega potentseeritakse serotoniini ja noradrenaliini toimet. Lisaks serotoniin- ja adrenergilisele toimele avaldavad tritsüklilised antidepressandid mõju koliinergilisele ja histamiinergilisele süsteemile, millega seostatakse nende kõrvaltoimeid

Puudub tõestusmaterjal selle kohta, et üks TCA oleks teisest oluliselt efektiivsem. Ravimid erinevad mõnevõrra omavahel kõrvaltoimete spektri, eelkõige sedatiivse toime tugevuse poolest. Kõige tugevama sedatiivse toimega on amitriptüliin, järgnevad klomipramiin, imipramiin ja viimasena nortriptüliin. Seda kõrvaltoimet võib kasutada ka terapeutilisel eesmärgil: kui haigel kaasnevad depressiooniga unehäired, siis sedatiivse antidepressandi võtmine õhtuti peaks soodustama uinumist. Teised olulisemad kõrvaltoimed on antikoliinergilised (suukuivus, kõhukinnisus, uriinipeetus, nägemishäired) ja kardiovaskulaarsed toimed (hüpotensioon, südame ülejuhtehäired).

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI): fluoksetiin, tsitalopraam, paroksetiin, sertraliin, fluvoksamiin.

Nagu ütleb ravimirühma nimetus, blokeerivad nad eelkõige serotoniini tagasihaaret. Lisaks toime puudumisele noradrenergilisele süsteemile ei toimi SSRI-d ka teiste neuromediaatorite ainevahetusse, millega põhjendatakse tritsüklilistele antidepressantidele omaste kõrvaltoimete puudumist. Sedatiivne toime neil puudub, selle asemel võivad nad põhjustada erutust ja unetust. Sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, isutus, seksuaalfunktsiooni häired (anorgasmia, ejakulatsiooni peetus).

Monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid. Ka need ravimid suurendavad serotoniini ja noradrenaliini hulka sünapisis, inhibeerides neid mediaatoreid lammutavat ensüümi. Eestis on selle grupi antidepressantidest registreeritud ainsana pöörduva toimega inhibiitor moklobemiid. Nii meil kui ka mujal on kasutatud ka pöördumatu toimega MAO inhibiitoreid fenelsiini, tranüülsüpromiini jt, kuid tänu oma ohtlikkusele on parem nende kasutamisest loobuda.

Retseptorite antagonistid (mianseriin, mirtasapiin) ning **noradrenaliini ja serotoniini tagasihaarde inhibiitorid** (venlafaksiin, reboksetiin) on oma kõrvaltoimete ohtlikkuse poolest lähedased SSRI-dele, kuigi kõrvaltoimete spekter on neil mõnevõrra erinev (vt Tabel 1).

KEDA RAVIDA?

Kõige paremini on antidepressantide efektiivsus tõestatud keskmise raskusega ja raskema depressiooni ravimisel. Ravile on positiivselt reageerinud keskmiselt 50...65% haigetest; positiivseks reageerimiseks on loetud depressiooniskaala skoori vähenemist vähemalt 50%. Platseebost saab abi keskmiselt 25...30% patsientidest. Kuigi antidepressantravile reageerivad hästi ka haiged esmakordselt avastatud kerge depressioonivormiga, ei ole kliinilistes uuringutes leitud olulist erinevust platseebost. Kerge depressioonivormi korral oleks soovitatav piirduda haige nõustamisega, kuid patsienti tuleb jälgida, et seisundi halvenedes alustada antidepressantraviga. Kui depressiooni on üritatud jaotada "endogeenseks" ja "reaktiivseks", siis ravi seisukohalt sellel vahet ei ole.

MILLINE ANTIDEPRESSANT?

Enamus kliinilisi uuringuid on näidanud, et kõik kasutusel olevad antidepressandid on ligikaudu võrdse efektiivsusega. Mõned uuringud on näidanud, et pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitorid on tritsüklilistest antidepressantidest väiksema aktiivsusega raskema depressiivse episoodi

korral, kuid efektiivsemad atüüpilise depressiooni korral. Siiski, MAO inhibiitoreid ei loeta praegu esimese valiku ravimiks. Kuna antidepressantidel efektiivsuses olulist vahet ei ole, siis arvestatakse ravimi valikul eelkõige kõrvaltoimete spektrit ja ohtlikkust konkreetsele patsiendile, kaasa arvatud ohtlikkus üleannustamisel. Kuna efektiivsuses vahet ei ole, muutub oluliseks ka ravimi hind. Kaasuvat ravi silmas pidades tuleb arvestada, et tritsüklilised antidepressandid ja SSRI-dest fluoksetiin, fluvoksamiin ja paroksetiin inhibeerivad tugevalt maksaensüüme ning sellega võivad aeglustada mitmete teiste ravimite metabolismi.

