



FFA

UNIVERZA V LJUBLJANI
Fakulteta za farmacijo

STROKOVNO IZPOPOLNJEVANJE S PODROČJA FARMACIJE

DUŠEVNE MOTNJE IN VLOGA FARMACEVTA PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI

Uredniki:

Eva Tavčar

Žane Temova Rakuša

Lovro Žiberna

STROKOVNO IZPOPOLNJEVANJE S PODROČJA FARMACIJE

DUŠEVNE MOTNJE IN VLOGA FARMACEVTA PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI

Uredniki:

Eva Tavčar

Žane Temova Rakuša

Lovro Žiberna

Ljubljana

10. in 16. september 2025

DUŠEVNE MOTNJE IN VLOGA FARMACEVTA PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI

Uredniki:

doc. dr. Eva Tavčar, doc. dr. Žane Temova Rakuša, izr. prof. dr. Lovro Žiberna

Recenzenti:

dr. Cvetka Bačar Bole, doc. dr. Nanča Čebren Lipovec, asist. dr. Andrej Grobin, prof. dr. Žiga Jakopin, asist. Klemen Kirbus, doc. dr. Lea Knez, izr. prof. dr. Nina Kočev Glavač, prof. dr. Igor Locatelli, doc. dr. Žane Temova Rakuša, doc. dr. Eva Tavčar, izr. prof. dr. Lovro Žiberna, doc. dr. Alenka Šmid

Oblikovanje: doc. dr. Eva Tavčar

Fotografija na naslovnici: izr. prof. dr. Lovro Žiberna

Elektronska izdaja, format pdf

Naslov URL: <https://www.ffa.uni-lj.si/knjiznica/e-knjige>

Datum javne objave: 10. 9. 2025

Založnik: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Kraj in leto izida: Ljubljana, 2025

Glavni namen zbornika je podati znanstveno-kritičen pogled in izbrane trende na področju duševnih motenj in njihovega zdravljenja z antidepresivi. Kljub skrbnemu delu so lahko v zborniku ostale posamezne tiskarske napake. Avtorji prispevkov, uredniki in organizatorji izpopolnjevanja ne prevzemajo odgovornosti za škodo, ki bi nastala z uporabo informacij iz tega zbornika.

Katalogni zapis o publikaciji (CIP) so pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 250781443

ISBN 978-961-7231-06-9 (PDF)

UVODNE BESEDE

Duševne motnje predstavljajo enega največjih javnozdravstvenih izzivov sodobnega časa. Njihova razširjenost, pogosto poglobljena zaradi hitrega tempa življenja in družbenih pritiskov, se odraža tudi v naraščajočih trendih predpisovanja in uporabe antidepressivov v Sloveniji.

Vloga farmacevta pri obravnavi bolnikov z duševnimi motnjami že dolgo presega zgolj izdajanje zdravil. Postaja ključen svetovalec, ki se vsakodnevno sooča z izzivi, kot so zagotavljanje sodelovanja pri zdravljenju, obvladovanje neželenih učinkov in interakcij zdravil ter svetovanje pri samozdravljenju.

Letošnje strokovno izpopolnjevanje *Duševne motnje in vloga farmacevta pri zdravljenju z antidepressivi* celostno naslavlja to kompleksno področje. Program osvetljuje temelje, od psihiatrične obravnave in farmakologije antidepressivov do poglobljenega vpogleda v klinične izzive, kot so interakcije, farmakogenetika in varnost dolgotrajne uporabe. Posebno pozornost namenjamo področju samozdravljenja duševnih bolezni ter dragocenim pogledom uporabnice, ki osvetlijo stigmo, povezano z jemanjem antidepressivov. Program zaokrožimo s predstavitvijo protokola za obravnavo bolnika v lekarni in s pomenom celostnega pristopa k zdravljenju.

Verjamemo, da vam bo pridobljeno znanje v podporo pri celostni obravnavi bolnika, boljšem razumevanju tveganj in izzivov zdravljenja z antidepressivi ter pri krepitevi vaše vloge kot nepogrešljivega strokovnjaka na področju duševnega zdravja.

doc. dr. Eva Tavčar

doc. dr. Žane Temova Rakuša

izr. prof. dr. Lovro Žibera

KAZALO

Sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z antidepresivi in trendi njihovega predpisovanja v Sloveniji	1
Nanča Čebren Lipovec	
Farmakologija antidepresivov	11
Lovro Žiberna	
Interakcije in drugi izzivi pri uporabi antidepresivov – vidik kliničnega farmacevta	48
Maja Tršinar	
Farmakogenetika antidepresivov	58
Nataša Karas Kuželički in Dunja Urbančič	
Varnostni vidiki dolgoročnega jemanja antidepresivov	74
Lucija Peterlin Mašič	
Samozdravljenje duševnih bolezni – koristi in tveganja	91
Borut Štrukelj	
Duševna stiska, učinkovitost psihoterapije in stigma, povezana z jemanjem antidepresivov - osebna izkušnja pacientke	108
Danaja Lorenčič	
Protokol za obravnavo bolnika z depresijo v zunanji lekarni	116
Mateja Kadilnik	
Holistični pristop obravnave depresije	132
Vesna Švab	

SODELOVANJE BOLNIKOV PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI IN TRENDI NJIHOVEGA PREDPISOVANJA V SLOVENIJI

doc. dr. Nanča Čebtron Lipovec, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Povzetek

V Sloveniji opazamo izrazit porast predpisovanja antidepresivov, še posebej pri starejši populaciji. Raziskave kažejo, da selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) predstavljajo več kot 70 % vseh predpisov, pri čemer sta najpogostejša predstavnika escitalopram in sertralin. Poraba antidepresivov je med leti 2009 in 2018 narasla dvakrat bolj kot število prejemnikov antidepresivov, kar lahko nakazuje bodisi daljše trajanje zdravljenja ali predpisovanje višjih odmerkov kot v prejšnjem obdobju. Vse večje predpisovanje antidepresivov je skupni odsev staranja prebivalstva, večje prevalence depresije in drugih indikacij za antidepresive ter drugih dejavnikov.

Kljub povečani porabi antidepresivov je vztrajnost pri zdravljenju nizka – kar tretjina bolnikov preneha z zdravljenjem že v prvih 30 dneh, le približno polovica bolnikov še vedno jemlje zdravila po 6 mesecih. Tudi sodelovanje pri zdravljenju je v Evropi splošno slabo, pri čemer so ključni dejavniki starost, spol, neželeni učinki in odnos do antidepresivov. Farmacevti lahko izboljšajo sodelovanje z ustreznim svetovanjem bolnikom, obvladovanjem neželenih učinkov in pogovorom o odnosu do antidepresivov in prepričanjih glede teh zdravil.

Vsebina

1. UVOD
2. TRENDI PREDPISOVANJA ANTIDEPRESIVOV V SLOVENIJI
 - 2.1. Število prejemnikov antidepresivov
 - 2.2. Poraba antidepresivov
 - 2.3. Vztrajnost pri zdravljenju
3. SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI
4. KAKO LAHKO FARMACEVTI PRIPOMOREMO K BOLJŠEMU SODELOVANJU PRI ZDRAVLJENJU?
 - 4.1. Neželeni učinki
 - 4.2. Negativen odnos do antidepresivov
 - 4.3. Znanje in razumevanje
5. SKLEP

1. UVOD

Antidepresivi predstavljajo eno ključnih skupin zdravil v sodobni farmakoterapiji duševnih motenj, saj igrajo osrednjo vlogo pri zdravljenju depresije, ki je ena najpogostejših duševnih bolezni v razvitem svetu (1). Poleg zdravljenja depresije pa se antidepresivi vse pogosteje uporabljajo tudi pri drugih stanjih, kot so anksiozne motnje, nespečnost, fibromialgija, nevropatska bolečina, itd. (2, 3). Ta razširitev indikacij uporabe je prispevala k porastu njihovega predpisovanja v zadnjih desetletjih.

Kljub dokazani učinkovitosti antidepresivov v kliničnih študijah pa se njihova uspešnost pri zdravljenju duševnih motenj pogosto manjša zaradi nezadostnega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju. Nezaupanje do zdravil, neželeni učinki, dolgotrajnost zdravljenja in stigmatizacija duševnih motenj so nekateri izmed dejavnikov, ki vplivajo na sodelovanje (4). Aktivno sodelovanje bolnika, ki vključuje razumevanje bolezni, pričakovanj od zdravljenja in redno jemanje zdravil, je zato ključno za doseg želenih terapevtskih učinkov.

Cilj tega prispevka je analizirati trende predpisovanja antidepresivov v Sloveniji v zadnjih letih ter raziskati dejavnike, ki vplivajo na sodelovanje bolnikov pri njihovem zdravljenju. S tem želimo prispevati k boljšemu razumevanju farmakoterapije depresije in sorodnih motenj ter prepoznati možnosti za izboljšanje terapevtske prakse.

2. TRENDI PREDPISOVANJA ANTIDEPRESIVOV V SLOVENIJI

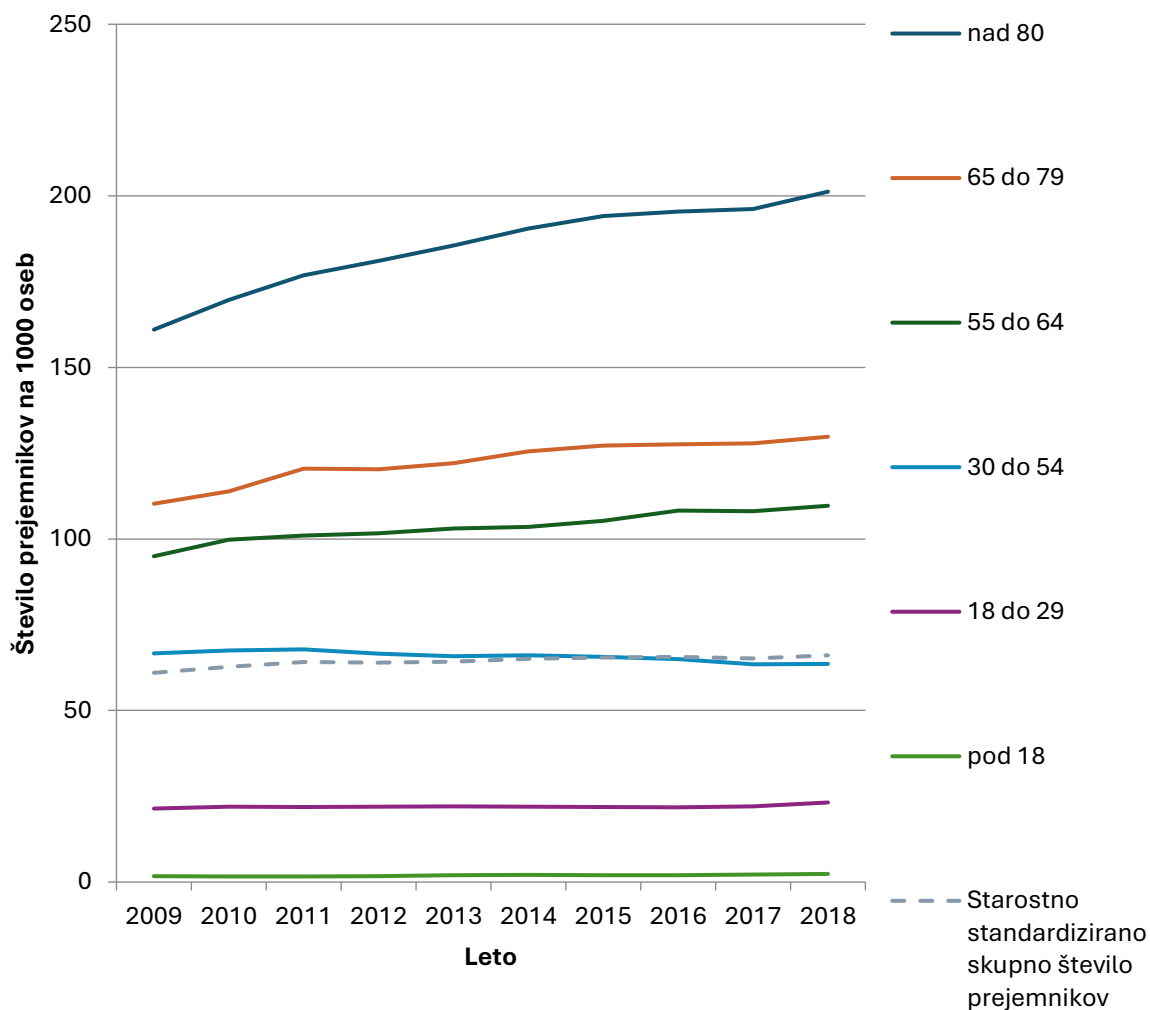
Predpisovanje antidepresivov v Sloveniji v zadnjem desetletju kaže jasen trend naraščanja, pri čemer je porast še posebej izrazit pri starejših odraslih. Ta vzorec je podoben trendom, opaženim v številnih drugih državah. Poraba antidepresivov se je med letoma 2012 in 2021 znatno povečala v skoraj vseh državah EU, pri čemer se je v državah, kot so Portugalska, Španija in Švedska, poraba v tem obdobju več kot podvojila (7). V drugi raziskavi so med leti 2013 in 2018 zaznali porast porabe antidepresivov v 14 od 19 Evropskih držav, z najznatnejšimi porasti v Nemčiji in Avstriji (8).