RAVI ALUSTAMINE

Mitmed uuringud on näidanud, et TCA-te määratakse sageli liiga väikeses annuses või liiga lühikeseks ajaks. SSRI-id kirjutatakse enamasti välja piisavates annustes. Sellise ettevaatliku praktika põhjuseks on ilmselt see, et SSRI-d on TCAdest paremini talutavad ja üleannustamisel ohutumad. TCA kõrvaltoimed on sõltuvad annusest ja tugevamad ravi alustamisel. Seetõttu alustatakse ravi väiksema annusega ja tõstetakse seda 3...7 päevaste intervallidega soovitud annuseni. Uuematel antidepressantidel (SSRI-d, reboksetiin, mirtasapiin) võib ravi alustada lõpliku terapeutilise annusega.

Antidepressantide toime kujuneb välja 2...3 nädala jooksul pärast ravikuuri algust, kõrvaltoimed aga avalduvad juba esimese annuse järgi. Ravi alustamisel on oluline seda patsiendile selgitada. Ühe kliinilise uuringu tulemused näitasid veenvalt, et patsiendid, keda arst oli adekvaatselt informeerinud, katkestasid ravikuuri harvemini kui need, keda ei informeeritud [5].

Kui haige ei ole ravile reageerinud 4...6 nädala vältel, siis tuleb püüda hinnata kõigepealt seda, kas ta on ravimit ettenähtud annustes võtnud. Erinevates uuringutes on leitud, et ainult keskmiselt 65% haigetest jälgib ravikuuri täpselt. Kui patsient on ravimit võtnud ja diagnoos oli korrektne, siis on võimalik tõsta ravimi annust või proovida teist antidepressanti.

RAVI KESTUS

Sümptomite taastekke tõenäosus on kõige suurem 4...6 kuu vältel pärast remissiooni. Seetõttu on soovitatav antidepressantravi pikkus vähemalt 6 kuud. Kasutama peaks sama ravimi annust, mida kasutati remissiooni saavutamiseks. Haigetel korduva depressiooniga (kui viimase 5 aasta vältel on esinenud rohkem kui 3 depressiivset episoodi) võib olla vajalik aastaid kestev toetusravi uue episoodi vältimiseks.

RAVI LÕPETAMINE

Antidepressandid ei põhjusta sõltuvust, kuid ravikuuri järsk lõpetamine võib tekitada ärajätusümptomeid: sensoorsed häired, uimasus, unehäired, jm. Kuigi need sümptomid ei ole harilikult rasked, oleks soovitatav ravi antidepressandiga lõpetada siiski annust järk-järgult vähendades.

SPETSIALISTI KONSULTATSIOON

Psühhiaatri konsultatsioon ja võimalik haige hospitaliseerimine on vajalik siis, kui haigel on suur suitsiidirisk, depressiooniga kaasnevad psühhootilised sümptomid, tegemist on bipolaarse häirega (on esinenud ka maniakaalseid episoodide) või kui haige ei ole reageerinud juba kahele erinevale õiges annuses antud antidepressandile.

KOKKUVÕTE

Depressioon on meie populatsioonis sagedane psüühikahäire, mis kahjustab olulisel määral inimese sotsiaalset toimetulekut ja töövõimet. Keskmise raskusega ja raskema depressiooni korral saab keskmiselt 50...65% haigetest abi antidepressantidest. Ravimi valikul tuleks lähtuda antidepressandi kõrvaltoimete spektrist ja selle ohtlikkusest konkreetsele patsiendile ning ravimi hinnast. Depressiooni ravi on pikaajaline: ravimi toime kujuneb välja 2...3 nädala jooksul pärast ravikuuri algust ning soovitatav antidepressantravi pikkus on vähemalt 6 kuud.