Trende predpisovanja antidepresivov smo raziskovali v farmakoepidemiološki raziskavi, ki je vključevala vse prejemnike antidepresivov (osebe z izdanim vsaj enim receptom za antidepresiv) med leti 2009 in 2018 v Sloveniji, skupno med 124.000 in 147.000 oseb na leto. Ocenjevali smo tako število prejemnikov antidepresivov, porabo antidepresivov (število izdanih receptov in število predpisanih definiranih dnevni

odmerkov (DDD)) in vztrajnost pri zdravljenju (število oseb z zaporedno izdanimi recepti brez prekinitve). V nadaljevanju so povzeti bistveni rezultati raziskave.

2.1. Število prejemnikov antidepresivov

Raziskava je pokazala, da se je število prejemnikov antidepresivov v Sloveniji povečalo s 124.000 na 147.000 oseb, to je za 18,6 %. Največji porast je bil opažen pri osebah, starejših od 80 let, med katerimi ima antidepresiv predpisana že vsaka četrta oseba. Povečanje števila prejemnikov antidepresivov je deloma sicer tudi posledica staranja prebivalstva – če starostno strukturo iz leta 2018 prevedemo na tisto iz leta 2009, lahko ugotovimo, da bi ob isti strukturi število prejemnikov naraslo le za cca 8 %. Vse večje predpisovanje antidepresivov je tako skupni odsev staranja prebivalstva, višje prevalence tako depresije kot drugih indikacij za antidepresive ter ostalih dejavnikov (5).

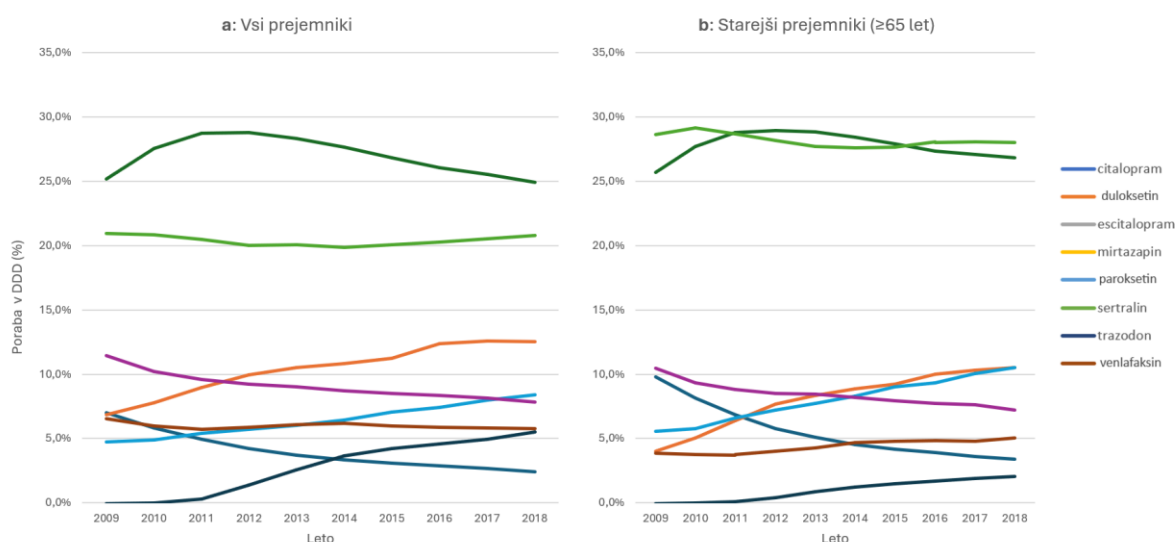


Slika 1. Število prejemnikov antidepresivov na 1000 oseb po starostnih kategorijah med leti 2009 in 2018. Predelano po (5).

2.2. Poraba antidepressivov

V okviru omenjene farmakoepidemiološke raziskave smo raziskovali tudi porabo antidepressivov v Sloveniji. Skupna poraba izdanih antidepressivov v DDD je med leti 2009 in 2018 narasla za 38 %. Poraba je tako narasla dvakrat bolj kot število prejemnikov antidepressivov (16 %). To lahko nakazuje bodisi daljše trajanje zdravljenja ali predpisovanje višjih odmerkov v tem obdobju. (5,6)

Za najpogostejše predpisano skupino antidepressivov so se izkazali SSRI, saj predstavljajo 70 % vseh predpisov. Najpogostejši učinkovini sta escitalopram in sertralin. Narašča pa tudi predpisovanje SNRI, predvsem zaradi širšega spektra indikacij in uporabe pri starejših. (5,6)



Slika 2. Delež porabe posameznih antidepressivov pri (a) vseh prejemnikih in (b) starejših prejemnikih (65+) med leti 2009 in 2018. Vrednosti so prikazane samo za tiste antidepressive, ki so presegli 5 % porabe na kateri koli časovni točki. Analizirani antidepressivi, ki niso prikazani na sliki, vključujejo: agomelatin, amitriptilin, bupropion, doksepin, fluoksetin, klomipramin, maprotilin, mianserin, moklobemid, reboksetin, tianeptin in vortiooksetin. Predelano po (6).

Starejše slovenske raziskave nakazujejo, da naj bi povečano predpisovanje antidepressivov sledilo zmanjšanju porabe anksiolitikov. Zmanjševanje uporabe anksiolitikov in večja uporaba antidepressivov se štejeta za izboljšanje klinične prakse, saj sledita mednarodnim smernicam, ki dajejo prednost antidepressivom pred anksiolitiki pri dolgotrajnem zdravljenju depresije in anksioznih motenj (7,9).

V 14 evropskih državah se je uporaba antidepressivov v podobnem časovnem obdobju (2012–2021) večinoma relativno povečala, pri čemer so nekatere države (Portugalska,

Španija, Švedska) zabeležile stopnje rasti, več kot dvakrat višje od tistih v Sloveniji v podobnem obdobju (7). Celoten vzorec naraščajoče uporabe antidepresivov je razširjen, vendar je rast v Sloveniji počasnejša kot v drugih evropskih državah (6, 7). Tudi v večini Evrope je opazen premik od anksiolitikov k antidepresivom, kar odraža izboljšane prakse predpisovanja (7,9).

2.3. Vztrajnost pri zdravljenju

Vztrajnost pri zdravljenju razumemo kot čas, ko oseba neprekinjeno prejema predpisano zdravljenje. V naši raziskavi smo vztrajnost definirali kot čas neprekinjenega predpisa oz. dvigov antidepresivov (istega ali različnih). Ugotovili smo, da je vztrajnost pri zdravljenju zelo nizka: kar tretjina bolnikov, ki začnejo z zdravljenjem, ga prekine že v prvih 30 dneh, večinoma po prejemu samo enega recepta. Od tistih, ki zdravljenje nadaljujejo vsaj 30 dni, 40 % preneha v prvih šestih mesecih. Bolniki, ki so antidepresive jemali več kot 30 dni, so zdravila v povprečju jemali 16,7 meseca, mediana vztrajanja pa je znašala 8,3 meseca. (5)

Starejši bolniki so na terapiji vztrajali dlje kot mlajši. Najslabšo vztrajnost pri zdravljenju smo ugotovili v starostni skupini pod 30 let. Poleg tega smo razlike v vztrajnosti opazili tudi glede na vrsto zdravila: najboljše vztrajanje je bilo pri zdravilih iz skupin SSRI (npr. sertralin, escitalopram) in SNRI (npr. duloksetin), medtem ko so bolniki pogosteje prekinili zdravljenje z mirtazapinom. Razlik pri vztrajnosti pri zdravljenju glede na spol nismo zaznali. (5)

Smernice za zdravljenje depresije priporočajo, da mora zdravljenje trajati vsaj 6 mesecev, da se lahko pokaže učinek, kar bi lahko pomenilo, da bolniki ne vztrajajo dovolj dolgo na zdravljenju. (10) Hkrati ne smemo pozabiti, da v tej analizi nismo razpolagali z indikacijo, za katero je bil predpisan antidepresiv, torej analiza zajema tako bolnike z depresijo, kot tudi z anksioznostjo, nespečnostjo, nevropatsko bolečino, ipd. Za nekatere od teh indikacij je lahko zdravljenje z antidepresivi smiselno tudi za krajši čas, zato moramo biti pri interpretaciji rezultatov previdni.

3. SODELOVANJE PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI

Sodelovanje pri zdravljenju, ki po originalnih definicijah zajema tako primerno vztrajnost pri zdravljenju (dovoljen čas jemanja zdravila) kot jemanje zdravila skladno z navodili, je pri zdravljenju z antidepresivi v mednarodnih raziskavah poročano na splošno nizko, saj številni bolniki prezgodaj prenehajo jemati zdravila ali jih ne jemljejo po navodilih. Sistematični pregled 11 raziskav na temo sodelovanja pri zdravljenju z antidepresivi iz leta 2016 je pokazal, da približno 20–30 % bolnikov še vedno dosledno jemlje antidepresive po 6–12 mesecih, neupoštevanje zdravljenja pa

je povezano s slabšimi kliničnimi izidi in višjimi stroški za zdravstveni sistem. (11) V obsežni presečni raziskavi v petih državah EU in ZDA iz leta 2019 in 2020 je 46,2 % bolnikov poročalo o nesodelovanju pri zdravljenju z antidepresivi. (12)

Preglednica 1. Stopnje sodelovanja pri zdravljenju skozi čas.

Čas zdravljenja	Stopnja sodelovanja (%)	Ugotovitve	Vir
3 mesece	22-41	Sodelovanje pri zdravljenju hitro upade v prvih mesecih	13 - 16
6 mesecev	15-31	Manj kot tretjina bolnikov še vedno sodeluje pri zdravljenju	13,15,16
12 mesecev	13-21	Le približno petina bolnikov še vedno sodeluje pri zdravljenju	13,17

Študije v evropskem prostoru opredeljujejo več dosledno povezanih dejavnikov sodelovanja pri zdravljenju z antidepresivi, ki poudarjajo pomen demografskih, kliničnih in psihosocialnih dejavnikov. (Preglednica 2)

Preglednica 2. Dejavniki, povezani z boljšim/slabšim sodelovanjem pri zdravljenju z antidepresivi.

Dejavnik	Povezava s sodelovanjem	Vir
Višja starost	Boljše sodelovanje	17 - 20
Ženski spol	Boljše sodelovanje	17, 22
Institucionalizacija	Boljše sodelovanje	17
Polifarmakoterapija	Boljše sodelovanje	17, 21
Depresija/anksioznost in druge psihiatrične diagnoze	Boljše sodelovanje	18
Življenje v urbanem okolju	Slabše sodelovanje	17,21
Uporaba tricikličnih antidepresivov	Slabše sodelovanje	17
Bolečina kot komorbidnost	Slabše sodelovanje	17
Pomisliki glede neželenih učinkov	Slabše sodelovanje	22, 23
Negativen odnos do zdravil	Slabše sodelovanje	19, 23
Preferenca do nefarmakološkega zdravljenja	Slabše sodelovanje	23

Sodelovanje je višje pri SNRI v primerjavi s SSRI, najnižje pa pri tricikličnih antidepresivih (TCA) (13, 15, 17). Pri moških, pri bolnikih, ki bivajo v urbanih območjih ter pri indikaciji bolečine je opaziti slabše sodelovanje, medtem ko lahko institucionalizacija, polifarmakoterapija in depresija/anksioznost s psihiatrično diagnozo izboljšajo sodelovanje (15, 18). K slabšemu sodelovanju prav tako prispevajo

slab odnos med bolnikom in zdravnikom, pomanjkljivo znanje o zdravljenju, neželeni učinki, stigma in zapleteni režimi zdravljenja (18, 19, 23).

Neželeni učinki in dolgoročne skrbi so v evropskem prostoru najpogostejši razlogi za nesodelovanje pri zdravljenju, še bolj kot pozabljivost (22, 23). Sodelovanje pri zdravljenju z antidepresivi naj bi se tudi razlikovalo glede na osnovno indikacijo in je poročano višje pri depresiji kot pri anksioznosti, najnižje pa pri zdravljenju (nevropatske) bolečine. (13) Raziskav v slovenskem prostoru na to temo žal nimamo.

Ti napovedni dejavniki razkrivajo točke, ki jih lahko naslavlja tudi lekarniški farmacevti in s tem pripomorejo k boljšemu sodelovanju pri zdravljenju in boljšim izidom.

4. KAKO LAHKO FARMACEVTI PRIPOMOREMO K BOLJŠEMU SODELOVANJU PRI ZDRAVLJENJU?

Farmacevti lahko igrajo ključno vlogo pri premagovanju glavnih ovir za sodelovanje pri zdravljenju z antidepresivi – pomanjkanju znanja, skrbi glede neželenih učinkov in negativnih stališč do zdravil – z usmerjenimi, na dokazih temelječih pristopih.

4.1. Neželeni učinki

Farmacevti so v edinstvenem položaju za spremljanje, prepoznavanje in obvladovanje neželenih učinkov prek rednih stikov s bolnikom. Ponudijo lahko vnaprejšnja navodila o najpogostejših neželenih učinkih, ponudijo praktične strategije za zmanjšanje le-teh in pomirijo bolnike glede tega, kateri simptomi so začasni in kako jih obvladati. S proaktivnim pogovorom o neželenih učinkih in strokovno podporo farmacevti lahko pomagajo bolnikom, da postanejo bolj samozavestni glede svojega zdravljenja, kar zmanjša nesodelovanje, povezano z neželenimi učinki (24 - 26).

4.2. Negativen odnos do antidepresivov

Negativna prepričanja in stališča – kot so dvomi o nujnosti zdravil, strahovi pred odvisnostjo in strahovi pred poslabšanjem osnovnega stanja – so glavne ovire za sodelovanje pri zdravljenju. Farmacevti lahko to obravnavajo z motivacijskim intervjujem, skupnim odločanjem in kognitivno-vedenjskimi strategijami. Intervencije, ki vključujejo te elemente, so pokazale pomembne izboljšave v stališčih bolnikov do antidepresivov, merjeno z validiranimi lestvicami (27, 28). Z izboljšanjem zaupanja, prilagojenimi informacijami in vključevanjem bolnikov v odločanje o zdravljenju lahko farmacevti izboljšajo bolnikov odnos do zdravljenja z antidepresivi. (25, 26, 28).

4.3. Znanje in razumevanje

Izobraževanje pacientov, združeno z osebnim svetovanjem in rednim spremljanjem bolnika, pomembno izboljša razumevanje bolnikov o antidepresivih, vključno z načinom delovanja, pričakovanimi koristmi in pravilno uporabo. Študije kažejo, da takšno izobraževanje bistveno izboljša znanje o zdravilih po 3 in 6 mesecih, kar bolnikom omogoča sprejemanje informiranih odločitev in zmanjša negotovost glede zdravljenja (24, 25). Boljše znanje pozitivno vpliva tudi na prepričanja o nujnosti zdravljenja z zdravili, kar je ključni dejavnik sodelovanja pri zdravljenju. (24)

5. SKLEP

Predpisovanje antidepresivov v Sloveniji narašča, še posebej pri starejših. Prednjačijo zdravila iz skupin SSRI in SNRI, v porastu pa so tudi novejši antidepresivi. Opaženi trendi povečane porabe so podobni tistim v tujini, kar odraža širše spremembe v duševnem zdravstvenem varstvu in demografski sestavi prebivalstva.

Sodelovanje pri zdravljenju z antidepresivi je po Evropski uniji nizko, podobne težave pa opazamo tudi v Sloveniji. Na sodelovanje najbolj vplivajo starost, spol, vrsta zdravila, sočasne bolezni in odnos bolnika do zdravljenja. Sodelovanje je mogoče izboljšati z obravnavanjem pomislekov o neželenih učinkih, izboljšanjem komunikacije in upoštevanjem želja bolnikov.

6. LITERATURA

1. World Health Organization. Depression [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citirano 8.7.2025]. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Kendrick T, Stuart B, Newell C, Geraghty AWA, Moore M. Management of depression and anxiety in primary care: a review. *BMJ*. 2022;376:e067730.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: treatment and management. NICE Guideline NG222. London: NICE; 2021.
4. García-Toro M, Aguirre I. Adherence to antidepressant pharmacological treatment: a critical review. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(10):1007–16.
5. Anderlič A. Vzorci ambulantnega predpisovanja antidepresivov v Sloveniji v obdobju od 2009 do 2018 [magistrsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2021.
6. Lipovec N, Anderlic A, Locatelli I. General antidepressants prescribing trends 2009–2018 in Slovenia: a cross-sectional retrospective database study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2022;26(3):1–9. doi:10.1080/13651501.2022.2057331.

7. Martella M, Minutiello E, Gianino MM. Consumption and expenditure of antidepressants and anxiolytics in 14 European countries. *Eur J Public Health*. 2024;34(Suppl 1):ckae144.185. doi:10.1093/eurpub/ckae144.185.
8. Chen, S., Ford, T., Jones, P., & Cardinal, R. Prevalence, progress, and subgroup disparities in pharmacological antidepressant treatment of those who screen positive for depressive symptoms: A repetitive cross-sectional study in 19 European countries. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2022; 17. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100368>.
9. Švab V, Šubelj M, Vidmar G. Prescribing changes in anxiolytics and antidepressants in Slovenia. *Psychiatr Danub*. 2011;23(2):143–7.
10. Gabriel F, Violato C, Pariente CM, Dobson K. Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. *PLoS ONE*. 2020;15(4):e0231700.
11. Ho SC, Chong HY, Chaiyakunapruk N, Tangiisuran B, Jacob SA. Clinical and economic impact of non-adherence to antidepressants in major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016;193:1–10. doi:10.1016/j.jad.2015.12.029.
12. Unni EJ, Gupta S, Sternbach N. Reasons for non-adherence with antidepressants using the Medication Adherence Reasons Scale in five European countries and United States. *J Affect Disord*. 2023;340:1–9. doi:10.1016/j.jad.2023.10.010.
13. Keyloun KR, Hansen RN, Hepp Z, Gillard P, Thase ME, Devine EB. Adherence and Persistence Across Antidepressant Therapeutic Classes: A Retrospective Claims Analysis Among Insured US Patients with Major Depressive Disorder (MDD). *CNS Drugs*. 2017;31(5):421–32. doi:10.1007/s40263-017-0417-0.
14. Rossom RC, Shortreed SM, Coleman KJ, Beck A, Waitzfelder BE, Stewart C, et al. Antidepressant adherence across diverse populations and healthcare settings. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):765–74. doi:10.1002/da.22532.
15. Ji N, Jeon S, Min K, Ki M, Lee W. The effect of initial antidepressant type on treatment adherence in outpatients with new onset depression. *J Affect Disord*. 2022;308:1–8. doi:10.1016/j.jad.2022.05.011.
16. Ji N, Hong Y. Effect of income level on adherence to antidepressant treatment in first onset depression outpatients. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0238623. doi:10.1371/journal.pone.0238623.
17. Menditto E, García-Toro M, Moreno-Juste A, Nicolosi A, Mena FJ, Zarco JD, et al. Non-Adherence to Antidepressant Treatment and Related Factors in a Region of Spain: A Population-Based Registry Study. *Pharmaceutics*. 2022;14(12):2696. doi:10.3390/pharmaceutics14122696.
18. Hung CI. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(5):344–9.
19. Del Pino-Sedeño T, Infante-Ventura D, Hernández-González D, González-Hernández Y, De León B, Rivero-Santana A, et al. Sociodemographic and clinical

- predictors of adherence to antidepressants in depressive disorders: a systematic review with a meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2024;15:1327155.
20. Muhammad N, Ullah S, Nagi TA, Yousaf R. Factors Associated With Non-adherence to Anti-depressant Medication in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(8):e37828. doi:10.7759/cureus.37828.
 21. Strawn JR, Mills JA, Neptune Z, Burgei A, Schroeder H, Martin LJ, et al. Electronically Monitored Antidepressant Adherence in Adolescents with Anxiety Disorders: A Pilot Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2024;34(3):1–8. doi:10.1089/cap.2024.0102.
 22. Unni EJ, Gupta S, Sternbach N. Reasons for non-adherence with antidepressants using the Medication Adherence Reasons Scale in five European countries and United States. *J Affect Disord*. 2023;340:1–9. doi:10.1016/j.jad.2023.10.010.
 23. Hunot VM, Horne R, Leese MN, Churchill RC. A cohort study of adherence to antidepressants in primary care: the influence of antidepressant concerns and treatment preferences. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):91–9. doi:10.4088/PCC.V09N0202.
 24. Readdean KC, Heuer AJ, Parrott JS. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: A systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2017;14(6):507–20. doi:10.1016/j.sapharm.2017.05.008.
 25. Yusuf H, Mohammed S, Magaji MG, Maiha BB, Bello SO. Effectiveness of pharmacist intervention on antidepressant medication knowledge, necessity, and concerns beliefs in patients with depression. *J Pharm Health Serv Res*. 2024;15(1):1–10. doi:10.1093/jphsr/rmae011.
 26. Niarchou E, Roberts L, Naughton B. What is the impact of antidepressant side effects on medication adherence among adult patients diagnosed with depressive disorder: A systematic review. *J Psychopharmacol*. 2024;38(3):1–15. doi:10.1177/02698811231224171.
 27. Aljumah K, Hassali MA. Impact of pharmacist intervention on adherence and measurable patient outcomes among depressed patients: a randomised controlled study. *BMC Psychiatry*. 2015;15:219. doi:10.1186/s12888-015-0605-8.
 28. Shoji M, Maeda H, Watanabe F, Tanuma K, Fujiwara A, Iwanaga Y, et al. A non-randomized, controlled, interventional study to investigate the effects of community pharmacists' cognitive behavioral therapy-based interventions on medication adherence and relevant indicators in patients with depression. *BMC Psychiatry*. 2023;23:1–12. doi:10.1186/s12888-023-04602-5.

FARMAKOLOGIJA ANTIDEPRESIVOV

izr. prof. dr. Lovro Žiberna, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Povzetek

Razvoj antidepresivov ponazarja premik v psihofarmakologiji od prvih naključnih kliničnih opažanj pri uporabi iproniazida in imipramina do oblikovanja številnih farmakoloških skupin z različnimi mehanizmi delovanja. Najprej so prišli v ospredje triciklični antidepresivi (TCA) in inhibitorji monoaminooksidaze (MAOI), ki so utrdili monoaminsko hipotezo depresije. Kasneje so se uveljavili selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI), ki so zaradi varnosti in prenosljivosti postali zdravila prvega izbora, ter inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), ki se uporabljajo tudi pri zdravljenju bolečinskih sindromov. Dodaten pomen pri zdravljenju depresije imajo inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina (NDRI), serotoninški antagonisti in inhibitorji ponovnega privzema (SARI), noradrenergični in specifični serotonergični antidepresivi (NaSSA) ter novejši serotoninški modulatorji in stimulatorji (SMS). Kljub uspehu teh zdravil se je pokazalo, da sama modulacija serotonina, noradrenalina in dopamina ne pojasni kompleksnosti depresije. V ospredje so stopili farmakološki mehanizmi spreminjanja nevroplastičnosti, glutamatergičnega sistema, delovanja osi hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza in vnetnih procesov, kar je spodbudilo razvoj atipičnih učinkovin, kot so agonisti melatoninskih receptorjev (agomelatin), selektivni spodbujevalci ponovnega privzema serotonina (SSRE, npr. tianeptin) ter hitro delujoči antidepresivi, med katerimi so agonisti serotoninških 5-HT_{2A} receptorjev (psilocibin), antagonisti glutamatnih receptorjev NMDA (esketamin) ter pozitivni alosterični modulatorji receptorjev GABA-A (breksanolon, zuranolon). Prihodnost temelji na razvoju hitro delujočih in ciljno usmerjenih terapijah, ki bodo prilagojene biološkemu podtipu depresije.

Vsebina

1. UVOD
2. OSNOVNI NEVROBIOLOŠKI MEHANIZMI DEPRESIJE
 - 2.1. Monoaminska hipoteza
 - 2.2. Nevroplastičnost in sinaptogeneza
 - 2.3. Glutamatergični sistem in receptorji NMDA
 - 2.4. Os hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza in stresni hormoni
 - 2.5. Vnetje in imunološki dejavniki
3. FARMAKOLOŠKO PREIZKUŠANJE UČINKOVITOSTI ANTIDEPRESIVOV
 - 3.1. Neklinični modeli na živalih
 - 3.2. Klinična testiranja pri ljudeh
4. FARMAKOLOŠKE SKUPINE ANTIDEPRESIVOV
 - 4.1. Triciklični antidepresivi (TCA)
 - 4.2. Monoaminoooksidazni inhibitorji (MAOI)
 - 4.3. Selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI)
 - 4.4. Selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina (NRI)
 - 4.5. Inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)
 - 4.6. Inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina (NDRI)
 - 4.7. Serotoninski antagonisti in inhibitorji ponovnega privzema (SARI)
 - 4.8. Noradrenergični in specifični serotonergični antidepresivi (NaSSA)
 - 4.9. Serotoninski modulatorji in stimulatorji (SMS)
5. ATIPičNI ANTIDEPRESIVI
 - 5.1. Agonisti melatoninskih receptorjev
 - 5.2. Selektivni spodbujevalci ponovnega privzema serotonina (SSRE)
6. HITRO-DELUJOČI ANTIDEPRESIVI (RAAD)
 - 6.1. Antagonisti glutamatnih receptorjev NMDA
 - 6.2. Pozitivni alosterični modulatorji receptorjev GABA-A
 - 6.3. Psihedelične snovi (psilocibin, MDMA)
7. UPORABA ANTIDEPRESIVOV ZA BOLEZENSKA STANJA NEPOVEZANA Z DEPRESIJO
8. SKLEP
9. LITERATURA

1. UVOD

Številna ključna odkritja v psihofarmakologiji so nastala kot posledica naključnih kliničnih opažanj. Prvo pomembno izhodišče na področju zdravljenja depresije sega v leto 1952, ko so pri bolnikih, zdravljenih z iproniazidom (razvit kot antituberkulotik) zaradi tuberkuloze, v bolnišnici Sea View Hospital na Staten Islandu (New York, ZDA) opazili presenetljivo izboljšanje razpoloženja, povečano energijo in socialno angažiranost (1). Kasneje so ugotovili, da iproniazid deluje kot ireverzibilni inhibitor encima monoaminoooksidaze (MAO), kar je predstavljalo prvi dokaz povezave med presnovo monoaminskih živčnih prenašalcev in depresijo (2). Leta 1958 je bil registriran za zdravljenje depresije, nato pa v večini držav umaknjen s trga leta 1961 zaradi hepatotoksičnosti (3).

V podobnem obdobju je bil razvit imipramin, triciklični derivat, strukturno soroden antipsihotiku klorpromazinu, vendar pri zdravljenju shizofrenij ni bil učinkovit. Švicarski psihiater Roland Kuhn je nato leta 1957 opazil, da pri bolnikih z depresijo imipramin povzroči izrazito izboljšanje razpoloženja, motivacije in socialnega funkcioniranja, kar je vodilo v uvedbo tricikličnih antidepresivov (TCA) v klinično prakso (4, 5).