Tabel 1. Mõnede Eestis registreeritud suukaudsete antidepressantide peamiste kõrvaltoimete ja hinna võrdlus

Toimeaine	Kõrvaltoimed					Tavaline päevadoos	
	Antikoliinergiline	Sedatiivne	Hüpotensioon	Seede-trakti häired, iiveldus	Ohtlik üleannustamisel	mg/päevas	Hinnaskaala (kroonides)
imipramiin	++	++	++	–	++	100	1,25...3,34
klomipramiin	++	++	++	+	+	100	6,86...14,36
amitriptülliin	++	++	++	–	++	75	0,91...3,03
nortriptülliin	+	+	+	–	++	75	2,00...3,04
venlafaksiin	–	–	–	++	–	Puudub	—
fluoksetiin	–	–	–	++	–	20	4,61...21,48
tsitalopraam	–	–	–	++	–	20	11,2...15,75
paroksetiin	–	–	–	++	–	20	14,76...17,00
sertraliin	–	–	–	++	–	50	15,28
fluvoksamiin	–	–	–	++	–	100	9,2...10,23
mianseriin	+	++	–	–	–	60	12,12...17,5
mirtasapiin	–	++	–	–	–	30	20,40
reboksetiin	+	–	–	–	–	Puudub	—
moklobemiid	–	–	–	+	–	30	15,76...17,3

Tabel 2. Eestis registreeritud antidepressandid

Ravimigrupp	Ravimpreparaadi nimetus	Tootja
Mitteselektiivsed monoamiini tagasihaarde inhibiitorid		
<i>Imipraminum</i>	IMIPRAMINE TABLETS BP 25 MG	Cox
<i>Clomipraminum</i>	ANAFRANIL 25 MG	Novartis
	ANAFRANIL 10, SR (75 MG)	Novartis
<i>Amitriptylinum</i>	AMITRIPTYLIN 25; 50; 75 RETARD DESITIN	Desitin
	AMITRIPTYLIN NYCOMED 10, 25 MG	Nycomed SEFA
	SAROTEN 10, 20 MG, SAROTEN RETARD 50 MG	Lundbeck
<i>Nortriptylinum</i>	NORITREN 25 MG	Lundbeck
<i>Venlafaxinum</i>	EFEXOR 37,5; 50; 75 MG	Wyeth Lederle Pharma GmbH
	EFEXOR XR CAPSULES 75; 150 MG	Wyeth Lederle Pharma GmbH
<i>Tianeptinum</i>	COAXIL 12,5 MG	Servier
Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid		
<i>Fluoxetinum</i>	PROZAC 20 MG, PROZAC LIQUID 4MG/ML	Eli Lilly
	DEPRENON 20 MG	Slovakofarma
	DEPRIMAKS 20 MG	Grindeks
	FLUVAL 20 MG	KRKA
	SALIPAX 20 MG	Mepha
	NYCOFLOX 20 MG	Nycomed SEFA
	FRAMEX 20 MG	Richter
<i>Citalopramum</i>	CIPRAMIL 10; 20; 40 MG	Lundbeck
<i>Paroxetinum</i>	SEROXAT 20 MG	SmithKline Beecham
<i>Sertralinum</i>	ZOLOFT 50; 100 MG	Pfizer
<i>Fluvoxaminum</i>	FEVARIN 50; 100 MG	Solvay Pharmaceuticals
Selektiivsed MAO inhibiitorid		
<i>Moclobemidum</i>	AURORIX 150 MG	Roche
Teised antidepressandid		
<i>Mianserinum</i>	MIANSERIN 10; 30 DESITIN	Desitin
	TOLVON 30, MG	Organon
<i>Mirtazapinum</i>	REMERON 30 MG	Organon
<i>Reboxetinum</i>	EDRONAX 4 MG	Pharmacia&Upjohn

Kasutatud kirjandus:

1. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JFW. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2000, 14: 3–20.
2. Greddes J, Butler R, Warner J. Depressive disorders. In: *Clinical Evidence*. BMJ Publishing Group 2000, 3: 434–47
3. Psychiatric Disorders: 5. Depression. In: *Avery's Drug Treatment*, 1416–30
4. Clinical Pharmacology. Gold Standard Multimedia
5. Peveler R, George C, Kinmonth AL, et al. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 1999, 319: 612–15.