Ta zgodovinska opažanja so utrdila t. i. monoaminsko hipotezo depresije, po kateri bolezen nastane zaradi pomanjkanja sinaptične signalizacije serotonina, noradrenalina in dopamina. Hipoteza je usmerila razvoj več generacij zdravil in omogočila prehod k selektivnejšim učinkom na monoaminske sisteme. Pomemben mejnik so bili selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI), ki so bili sintetizirani v sedemdesetih letih, z uvedbo fluoksetina leta 1987 kot prvega komercialno dostopnega SSRI (6, 7). SSRI so zaradi selektivnosti, dobrega varnostnega profila in nizke kardiotoksičnosti hitro postali zdravila prve izbire in še danes predstavljajo temelj zdravljenja depresije (7). Kljub njihovi široki uporabi pa se je izkazalo, da zgolj povečanje koncentracije monoaminov ne more v celoti pojasniti niti bioloških osnov depresije niti zakasnjene začetka kliničnega učinka, ki se pojavi šele po več tednih zdravljenja. To je spodbudilo razvoj novih konceptov, ki vključujejo nevroplastičnost in vlogo možganskega nevrotrofičnega dejavnika (BDNF), motnje v uravnavanju osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA), spremembe v glutamatergični signalizaciji ter vnetne procese, ki jih sprožajo citokini in aktivacija mikroglije.

2. OSNOVNI NEVROBIOLOŠKI MEHANIZMI DEPRESIJE

Razumevanje nevrobioloških mehanizmov depresije je osnova za iskanje potencialnih terapevtskih tarč, katerih razvoj je potekal od enostavne monoaminske hipoteze do kompleksnega modela, ki vključuje nevroplastičnost, glutamatergično signalizacijo, os HPA in vnetne procese. Ti koncepti seveda ne delujejo izolirano, temveč se prepletajo v mrežo, ki odraža kompleksnost bolezni in predstavlja izhodišče za razvoj novih terapevtskih pristopov.

2.1. Monoaminska hipoteza

Monoaminska hipoteza depresije je najstarejši in najvplivnejši biološki model, ki poskuša pojasniti patofiziologijo bolezni. Pokazalo se je, da zdravila, ki povečajo sinaptično koncentracijo serotonina, noradrenalina ali dopamina, delujejo antidepresivno, medtem ko učinkovine, ki znižujejo te ravni, povzročajo depresivne simptome. Iproniazid, inhibitor monoaminooksidaze, poveča njihovo razpoložljivost zaradi inhibicije razgradnje, medtem ko triciklični antidepresiv imipramin preprečuje njihov ponovni privzem. Rezerpin, ki prazni monoaminske zaloge v sinaptičnih veziklih, je na primer pri nekaterih bolnikih povzročal depresijo (8). Ta opažanja so vodila v logično domnevo, da depresija nastane zaradi pomanjkanja monoaminskih živčnih prenašalcev v možganskih sinapsah (9). Hipoteza se je okrepila z nadaljnjimi farmakološkimi in biokemičnimi raziskavami, kjer so zaznali znižane vrednosti presnovkov serotonina (npr. 5-HIAA) v cerebrospinalni tekočini depresivnih bolnikov ter povečano aktivnosti encima MAO, kar je dodatno podprlo hipotezo (10).

Kljub številnim dokazom je postalo jasno, da monoaminska hipoteza *per se* ne more v celoti razložiti kompleksnosti depresije. Eden glavnih argumentov proti enostavni povezavi med pomanjkanjem monoaminov in depresijo je časovni zamik v delovanju antidepresivov: farmakološki učinek povečanja ravni monoaminskih prenašalcev znotraj sinapse se pojavi v nekaj urah, medtem ko klinično izboljšanje nastopi šele po več tednih terapije (11). To nakazuje, da povečana koncentracija monoaminov v sinapsi sproži kaskado sekundarnih sprememb v postsinaptičnih nevronih, vključno z modulacijo receptorjev, signalnih poti in izražanja genov. Nadaljnje študije so pokazale, da depresija ni homogena motnja in da ne kažejo vsi bolniki sprememb v monoaminskem ravnovesju (3). Poleg tega na odziv vplivajo genetski polimorfizmi, med katerimi je v genu za serotoninški transporter (*SLC6A4*) posebej pomemben polimorfizem 5-HTTLPR, ki vpliva na dovzetnost za depresijo v kombinaciji z okoljskimi stresorji (12).

2.2. Nevroplastičnost in sinaptogeneza

V zadnjem obdobju se je v ospredje raziskav patofiziologije depresije premaknila nevroplastičnost – sposobnosti možganov, da spreminjajo sinaptične povezave kot odgovor na izkušnje, stres in farmakološke dražljaje. Ključni molekularni mediator teh procesov je možganski nevrotrofični dejavnik (BDNF), ki uravnava rast, diferenciacijo in preživetje nevronov ter sinaptično plastičnost (13). Bolniki z depresijo imajo pogosto znižane koncentracije BDNF v serumu in plazmi, medtem ko uspešno zdravljenje z antidepresivi poveča njegove ravni (14, 15). Poleg tega *post mortem* analize možganov depresivnih bolnikov razkrivajo zmanjšano ekspresijo BDNF in njegovih receptorjev (TrkB) v hipokampusu in prefrontalni skorji, ki sta ključni regiji, povezani s čustvenim uravnavanjem in kognitivnimi procesi (16).

Predklinični modeli kažejo tudi, da kronični stres vodi v zmanjšanje sinaptične gostote, dendritično atrofijo in izgubo dendritičnih izrastkov v prefrontalni skorji in hipokampusu, medtem ko se v amigdali pojavljajo hipertrofične spremembe. Takšne spremembe odražajo klinično sliko depresije, ki jo spremljajo kognitivne motnje, anhedonija in čustvena neuravnovešenost (17, 18). Kronično dajanje antidepresivov normalizira izražanje BDNF, spodbuja sinaptogenezo in obnovo dendritične arhitekture, kar sovпада s postopnim kliničnim izboljšanjem (17).

Pomemben dokaz za vlogo BDNF v depresiji prihaja tudi iz genetskih raziskav. Polimorfizem Val66Met v genu *BDNF*, ki zmanjšuje izločanje BDNF, pogojeno s sinaptično aktivnostjo, je povezan z večjo dovzetnostjo za depresijo ter slabšim odzivom na zdravljenje (19). Ti podatki kažejo, da je spremenjena signalizacija BDNF-TrkB osrednji element v nevrobiologiji depresije. Obenem noveše študije potrjujejo, da hitro-delujoči antidepresivi, kot je ketamin, že v nekaj urah povečajo sinaptično povezljivost v prefrontalni skorji, pri čemer igra BDNF ključno vlogo v aktivaciji mTOR signalne poti in sinaptogenezi (20).

Skupno gledano teorija nevroplastičnosti presega enostavno monoaminsko hipotezo, saj depresijo obravnava kot patofiziološko stanje, povezano z okvarjeno sinaptično dinamiko in zmanjšano sposobnostjo možganov za prilagoditev na stres. Obnovitev sinaptične plastičnosti preko BDNF in sorodnih signalnih poti tako predstavlja enega ključnih ciljev terapevtskih pristopov k zdravljenju depresije.

2.3. Glutamatergični sistem in receptorji NMDA

Raziskave v zadnjih dveh desetletjih so pokazale, da ima ključno vlogo pri razvoju depresije tudi glutamatergični sistem, ki je glavni ekscitatorni nevrotransmiterski sistem v možganih. Dokazi kažejo, da je pri depresiji porušeno ravnovesje med glutamatergično ekscitacijo in GABA-ergično inhibicijo, kar vodi v moteno sinaptično plastičnost in disfunkcijo kortiko-limbičnih mrež (21). Klinične raziskave so pokazale

spremembe v glutamatergičnem metabolizmu pri depresivnih bolnikih. Magnetnoresonančna spektroskopija je odkrila zmanjšane koncentracije glutamata in glutamina v prefrontalni skorji in hipokampusu pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (22). Poleg tega so *post mortem* študije na možganih ljudi z depresijo potrdile manjše izražanje podenot glutamatnih receptorjev NMDA (NR1 in NR2A), ki kažejo na moteno glutamatergično signalizacijo (23). Ti ionotropni receptorji sodelujejo pri sinaptični plastičnosti, učenju in spominu. Prelomno je bilo odkritje, da subanestetični odmerki ketamina, nekompetitivnega antagonist receptorjev NMDA, povzročijo hitro in robustno izboljšanje simptomov depresije, pogosto že v nekaj urah po aplikaciji (24). Ta opažanja so preusmerila raziskave k razumevanju glutamatergične disfunkcije kot osrednjega mehanizma depresije in odprla vrata razvoju hitro delujočih antidepresivov.

Eksperimentalni podatki kažejo, da antagonizem receptorjev NMDA na GABA-internevronih povzroči disinhibicijo piramidnih nevronov v prefrontalni skorji in povečano sproščanje glutamata. Sproščeni glutamat nato aktivira glutamatne receptorje AMPA, kar sproži kaskado znotrajceličnih signalnih poti, vključno z aktivacijo mTOR in ERK ter povečanim izločanjem BDNF, ki spodbujajo sinaptogenezo in obnovo sinaptične plastičnosti (17, 20). Poleg ketamina so raziskave usmerjene tudi v druge tarče glutamatergičnega sistema, vključno s pozitivnimi alosteričnimi modulatorji receptorjev AMPA in zdravili, ki vplivajo na presnovo glutamata.

2.4. Os hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza in stresni hormoni

Neustrezno delovanje stresne osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (HPA) je eden najbolj dosledno opaženih bioloških pojavov pri depresiji. Os HPA je ključen regulator odziva na stres, saj povezuje hipotalamus, hipofizo in nadledvične žleze ter vodi do sproščanja kortizola, glavnega stresnega hormona pri človeku. Normalno se aktivacija HPA osi prek povratnih zank ustavi, ko povišane koncentracije kortizola zavrejo izločanje kortikotropin sproščujočega hormona (CRH) v hipotalamusu in adrenokortikotropnega hormona (ACTH) v hipofizi. Pri depresiji pa je ta negativna povratna zanka pogosto oslABLJena, kar vodi do kronične hiperaktivacije osi in povišanih bazalnih ravni kortizola (25).

Klinične študije kažejo, da imajo številni bolniki z veliko depresivno motnjo povečano koncentracijo kortizola v plazmi, urinu in slini, zlasti v jutranjih urah, kar odraža motnje v cirkadianem ritmu (26). Poleg tega je pri bolnikih z depresijo značilna zmanjšana občutljivost na deksametazon v t. i. deksametazon-supresijskem testu, ki meri funkcionalnost povratne inhibicije osi HPA. Pri depresivnih bolnikih kortizol pogosto ni ustrezno znižan po aplikaciji deksametazona, kar potrjuje zmanjšano občutljivost glukokortikoidnih receptorjev (27).

Dolgotrajna izpostavljenost povišanim koncentracijam kortizola ima pomembne nevrobiološke posledice. Pri živalih kronični stres povzroči atrofijo dendritov in zmanjšano nevrogenozo v hipokampusu, medtem ko v amigdali vodi v dendritično razraščanje in povečano nevronske ekscitabilnost (28). Podobne spremembe so opažene pri depresivnih bolnikih, kjer kronična hiperkortizolemija prispeva k zmanjšanju volumna hipokampusa in spremembam v prefrontalni skorji, kar je potrjeno z nevroslikovnimi preiskavami (29).

Farmakološke raziskave potrjujejo povezavo med disfunkcijo osi HPA in depresijo. Antidepresivi lahko deloma normalizirajo hiperaktivnost osi HPA, povečajo občutljivost glukokortikoidnih receptorjev in zmanjšajo izločanje CRH (30). To nakazuje, da vsaj del terapevtskega učinka izhaja iz obnove regulacije stresnega odziva. Skupno gledano predstavlja os HPA ključen mehanizem, ki povezuje psihološki stres in nevrobiološke spremembe v možganih. Kronična motnja v delovanju te osi in povišane koncentracije kortizola prispevajo k zmanjšani nevroplastičnosti, motnjam v spominu in čustveni regulaciji, kar potrjuje osrednjo vlogo stresa v patogenezi depresije.

2.5. Vnetje in imunološki dejavniki

V zadnjih letih se vse več raziskav osredotoča na vlogo imunskega sistema pri razvoju depresije. Epidemiološke, klinične in eksperimentalne študije kažejo, da imajo bolniki z veliko depresivno motnjo pogosto znake kroničnega blagega vnetja, kar se kaže v povišanih koncentracijah provnetnih citokinov in aktivaciji mikroglije v centralnem živčnem sistemu (31). Metaanalize so potrdile, da imajo depresivni bolniki povišane koncentracije interleukina-6 (IL-6), tumor nekrotizirajočega dejavnika- α (TNF- α) in C-reaktivnega proteina (CRP) v plazmi (32, 33). Provnetni citokini lahko vplivajo na presnovo monoaminov, saj inducirajo encim indolamin-2,3-dioksidogenazo, ki pretvarja triptofan v kinureninske presnovke. S tem zmanjšajo razpoložljivost triptofana za sintezo serotonina, hkrati pa povečajo tvorbo nevrotoksičnih presnovkov, kot je kinolinska kislina, ki aktivira receptorje NMDA in spodbuja ekscitotoksičnost (34).

Poleg povišanih vrednosti provnetnih citokinov ima pri depresiji pomembno vlogo tudi aktivacija mikroglije, imunskih celic centralnega živčnega sistema. Mikroglija v stanju kronične aktivacije lokalno sprošča provnetne mediatorje, reaktivne kisikove zvrsti in dušikov oksid, kar prispeva k razvoju vnetja v centralnem živčnem sistemu in zmanjšanju sinaptične plastičnosti (35). Pozitronska emisijska tomografija je pokazala izrazito povečano razpoložljivost beljakovine TSPO (angl. *translocator protein*), biološkega kazalca aktivacije mikroglije, v več možganskih regijah, vključujoč prefrontalni korteks, anteriorni cinguladni korteks in insulo pri bolnikih z depresijo v primerjavi z zdravimi osebami (35).

Klinične povezave so še posebej očitne pri bolnikih s kroničnimi vnetnimi boleznimi, kot so multipla skleroza, revmatoidni artritis in vnetne črevesne bolezni, ki imajo višjo prevalenco depresije. Prav tako je zdravljenje z interferonom- α pri hepatitisu C pogosto povezano z razvojem depresije, kar dodatno potrjuje vzročno povezavo med provnetnimi citokini in razpoloženjskimi motnjami (36).

Kljub nepopolnemu poznavanju mehanizmov, se zdi, da vnetni procesi vplivajo na depresijo preko različnih poti: (1) spremembe v presnovi triptofana in serotonina, (2) disfunkcije glutamatergičnega sistema, (3) zmanjšane ekspresija BDNF in nevroplastičnosti ter (4) spremembe v osi HPA. Ti mehanizmi skupaj kažejo, da je depresija delno tudi imunološko pogojena motnja (37). Zanimivo je tudi, da so nekatera protivnetna zdravila, kot so nesteroidni antirevmatiki (npr. celekoksib), monoklonska protitelesa proti TNF- α in celo aspirin, v kliničnih študijah pokazala adjuvantni antidepresivni učinek, čeprav ta področja zahtevajo nadaljnje raziskave (38).

Skupno gledano predstavlja vnetna hipoteza depresije pomemben konceptualni okvir, ki povezuje stres, imunske spremembe in nevrobiološke motnje. Čeprav verjetno ne pojasnjuje vseh oblik depresije, je jasen dokaz, da ima imunski sistem pomembno vlogo pri vsaj podskupini bolnikov, kar lahko v prihodnosti omogoči razvoj ciljno usmerjenih protivnetnih terapij.

3. FARMAKOLOŠKO PREIZKUŠANJE UČINKOVITOSTI ANTIDEPRESIVOV

Učinkovitost novih antidepresivov se preverja z zaporednimi koraki, ki vključujejo neklinične modele na živalih in klinična preskušanja pri ljudeh. Neklinični testi omogočajo zgodnjo oceno vedenjskih in nevrobioloških učinkov, ki posnemajo simptome depresije pri človeku, ter služijo kot filter za izbor najobetavnejših učinkovin za nadaljnji razvoj. Čeprav ti modeli ne zajamejo celotne kompleksnosti bolezni, imajo pomembno napovedno vrednost, saj večina danes uporabljenih antidepresivov kaže učinkovitost v teh testih. Klinična preskušanja pa predstavljajo nujen korak, ki potrjuje učinkovitost in varnost v resnični populaciji bolnikov ter zagotavlja regulatorno osnovo za uporabo novih zdravil v praksi.

3.1. Neklinični modeli na živalih

Razvoj antidepresivov se tradicionalno opira na vedenjske paradigme, ki reproducirajo elemente depresivne simptomatike in omogočajo kvantitativno merjenje učinkov zdravil. Med najpogostejše uporabljenimi modeli je test prisilnega plavanja (angl. *forced swim test*), ki ga je Porsolt razvil leta 1977 (39). V tem testu podgane ali miši namestijo v posodo z vodo, iz katere ne morejo pobegniti. Po začetnem intenzivnem plavanju živali preidejo v stanje relativne nepremičnosti. Čas

nepremičnosti velja za indikator »vedenjskega obupa«, medtem ko antidepressivi skrajšajo to obdobje in povečajo čas aktivnega plavanja (39, 40).

Soroden pristop je test obešanja za rep (angl. *tail suspension test*), ki se uporablja predvsem pri miših. V tem modelu živali obesijo za rep, kar povzroči izmenjevanje obdobji boja in nepremičnosti. Učinkoviti antidepressivi zmanjšajo trajanje nepremičnosti, kar velja za kazalnik njihove učinkovitosti (41, 42).

Naslednji pomemben farmakološki model je naučena nemoč (angl. *learned helplessness*), ki temelji na eksperimentih Seligmana in Maierja v šestdesetih letih (43). Živali so izpostavljene neizogibnim električnim šokom, ki jim kasneje ne poskušajo več pobegniti, tudi ko imajo možnost. To vedenje spominja na apatijo in pasivnost pri depresivnih bolnikih. Antidepressivi lahko preprečijo razvoj tega vedenja ali ga omilijo, kar daje modelu dobro napovedno vrednost za uspešen prenos na ljudi (43, 44).

Trenutno eden najbolj uporabljeni translacijskih modelov na živalih je kronični blagi stres (angl. *chronic mild stress*, CMS), ki ga je Willner razvil v osemdesetih letih. Živali se več tednov izpostavljajo nizom blagih in nepredvidljivih stresorjev (npr. spremembe svetlobe, omejevanje hrane, socialna izolacija). Rezultat je zmanjšano zanimanje živali za nagrade, kot je npr. saharoza, kar odraža anhedonijo, osrednji simptom depresije. CMS sproži tudi biokemijske spremembe v delovanju osi HPA, spancu in telesni teži, ki jih antidepressivi lahko postopno normalizirajo (44, 45).

Čeprav ti živalski modeli omogočajo hiter predklinični pregled in napovedujejo učinkovitost novih kandidatnih učinkovin, imajo omejitve. Ne zajamejo celotne heterogenosti depresije, njihova validacija pa temelji na odzivu na obstoječe antidepressive, zaradi česar morda niso idealni za odkrivanje novih mehanistično inovativnih učinkovin. Kljub temu ostajajo temeljno orodje pri razvoju novih terapij in razumevanju nevrobiologije depresije.

3.2. Klinična testiranja pri ljudeh

Po uspešnem predkliničnem razvoju morajo novi antidepressivi preстати natančno zasnovana klinična preskušanja, ki potekajo v več fazah in so namenjena oceni varnosti, učinkovitosti ter dolgoročne prenosljivosti. Faza I vključuje zdrave prostovoljce in se osredotoča predvsem na varnost, farmakokinetiko in osnovno farmakodinamiko nove učinkovine. V tej fazi se določijo začetni varni odmerki in potencialni akutni neželeni učinki. Faza II se izvaja na manjših skupinah bolnikov z depresijo in predstavlja prvi dokaz koncepta, saj omogoča oceno terapevtske učinkovitosti ter izbiro optimalnega odmerjanja. Faza III vključuje večje, randomizirane, dvojno slepe in multicentrične študije, ki potrjujejo učinkovitost in varnost v primerjavi s placebom ali standardnimi zdravili. Rezultati teh študij služijo

kot osnova za regulativno odobritev zdravila. Po odobritvi sledi Faza IV, kjer se spremlja dolgoročna varnost, redki neželeni učinki ter učinkovitost v realnem okolju (46-48).

Ocena klinične učinkovitosti antidepresivov temelji na standardiziranih lestvicah za merjenje depresivnih simptomov. Najbolj uveljavljena je Hamiltonova lestvica za depresijo (HAM-D), ki jo je razvil Hamilton leta 1960 in obsega oceno somatskih, afektivnih in kognitivnih simptomov (49). Druga pogosto uporabljena je Montgomery-Åsbergova lestvica (MADRS), zasnovana kot bolj občutljivo orodje za zaznavanje sprememb med zdravljenjem (50). V klinični praksi in raziskavah se vse bolj uporablja tudi Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), samoocenjevalni vprašalnik, ki omogoča hitro oceno simptomov in je posebej primeren za spremljanje napredka zdravljenja v ambulantnih okoljih [11].

Pomemben izziv pri kliničnih preskušanjih depresije predstavlja placebo učinek, ki v povprečju dosega 30–40 % izboljšanja depresivne simptomatike (51). Metaanaliza kliničnih študij je pokazala, da je razlika med aktivnim zdravilom in placebom pri blažjih oblikah depresije pogosto majhna, čeprav so pri zmerni in hudi depresiji koristi antidepresivov klinično pomembne (52). To dejstvo je spodbudilo razprave o metodologiji raziskav, predvsem o izbiri populacij bolnikov in trajanja študij (46, 48).

Pomemben del sodobnih raziskav v klinični farmakologiji predstavljajo pristopi, ki povezujejo vedenjske rezultate z biološkimi označevalci, kot so BDNF, vnetni citokini in hormoni osi HPA, ter uporaba naprednih metod nevroslikanja, ki omogočajo spremljanje sprememb v možganskih mrežah med zdravljenjem (53). Cilj je, da bi ti modeli v prihodnosti omogočili boljše razumevanje heterogenosti depresije in prispevali k razvoju ciljno usmerjenih terapij.

4. FARMAKOLOŠKE SKUPINE ANTIDEPRESIVOV

Razvoj antidepresivov je skozi desetletja privedel do oblikovanja več farmakoloških skupin, ki se razlikujejo v svojem mehanizmu delovanja, učinkovitosti in varnostnem profilu. Čeprav večina temelji na modulaciji monoaminske signalizacije, se posamezne skupine med seboj razlikujejo glede na selektivnost za membranske prenašalce, receptorje in encime.

4.1. Triciklični antidepresivi (TCA)

Triciklični antidepresivi sodijo med najstarejše učinkovine, ki so bile razvite za zdravljenje depresije. Prvi predstavnik, imipramin, je bil v klinični uporabi že konec petdesetih let, ko je Roland Kuhn leta 1957 opisal njegove antidepresivne lastnosti (4). Njihovo osnovno delovanje temelji na inhibiciji ponovnega privzema monoaminov,

predvsem serotonina in noradrenalina. Na membrani presinaptičnega nevrona zavirajo serotoninski prenašalec (SERT) in noradrenalinski prenašalec (NET), kar prepreči njihov ponovni vnos v živčni končič. Posledica je povečana koncentracija serotonina in noradrenalina v sinaptični špranji ter okrepljena postsinaptična signalizacija (54).

Poleg tega, da delujejo na prenašalce, imajo triciklični antidepresivi širok spekter interakcij z drugimi tarčami, kar močno vpliva na njihov klinični profil. Delujejo kot antagonisti muskarinskih receptorjev M1, kar vodi v suha usta, zaprtje, zamegljen vid in zadrževanje urina. Z antagonizmom histaminskih H1 receptorjev povzročajo sedacijo in povečanje apetita (povečanje telesne mase), medtem ko antagonizem adrenergičnih α_1 receptorjev vodi do ortostatske hipotenzije (55). Poleg omenjenih receptorjev zavirajo tudi hitre napetostno odvisne Na^+ kanale v membrani srčnih mišic, kar vodi do upočasnjene depolarizacije in prevajanja ter povečuje tveganje za ventrikularne tahiaritmije (ventrikularna tahikardija, fibrilacija, *torsades de pointes*) in atrioventrikularne bloke prevajanja, zlasti ob predoziranju (56).

Najpogostejše uporabljeni predstavniki so amitriptilin, nortriptilin, desipramin, doksepin in klomipramin. Med njimi izstopa klomipramin, ki ima zaradi izrazitega serotonergičnega učinka pomembno vlogo pri zdravljenju obsesivno-kompulzivne motnje (57). Čeprav so bili triciklični antidepresivi včasih prva izbira pri zdravljenju depresije, jih danes zaradi širokega spektra neželenih učinkov in nevarnosti pri predoziranju uporabljamo predvsem pri farmakorezistentnih oblikah depresije ter pri posebnih indikacijah, kot so nevropatska bolečina, migrena ali enureza pri otrocih (55).

4.2. Monoaminooksidazni inhibitorji (MAOI)

MAOI sodijo med prve farmakološke učinkovine, ki so dokazano delovale antidepresivno, ko so nepričakovano med zdravljenjem tuberkuloze z iproniazidom pri bolnikih opazili izboljšanje razpoloženja, povečanje apetita in energije, kar je spodbudilo raziskave o njegovem delovanju na možganske monoamine (1). Iproniazid se je izkazal kot ireverzibilni inhibitor MAO, ki je ključnega pomena za razgradnjo serotonina, noradrenalina in dopamina. Z inhibicijo MAO se poveča koncentracija teh monoaminov v sinapsah, kar okrepi živčno signalizacijo in vodi v izboljšanje razpoloženja (2).

Encim MAO ima dve izoformi, ki se razlikujeta po substratni specifičnosti in tkivni porazdelitvi. MAO-A presnavlja predvsem serotonin, noradrenalin in adrenalin, medtem ko MAO-B razgrajuje feniletilamin in dopamin, obe izoformi pa presnavljata tiramin (58). Prve učinkovine, kot sta iproniazid in fenelzin, so bile ireverzibilni neselektivni inhibitorji MAO-A in MAO-B, kar je povzročilo izrazito povečanje

sinaptičnih monoaminov. Čeprav so imele zdravila pomembne klinične učinke pri zdravljenju depresije, so bile kmalu opažene resne varnostne omejitve. Najbolj znan zaplet je t. i. »sindrom sira«, hipertenzivna kriza, ki nastane ob sočasnem zaužitju hrane, bogate s tiraminom. Ker tiramin zaradi inhibicije MAO ni razgrajen v črevesju in jetrih, lahko pride do nenadnega sproščanja noradrenalina in nevarnega povišanja krvnega tlaka (59).

Razvoj farmakologije je nato vodil k bolj selektivnim in varnejšim oblikam zaviranja MAO. Selektivni inhibitorji MAO-A, kot je moklobemid, delujejo reverzibilno, kar bistveno zmanjša tveganje interakcij s hrano. Reverzibilna vezava omogoča, da tiramin v visokih koncentracijah tekmuje za encim in se presnovi, kar preprečuje hudo hipertenzijo (60). Moklobemid se je izkazal kot učinkovita in varnejša alternativa pri zdravljenju depresije in generalizirane socialne anksiozne motnje. Po drugi strani imajo selektivni inhibitorji MAO-B, kot je selegilin, pomembno vlogo predvsem v terapiji Parkinsonove bolezni, saj povečujejo koncentracijo dopamina v striatumu, vendar v višjih odmerkih delujejo tudi antidepresivno (61).

Razdelimo jih v tri farmakološke podskupine:

- ireverzibilni neselektivni inhibitorji (MAO-A/B), npr. iproniazid, fenelzin, tranilcipromin;
- reverzibilni selektivni inhibitorji MAO-A (RIMA), npr. moklobemid;
- selektivni inhibitorji MAO-B, npr. selegilin.

Farmakološki profil MAOI je zanimiv, saj vplivajo tudi na druge poti. Poleg inhibicije razgradnje monoaminov lahko spremenijo izražanje receptorjev, vplivajo na signalne kaskade, povezane z nevroplastičnostjo, in posredno modulirajo glutamatergične ter GABA-ergične sisteme (62). Zaradi teh učinkov ostajajo raziskave MAOI pomembne tudi danes, čeprav se njihova klinična uporaba v psihiatriji omejuje predvsem na bolnike z atipično depresijo ali rezistentnimi oblikami bolezni, kjer so druge možnosti odpovedale (63).

4.3. Selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI)

Selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina, znani kot SSRI (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*), predstavljajo najpomembnejši prelom v razvoju sodobne psihofarmakologije. Prvi predstavnik te skupine, fluoksetin, je bil razvit v sedemdesetih letih in v klinično prakso uveden leta 1987 (6). Za razliko od starejših tricikličnih antidepresivov in MAOI se SSRI odlikujejo po selektivnem mehanizmu delovanja, ugodnejšem varnostnem profilu in boljši toleranci, zaradi česar so v zadnjih desetletjih postali najpogostejše predpisani antidepresivi po vsem svetu.

Njihov osnovni mehanizem delovanja temelji na zaviranju serotoninskega prenašalca (SERT), ki je odgovoren za ponovni privzem serotonina iz sinaptične špranje v

presinaptični nevron (11). Zaviranje SERT poveča koncentracijo serotonina v sinaptični špranji in okrepi aktivacijo postsinaptičnih serotoninskih receptorjev. Kljub temu se klinični učinek ne razvije takoj, saj je začetno povečanje serotoninske aktivnosti uravnavano z aktivacijo somatodendritičnih avtoceptorjev 5-HT_{1A} v jedrih raphe, ki zmanjšajo sproščanje serotonina. Šele po večtedenski terapiji pride do desenzitizacije teh avtoceptorjev, kar omogoči trajno povečano serotoninsko signalizacijo v projekcijskih možganskih področjih, kot so hipokampus in prefrontalna skorja (64, 65).

Najpogosteje predpisani SSRI so fluoksetin, sertralin, paroksetin, citalopram, escitalopram in fluvoksamin. Čeprav imajo vsi podobno osnovno delovanje, se med seboj razlikujejo v farmakokinetičnih lastnostih, selektivnosti in interakcijah z drugimi receptorji ter encimi. Fluoksetin ima na primer dolg razpolovni čas in aktiven presnovek norfluoksetin, kar omogoča odmerjanje enkrat dnevno in zmanjšuje tveganje odtegnitvenih simptomov. Paroksetin je znan po močnejši inhibiciji CYP2D6, medtem ko escitalopram velja za najbolj selektiven SSRI z najmanj interakcijami (66).

Klinično so SSRI učinkoviti pri zdravljenju velike depresivne motnje, anksioznih motenj, obsesivno-kompulzivne motnje, panične motnje, socialne fobije in posttravmatske stresne motnje. Zaradi ugodnega razmerja med učinkovitostjo in varnostjo so postali terapija prve izbire, zlasti pri bolnikih, kjer so neželeni učinki tricikličnih antidepresivov ali MAOI preveč omejujoči (67). Prednosti te skupine zdravil so dobra varnost, nizka kardiotoksičnost in dejstvo, da je predoziranje redko smrtonosno. Najpogostejši neželeni učinki so gastrointestinalne težave (slabost, driska, bruhanje, dispepsija), glavobol in nespečnost, pomemben pa je tudi vpliv na spolno funkcijo, saj več kot tretjina bolnikov poroča o zmanjšanem libidu in anorgazmiji (68). Povečano tveganje za krvavitve, povezano z inhibicijo serotoninskega privzema v trombocite, je še ena klinično pomembna omejitev (69). V redkih primerih se lahko pojavi serotoninergični sindrom, zlasti ob sočasni uporabi več serotoninergičnih učinkovin, kot so kombinacije SSRI ali SNRI z MAOI, tricikličnimi antidepresivi, določenimi analgetiki (npr. tramadol, metadon), antimigreniki (triptani), antibiotikom linezolidom ali zeliščnimi pripravki, kot je šentjanževka (11).

4.4. Selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina (NRI)

Selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina, znani kot NRI (angl. *noradrenaline reuptake inhibitors*), predstavljajo skupino antidepresivov, katerih delovanje temelji izključno na zaviranju noradrenalinskega prenašalca (NET). S tem preprečijo reabsorpcijo noradrenalina iz sinaptične špranje v presinaptični nevron, kar vodi v povečano koncentracijo noradrenalina v sinapsah in okrepljeno stimulacijo postsinaptičnih adrenergičnih receptorjev (70). Ker ne vplivajo neposredno na

serotoninski sistem, imajo ti antidepresivi nekoliko drugačen klinični in neželeni profil kot SSRI ali SNRI.

Najbolj znan predstavnik je reboksetin, ki je bil v devetdesetih letih predstavljen kot prvi selektivni in specifični NRI za zdravljenje velike depresivne motnje (71). Reboksetin učinkovito povečuje noradrenalinsko signalizacijo v možganih, kar je posebej pomembno za izboljšanje simptomov, povezanih z zmanjšano energijo, anhedonijo, moteno koncentracijo in psihomotorno upočasnitvijo (72). Poleg reboksetina so znani še drugi NRI, kot sta viloksazin in atomoksetin. Viloksazin se je v Evropi najprej uporabljal kot antidepresiv, danes pa pogosteje za zdravljenje motenj pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) (73). Atomoksetin pa je registriran predvsem za zdravljenje ADHD, a zaradi selektivnega delovanja na NET kaže tudi antidepresivne lastnosti (74).

Klinična uporaba NRI je omejena v primerjavi z drugimi skupinami antidepresivov, saj je bila splošna učinkovitost v večini študij primerljiva s SSRI (75). Pomembnejša je njihova uporaba v primerih, kjer je serotoninski učinek nezaželen ali kjer prevladujejo simptomi pomanjkanja energije, motivacije, kognitivne disfunkcije in negativne samopodobe (76).

Neželeni učinki NRI so posledica povečanega noradrenalinskega tonusa in vključujejo nespečnost, suha usta, zaprtje, potenje in tahikardijo. V primerjavi s SSRI pogosteje povzročajo tudi urinarne težave zaradi adrenergičnega vpliva na sfinktre sečil (77, 78). Prednost v primerjavi s tricikličnimi antidepresivi je v tem, da ne delujejo na serotoninski sistem, histaminske in muskarinske receptorje ter natrijeve kanale, zato so varnejši glede kardiotoksičnosti in tudi bolniki jih bolje prenašajo (78).

Čeprav selektivni NRI niso postali prva izbira v zdravljenju depresije, ostajajo pomembni kot alternativa v primerih, ko zdravljenje z drugimi skupinami ni učinkovito ali ga bolniki slabo prenašajo. Zaradi specifičnega farmakološkega profila so posebej zanimivi pri depresivnih bolnikih z izrazito apatijo in zmanjšano motivacijo ter pri bolnikih, kjer so serotoninski neželeni učinki, zlasti spolna disfunkcija, klinično problematični.

4.5. Inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)

Selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, znani kot SNRI (angl. *serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors*), predstavljajo eno izmed ključnih sodobnih skupin antidepresivov. Njihovo delovanje temelji na zaviranju serotoninskega prenašalca (SERT) in noradrenalinskega prenašalca (NET), kar povzroči povečanje koncentracije obeh živčnih prenašalcev v sinaptični špranji. Ta kombinirani učinek omogoča okrepljeno serotoninsko in noradrenalinsko

signalizacijo, kar naj bi privedlo do bolj robustnega antidepresivnega delovanja v primerjavi z zdravili, ki delujejo samo na en nevrotransmitterski sistem (79).

Prvi predstavnik skupine je bil venlafaksin, ki je bil registriran leta 1993, in je kmalu postal široko uporabljen. Poleg venlafaksina so pomembni še duloksetin, desvenlafaksin in levomilnacipran. Vsi delujejo kot inhibitorji ponovnega privzema, vendar se razlikujejo v relativni moči inhibicije SERT in NET. To ponazarjajo razmerja SERT:NET pri posameznih učinkovinah, in sicer venlafaksin $\approx 30:1$, duloksetin $\approx 10:1$, desvenlafaksin $\approx 14:1$, milnacipran $\approx 1,6:1$ in levomilnacipran $\approx 1:2$ (80). Venlafaksin ima pri nižjih odmerkih predvsem serotoninski učinek, pri višjih pa deluje tudi na noradrenalinski prenašalec. Duloksetin in levomilnacipran delujeta bolj uravnoteženo na oba sistema, kar je lahko klinično pomembno pri bolnikih, kjer prevladujejo simptomi zmanjšane energije in anhedonije (79, 81).

SNRI so učinkoviti pri zdravljenju velike depresivne motnje, generalizirane anksiozne motnje, panične motnje in socialne anksiozne motnje. Posebej pomembna je njihova učinkovitost pri bolečinskih sindromih, saj noradrenalinska komponenta prispeva k modulaciji bolečinskih poti v hrbtenjači. Duloksetin je tako registriran tudi za zdravljenje diabetične nevropatije in fibromialgije (82), medtem ko venlafaksin in desvenlafaksin dokazano zmanjšujeta tudi simptome somatske bolečine, povezane z depresijo (83).

Prednosti SNRI vključujejo širok spekter delovanja in učinkovitost pri komorbidnih bolečinskih sindromih. Slabosti pa so povezane predvsem z neželenimi učinki. Najpogosteje bolniki poročajo o gastrointestinalnih težavah (slabost, zaprtje, dispepsija), nespečnosti in glavobolu. Zaradi učinka na noradrenalinski sistem se lahko pojavi tudi povišan krvni tlak, zlasti pri venlafaksinu, kar zahteva redno spremljanje krvnega tlaka pri dolgotrajni terapiji (84). V primerjavi s tricikličnimi antidepresivi je kardiotoksičnost znatno nižja, a tveganje za hipertenzijo ostaja klinično pomembno. SNRI so zato v sodobni klinični praksi pomembna izbira za bolnike, pri katerih zgolj serotoninska modulacija ni zadostna, zlasti če so prisotni izraziti somatski simptomi ali kronična bolečina.

4.6. Inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina (NDRI)

Inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina (NDRI, angl. *noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors*) predstavljajo skupino antidepresivov, katerih delovanje temelji na sočasni inhibiciji noradrenalinskega prenašalca (NET) in dopaminskega prenašalca (DAT). Z zaviranjem teh prenašalcev preprečujejo ponovni vnos noradrenalina in dopamina v presinaptični nevron, kar vodi v povečano koncentracijo obeh nevrotransmiterjev v sinaptični špranji ter posledično okrepljeno signalizacijo na postsinaptičnih receptorjih (85). Za razliko od SSRI in SNRI nimajo

neposrednega serotoninskega učinka, kar določa njihov klinični profil in spekter neželenih učinkov.

Najpomembnejši predstavnik te skupine je bupropion, razvit v sedemdesetih letih in sprva uporabljen za zdravljenje depresije, kasneje pa tudi kot učinkovito zdravilo pri odvisnosti od nikotina (86). Njegov farmakološki profil je poseben, saj poleg NET in DAT deluje tudi na nikotinske acetilholinske receptorje, kar pojasnjuje učinkovitost pri odvajanju od kajenja (87). Bupropion je farmakološko soroden nekaterim psihostimulansom, vendar se od njih razlikuje po precej šibkejšem učinku in odsotnosti klasičnega evforičnega učinka. V klinični praksi se uporablja pri veliki depresivni motnji, sezonski afektivni motnji ter kot podpora pri opuščanju kajenja, kjer dokazano zmanjša odtegnitvene simptome in hrepenenje po nikotinu (87). Obstajajo tudi podatki o njegovi uporabi pri zdravljenju ADHD pri odraslih, kjer ima sicer manjšo učinkovitost kot stimulansi, vendar je koristen pri bolnikih, pri katerih so stimulansi kontraindicirani ali slabo prenašani (88).

Prednost bupropiona v primerjavi z večino serotonergičnih antidepresivov je v tem, da ne povzroča spolnih disfunkcij in pogosto celo izboljša libido, kar je klinično pomembno pri bolnikih, ki so občutljivi na serotoninske neželene učinke (89). Poleg tega ima blag stimulativni učinek, ki je koristen pri bolnikih z izrazito utrujenostjo, pomanjkanjem energije in kognitivnimi simptomi depresije. Zaradi dopaminskega delovanja je primeren tudi pri depresiji, povezani z odtegnitvenimi sindromi (86).

Med neželenimi učinki bupropiona so najpogostejši nespečnost, suha usta in zmanjšanje apetita. Njegova klinično pomembna omejitev je povečano tveganje za epileptične napade, zlasti pri visokih odmerkih. Zato je njegova uporaba pri bolnikih s povečanim tveganjem za razvoj epilepsije ali motenj hranjenja kontraindicirana (90). V primerjavi s tricikličnimi antidepresivi in SNRI je kardiotoksičnost nizka, prav tako ni povečanega tveganja za pridobivanje telesne mase, kar dodatno povečuje njegovo sprejemljivost (91).

Čeprav drugih učinkovin iz skupine inhibitorjev ponovnega privzema noradrenalina in dopamina danes skorajda ni v redni klinični uporabi, so zgodovinsko zanimivi amineptin in nomifensin, ki sta prav tako delovala na dopaminski in noradrenalinski privzem. Zaradi hepatotoksičnosti in hematoloških zapletov sta bila umaknjena s trga (92, 93). Bupropion je tako ostal edini široko uporabljen predstavnik te skupine, ki združuje noradrenergične in dopaminske učinke z ugodnim varnostnim profilom.

4.7. Serotoninski antagonisti in inhibitorji ponovnega privzema (SARI)

Serotoninski antagonisti in inhibitorji ponovnega privzema, znani kot SARI (angl. *serotonin antagonists and reuptake inhibitors*), so posebna skupina antidepresivov, ki združujejo dva farmakološka mehanizma. Po eni strani delujejo kot antagonisti na

serotoninske 5-HT_{2A} in deloma 5-HT_{2C} receptorje, po drugi pa zavirajo serotoninski prenašalec (SERT) ter tako preprečujejo ponovni privzem serotonina v presinaptični nevron (94). Ta dvojni učinek vodi do povečane serotoninske aktivnosti, hkrati pa zaradi zaviranja specifičnih postsinaptičnih serotoninskih receptorjev preprečuje nekatere neželene učinke, ki se pogosto pojavljajo pri selektivnih inhibitorjih ponovnega privzema serotonina.

Najbolj znan in najpogosteje uporabljen predstavnik skupine je trazodon, ki je bil v klinično prakso uveden v sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. Trazodon poleg učinka na SERT in 5-HT₂ receptorje izraža tudi antagonistično delovanje na histaminske H₁ in adrenergične α_1 receptorje, kar prispeva k njegovim kliničnim učinkom. Zaradi tega ima izrazite sedativne lastnosti in se pogosto uporablja pri bolnikih z depresijo, pri katerih je prisotna nespečnost ali izrazita anksioznost (94, 95). Zaradi farmakološkega profila je trazodon edini antidepresiv, ki se pogosto predpisuje tudi v nižjih odmerkih kot hipnotik, ne glede na to, ali je primarna indikacija depresija (96).

Drugi predstavniki SARI so nefazodon in etoperidon. Nefazodon je bil po vstopu na trg obetavna učinkovina zaradi boljšega profila glede spolne disfunkcije v primerjavi s SSRI, a je njegova uporaba močno upadla zaradi poročil o hudi hepatotoksičnosti in celo primerih odpovedi jeter (97). Etoperidon je bil med zgodnjimi razvitimi spojinami, vendar se zaradi neugodnega razmerja med učinkovitostjo in neželenimi učinki ni uveljavil (98).

Klinično so SARI uporabni pri zdravljenju velike depresivne motnje, zlasti kadar so spremljajoči simptomi nespečnost, anksioznost ali nemir (99). Trazodon se uporablja tudi v kombinaciji z drugimi antidepresivi pri bolnikih, ki imajo težave s spanjem ali ne prenašajo serotoninskih neželenih učinkov drugih zdravil. Prednost te skupine je, da so spolne disfunkcije bistveno redkejšje kot pri SSRI, prav tako niso v ospredju gastrointestinalne težave (94, 100). Najpogostejši neželeni učinki trazodona so zaspanost, ortostatska hipotenzija in omotičnost, redko pa se lahko pojavi priapizem (dolgotrajna in boleča erekcija), ki predstavlja urgentno stanje (100, 101).

SARI tako predstavljajo farmakološko in klinično pomembno alternativo drugim serotoninsko usmerjenim antidepresivom. Njihova dvojna kombinacija delovanja – zaviranje ponovnega privzema serotonina ob sočasnem antagonizmu specifičnih serotoninskih receptorjev – omogoča prilagojen terapevtski učinek pri podskupini bolnikov, ki ne dosežejo zadostnega odziva na SSRI ali SNRI.

4.8. Noradrenergični in specifični serotonergični antidepresivi (NaSSA)

Noradrenergični in specifični serotonergični antidepresivi, znani pod kratico NaSSA (angl. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*), predstavljajo skupino

zdravil, ki se od drugih antidepresivov razlikuje po svojem multimodalnem mehanizmu delovanja. Njihov glavni predstavnik je mirtazapin, ki je bil v klinično prakso uveden v devetdesetih letih. Za razliko od SSRI ali SNRI, ki povečujejo koncentracijo serotonina in noradrenalina z zaviranjem ponovnega privzema, NaSSA delujejo z modulacijo sproščanja živčnih prenašalcev in selektivno interakcijo z receptorji (102).

Mirtazapin deluje kot antagonist na presinaptičnih adrenergičnih α_2 -avtoreceptorjih na noradrenergičnih nevronih, ki fiziološko zavirajo sproščanje noradrenalina in α_2 -heteroreceptorjih na serotoninskih nevronih, ki fiziološko zavirajo sproščanje serotonina. Z blokado teh receptorjev se sproščanje obeh živčnih prenašalcev poveča, kar vodi v okrepljeno signalizacijo v postsinaptičnih mrežah in posledično v izboljšanje razpoloženja (103). Poleg tega mirtazapin deluje tudi na postsinaptične serotoninske receptorje. Posebej pomemben je antagonizem na serotoninske receptorje 5-HT_{2A} in 5-HT_{2C}, s čimer se preprečijo učinki, povezani z njihovo aktivacijo, kot so nespečnost, anksioznost in spolna disfunkcija. S tem se serotoninska signalizacija, ki se poveča zaradi blokade α_2 -receptorjev, usmerja predvsem prek receptorjev 5-HT_{1A}, ki so tesno povezani z antidepresivnim in anksiolitičnim učinkom (104). Poleg tega mirtazapin deluje tudi kot antagonist na serotoninske receptorje 5-HT₃, katerih aktivacija je povezana z gastrointestinalnimi simptomi, kot so slabost, bruhanje in diareja. Ta receptorski farmakološki profil omogoča, da mirtazapin zmanjša pojavnost neželenih učinkov, ki so pogosti pri SSRI, kot so spolne disfunkcije in gastrointestinalne motnje (slabost, driska) (105, 106).

Mirtazapin ima izrazit antihistaminski učinek zaradi antagonizma na histaminskih H₁ receptorjih, kar se kaže v močni sedaciji in povečanem apetitu. Sedacija je klinično uporabna pri depresiji s pridruženo nespečnostjo in tesnobo, povečanje apetita in telesne mase pa je pri nekaterih bolnikih neželen učinek, pri drugih pa lahko celo koristen, zlasti pri bolnikih s hujšanjem in anoreksijo (106). Poleg tega ima blag anksiolitični učinek, kar ga uvršča med zdravila, primerna za zdravljenje depresije s pridruženo anksiozno motnjo (104). Klinično se mirtazapin uporablja pri veliki depresivni motnji, zlasti pri bolnikih, ki ne prenašajo serotoninskih neželenih učinkov SSRI ali pri tistih, ki potrebujejo izrazitejši sedativni učinek. Študije so pokazale, da ima hiter začetek delovanja, pogosto že v prvih dveh tednih zdravljenja, kar ga ločuje od klasičnih SSRI (107).

Najpogostejši neželeni učinki vključujejo zaspanost, povečanje telesne mase, suha usta in omotičnost (105). Resnejši zapleti so redki, vendar so opazili posamezne primere agranulocitoze, zato se ob pojavu vročine in vnetega grla priporoča takojšnja prekinitev zdravljenja (108).

Skupina antidepresivov NaSSA s svojim receptorno usmerjenim delovanjem ponujajo drugačen pristop k uravnavanju nevrotransmisije in posledično specifičen terapevtski profil, ki ga sestavlja kombinacija antidepresivnega, anksiolitičnega, antiemetogenega in sedativnega učinka. To omogoča možnost zdravljenja bolnikov, pri katerih druge skupine antidepresivov niso uspešne ali povzročajo preveč neželenih učinkov

4.9. Serotoninski modulatorji in stimulatorji (SMS)

Serotoninski modulatorji in stimulatorji (SMS, angl. *serotonin modulators and stimulators*) predstavljajo novejšo farmakološko skupino antidepresivov, katere mehanizem delovanja presega klasično inhibicijo ponovnega privzema serotonina. Za glavna predstavnika skupine, vortiooksetin in vilazodon, je značilno, da združujeta lastnosti selektivnih inhibitorjev ponovnega privzema serotonina z modulacijo specifičnih serotoninskih receptorjev. To omogoča širši in bolj uravnotežen vpliv na serotoninsko signalizacijo v možganih.

Vortiooksetin deluje kot inhibitor serotoninskega transporterja (SERT), hkrati pa je agonist serotoninskih receptorjev 5-HT_{1A}, delni agonist na receptorjih 5-HT_{1B} in antagonist na receptorjih 5-HT₃, 5-HT₇ ter 5-HT_{1D} (109). S tem modulira več serotoninskih poti hkrati, kar prispeva k izboljšanju razpoloženja, zmanjšanju anksioznosti in ugodnemu vplivu na kognitivne funkcije, ki pogosto ostajajo prizadete kljub remisiji depresivne simptomatike. V randomiziranih kliničnih raziskavah se je vortiooksetin izkazal kot učinkovit pri zdravljenju velike depresivne motnje, z dodatno prednostjo izboljšanja spomina, izvršilnih funkcij in hitrosti obdelave informacij (110, 111).

Vilazodon prav tako inhibira ponovni privzem serotonina, poleg tega pa deluje kot delni agonist na serotoninskih receptorjih 5-HT_{1A} (112). Takšna kombinacija mehanizmov omogoča istočasno povečanje serotoninske signalizacije in zmanjšanje tveganja za desenzitizacijo receptorjev 5-HT_{1A}, kar bi lahko prispevalo k hitrejšemu nastopu terapevtskega učinka v primerjavi s klasičnimi SSRI, čeprav klinične raziskave še ne dajejo enotnih rezultatov (113).

Neželeni učinki SMS so podobni tistim pri SSRI in obsegajo predvsem gastrointestinalne motnje, glavobol, nespečnost in spolne disfunkcije, z nizko kardiotoksičnostjo, vendar nekatere raziskave nakazujejo na nekoliko manjši vpliv na spolno funkcijo pri vortiooksetinu v primerjavi s SSRI (109, 113).

Pomen serotoninskih modulatorjev in stimulatorjev v klinični praksi je predvsem v njihovem multimodalnem delovanju, ki omogoča učinkovitejše ciljanje tako afektivnih kot kognitivnih simptomov depresije. Ta pristop predstavlja pomemben premik od tradicionalnih monotarčnih farmakoloških strategij h kompleksnejšemu

moduliranju omrežij živčnih prenašalcev, kar je v skladu z novjšimi koncepti razumevanja nevrobiologije depresije.

5. ATIPIČNI ANTIDEPRESIVI

5.1. Agonisti melatoninskih receptorjev

Agonisti melatoninskih receptorjev predstavljajo posebno skupino antidepresivov, katerih farmakološko delovanje presega klasično modulacijo monoaminskega sistema. Najpomembnejši predstavnik je agomelatin, ki deluje kot agonist melatoninskih receptorjev MT₁ in MT₂ ter kot antagonist serotoninskih receptorjev 5-HT_{2C} (114). Tak dvojni mehanizem omogoča hkratno uravnavanje cirkadianega ritma in serotoninsko-noradrenergične signalizacije (115).

Agomelatin s stimulacijo MT₁ in MT₂ receptorjev v suprahiazmatičnem jedru hipotalamusa obnavlja in stabilizira cirkadiane ritme, ki so pri depresiji pogosto moteni. To se kaže v izboljšanju kakovosti spanja, ponovni vzpostavitvi normalne arhitekture spanja ter boljši dnevni regulaciji razpoloženja (116). Hkrati vodi antagonizem na serotoninskih receptorjih 5-HT_{2C} do povečanega sproščanja dopamina in noradrenalina v prefrontalni skorji, kar prispeva k izboljšanju motivacije, kognicije in razpoloženja (117).

Klinične študije so pokazale, da je agomelatin učinkovit pri zdravljenju velike depresivne motnje, zlasti pri bolnikih, pri katerih so v ospredju motnje spanja in cirkadianega ritma. V primerjavi s SSRI ima ugodnejši profil glede spolnih disfunkcij in povečanja telesne mase, kar povečuje njegovo sprejemljivost. Poleg tega so raziskave pokazale, da lahko agomelatin izboljša tudi anksiozne simptome, ki pogosto spremljajo depresijo (118).

Neželeni učinki so na splošno blagi, najpogosteje se pojavijo glavobol, slabost in omotica. Pomembna omejitev je možnost hepatotoksičnosti, zaradi česar je potrebno redno spremljanje jetrnih encimov med zdravljenjem (119). To predstavlja ključno razliko od drugih antidepresivov in je omejilo njegovo širšo uporabo, kljub ugodnim farmakodinamskim lastnostim.

5.2. Selektivni spodbujevalci ponovnega privzema serotonina (SSRE)

Tianeptin je atipični antidepresiv, ki je bil sprva opisan kot selektivni spodbujevalec ponovnega privzema serotonina (SSRE, angl. *selective serotonin reuptake enhancer*), kar je predstavljalo nasprotje večini drugih serotoninsko usmerjenih antidepresivov. Mehanistične študije iz osemdesetih let so pokazale, da tianeptin pospešuje ponovni privzem serotonina v možganskih sinapsah (120, 121). To je sprva pomenilo velik izziv za prevladujočo monoaminsko hipotezo depresije, saj je zdravilo kljub temu

izkazovalo klinično učinkovitost. Kasnejše raziskave so razkrile, da tianeptin ne deluje samo na serotonininski sistem, temveč ima širši vpliv na glutamatergično in opioidno signalizacijo, nevroplastičnost in stresne mehanizme, kar danes velja za osrednjo razlago njegovega antidepresivnega učinka (122).

Pomemben mehanistični preboj v razumevanju farmakologije tianeptina je bilo odkritje, da zdravilo deluje kot polni agonist na μ -opioidnih receptorjih, medtem ko nima pomembnejšega delovanja na δ - ali κ -opioidne receptorje (123). Ta lastnost pojasnjuje del njegovih farmakodinamskih učinkov, vključno z anksiolitičnim delovanjem in vplivom na čustveno procesiranje. Obenem tianeptin modulira glutamatne receptorje NMDA in AMPA, kar prispeva k obnovi sinaptične plastičnosti in njegovemu nevroprotektivnemu delovanju, zlasti v hipokampusu in amigdali (124). Te lastnosti ga ločujejo od klasičnih monoaminskih antidepresivov ter ga umeščajo v okvir sodobnih teorij, ki poudarjajo pomen sinaptične plastičnosti in glutamatergičnih mehanizmov pri depresiji.

Klinično se tianeptin uporablja za zdravljenje velike depresivne motnje, pa tudi pri anksioznih motnjah in somatskih simptomih, povezanih s stresom. Posebnost njegovega profila je dobra toleranca, saj ne povzroča pomembnih spolnih disfunkcij ali povečanja telesne mase, ki sta pogosta neželena učinka pri SSRI (125). Neželeni učinki vključujejo predvsem gastrointestinalne težave (slabost, zaprtje, bolečine v trebuhu) in glavobol, vendar so običajno blagi in prehodni (126).

Kljub temu ima tianeptin tudi potencial za zlorabo, zlasti pri visokih odmerkih, saj zaradi svojega delovanja na μ -opioidnih receptorjih lahko povzroči evforične učinke in razvoj odvisnosti (127). To je privedlo do strožje regulative v nekaterih državah, kjer je bil uvrščen med nadzorovane snovi.

6. HITRO-DELUJOČI ANTIDEPRESIVI (RAAD)

Hitro-delujoči antidepresivi (RAAD, angl. *rapid-acting antidepressants*) predstavljajo enega največjih paradigmatskih premikov v zdravljenju depresije po uvedbi selektivnih inhibitorjev ponovnega privzema serotonina. Klasični monoaminski antidepresivi, kot so triciklični antidepresivi, MAOI, SSRI in SNRI, potrebujejo vsaj 2–6 tednov rednega jemanja, da dosežejo klinično pomembno izboljšanje simptomov, kar je dolgo veljalo za neizogibno lastnost antidepresivne terapije. Nasprotno pa RAAD učinkujejo v nekaj urah do dneh, kar močno spreminja terapevtski okvir in možnosti za obravnavo akutno ogroženih bolnikov, zlasti tistih s samomorilnimi mislimi (128).

Mehanizmi delovanja RAAD presegajo klasično monoaminsko paradigmo. Gre za učinkovine, ki bodisi modulirajo glutamatergični sistem (ketamin, esketamin),

delujejo na nevrosteroidne poti in GABA-A receptorje (breksanolon, zuranolon), ali pa preko serotoninских receptorjev in indukcije sinaptične plastičnosti (psilocibin, MDMA) sprožajo hitro nevrobiološko preoblikovanje. Skupni imenovalec teh učinkovin je obnova in spodbujanje sinaptične plastičnosti s povečanjem BDNF in aktivacijo signalnih poti (mTOR, ERK, AMPA), kar omogoča ponovno vzpostavitev funkcionalnih povezav v možganskih mrežah, okrnjenih pri depresiji (129, 130). Razvoj RAAD tako ni pomemben le z vidika klinične učinkovitosti, temveč tudi zato, ker podpira nove teoretske modele depresije, ki poudarjajo vlogo sinaptične disfunkcije, motene nevroplastičnosti in glutamatergične signalizacije, in tako predstavljajo konceptualni premik onkraj tradicionalne monoaminske hipoteze.

6.1. Antagonisti glutamatnih receptorjev NMDA

Glavni predstavnik te skupine je ketamin, ki je bil sprva razvit in odobren kot anestetik v šestdesetih letih prejšnjega stoletja, a so konec devetdesetih let raziskave pokazale, da lahko v subanestetičnih odmerkih povzroči hitro in robustno antidepresivno delovanje pri bolnikih z rezistentno depresijo (24). Mehanizem temelji na nekompetitivnem antagonizmu glutamatnih receptorjev NMDA, vendar ključni antidepresivni učinki nastanejo posredno. Z blokado receptorjev NMDA na GABA-internevrone pride do zmanjšanja inhibicije glutamatergičnih piramidnih nevronov v prefrontalni skorji, kar povzroči povečano sproščanje glutamata in posledično aktivacijo receptorjev AMPA. To aktivira signalne poti, kot sta mTOR in ERK, kar vodi do povečanja izločanja BDNF, spodbujanja sinaptogeneze in tako obnovitve sinaptične plastičnosti (17, 20).

Eden od ključnih vidikov ketamina je hitrost učinka. Klinične raziskave so pokazale, da lahko že ena sama intravenska infuzija ketamina povzroči izboljšanje razpoloženja v nekaj urah, učinek pa lahko traja do enega tedna. To je še posebej pomembno v urgentnih stanjih pri bolnikih s samomorilnimi mislimi, kjer ketamin dokazano hitro zmanjša suicidalno ideacijo, čeprav dolgoročni učinki na preprečevanje samomorov še niso dokončno potrjeni (131).

Za klinično uporabo je bil razvit esketamin, S-enantiomer ketamina, ki ima večjo afiniteto do receptorjev NMDA. Esketamin je bil leta 2019 odobren kot nosno pršilo za zdravljenje rezistentne depresije. Esketamin se uporablja v kombinaciji z oralnim antidepresivom in je namenjen bolnikom, ki niso imeli izboljšanja simptomov pri vsaj dveh predhodnih terapijah. Randomizirane dvojno slepe raziskave so potrdile njegovo učinkovitost pri hitro delujočem zmanjšanju simptomov depresije in preprečevanju ponovitve depresivnih epizod pri dolgotrajnem zdravljenju (132).

Najpogostejši neželeni učinki ketamina in esketamina so disociacija, omotica, slabost, povišan krvni tlak in občutek omame. Zaradi možnosti za zlorabo in

psihotomimetičnih učinkov se uporaba esketamina izvaja v nadzorovanih kliničnih okoljih, kjer so bolniki po aplikaciji pod zdravniškim nadzorom (133).

Drug obetavni nekompetitivni antagonist receptorjev NMDA je didušikov oksid (N_2O , t.i. "smejalni plin"), ki se v zadnjem desetletju raziskuje kot hitro delujoči antidepresiv pri bolnikih z rezistentno depresijo (134). Farmakodinamsko se razlikuje od ketamina, saj povzroča ketamin izrazito disociacijo, N_2O pa kaže blažji profil kognitivnih sprememb in krajši učinek, kar omogoča boljšo prenosljivost v klinično rabo (135).

Prvi poskus klinične uporabe je izvedla skupina Nagele in sod. (2015), kjer je bila pri bolnikih z rezistentno veliko depresivno motnjo po enkratni 1-urni inhalaciji N_2O dosežena klinično pomembna in hitro nastopajoča (2 h po inhalaciji) izboljšava depresivnih simptomov (136). Kasnejše randomizirane dvojno slepe raziskave so potrdile antidepresivno učinkovitost, ob tem pa nakazale, da ima N_2O ugoden varnostni profil in minimalne neželene učinke na srčno-žilni sistem (137, 138). Dodatne raziskave EEG so pokazale, da N_2O hitro spreminja možgansko aktivnost v frontalnih in parietalnih omrežjih, povezanih s kognicijo in čustveno regulacijo (139) ter zmanjšuje entropijo možganskih signalov pri bolnikih z rezistentno depresijo, kar kaže na izboljšano sinaptično delovanje (140). Čeprav so rezultati obetavni, je še vedno odprto vprašanje o trajnosti kliničnega učinka in optimalnega režima aplikacije. Nekateri podatki kažejo, da ponavljajoče se aplikacije N_2O podaljšajo remisijo, vendar so potrebne večje, multicentrične raziskave za potrditev učinkovitosti in dolgoročne varnosti (135).

6.2. Pozitivni alosterični modulatorji receptorjev GABA-A

Motnja v delovanju GABA-ergičnega sistema je značilna za depresijo, saj raziskave kažejo na zmanjšano koncentracijo GABA v cerebrospinalni tekočini in spremenjeno delovanje GABA-A receptorjev pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (141). Ker je GABA glavni inhibitorni živčni prenašalec v možganih, vodi zmanjšana GABA-ergična signalizacija v povečano ekscitacijo kortikalnih mrež, motnje v uravnavanju stresnega odziva in čustvene motnje. V ta namen so bili razviti nevrosteroidi, ki delujejo kot pozitivni alosterični modulatorji receptorjev GABA-A in predstavljajo novo generacijo hitro-delujočih antidepresivov.

Najbolj znan predstavnik je breksanolon, ki se uporablja v obliki intravenske infuzije in je po strukturi enak endogenemu nevrosteroidu alopregnanolonu (142). Alopregnanolon nastane iz progesterona in fiziološko uravnava aktivnost GABA-A receptorjev, zlasti tistih, ki vsebujejo δ -podenoto, lokalizirano na ekstrasinaptičnih receptorjih. Ti receptorji omogočajo tonusno inhibicijo, ki je pomembna za stabilnost nevronske mreže (142). Breksanolon okrepi delovanje endogenega živčnega

prenašalca GABA in tako hitro obnovi ravnovesje med ekscitacijo in inhibicijo v možganih. Klinične raziskave so pokazale, da 60-urni intravenski infuzijski protokol povzroči hitro in klinično pomembno zmanjšanje simptomov poporodne depresije, učinek pa se lahko ohrani več tednov po zaključku infuzije (143). Leta 2019 je bil breksanolon kot prvo zdravilo odobren posebej za zdravljenje poporodne depresije, kar predstavlja pomemben mejnik v farmakoterapiji depresije (144).

Drug pomemben predstavnik te skupine je zuranolon (SAGE-217), sintetični peroralni analog alopregnanolona. Zuranolon je bil zasnovan kot bolj praktična alternativa breksanolonu, saj omogoča peroralno uporabo in s tem širšo klinično dostopnost. V randomiziranih kliničnih raziskavah je zuranolon pokazal hiter nastop antidepresivnega učinka, in sicer pogosto že v nekaj dneh, pri bolnikih z veliko depresivno motnjo ter pri poporodni depresiji (145, 146). Ti rezultati potrjujejo, da nevrosteroidi z modulacijo GABA-A receptorjev ponujajo novo terapevtsko pot za bolnike, ki potrebujejo hitro izboljšanje simptomov.

Najpogostejši neželeni učinki breksanolona in zuranolona so zaspanost, omotica, občutek omame in glavobol (146). Pri breksanolonu so opisani redki primeri izgube zavesti, zato se zdravilo aplicira izključno v bolnišničnem okolju pod stalnim nadzorom, kar omejuje njegovo praktično uporabo (144).

6.3. Psihedelične snovi (psilocibin, MDMA)

Psihedelične snovi, kot sta psilocibin in 3,4-metilendioksimetamfetamin (MDMA), so v zadnjem desetletju ponovno pridobile veliko pozornosti v raziskavah depresije. Čeprav so bile dolgo marginalizirane zaradi regulatornih omejitev in stigme, danes predstavljajo enega najbolj obetavnih področij v razvoju hitro delujočih antidepresivov. Skupna značilnost teh učinkovin je, da delujejo preko serotoninskih receptorjev, spodbujajo sinaptično plastičnost in sprožijo hitro ter pogosto dolgotrajno izboljšanje razpoloženja že po eni ali nekaj aplikacijah (147, 148).

Psilocibin je predzdravilo, ki se v telesu presnovi v psilocin, agonist serotoninskih receptorjev, predvsem 5-HT_{2A}, pa tudi 5-HT_{1A} in 5-HT_{2C}. Aktivacija receptorjev 5-HT_{2A} vodi do povečane sinaptične plastičnosti v kortikalnih mrežah, kar se kaže v hitrem izboljšanju kognitivnih sposobnosti in čustvenega delovanja. Funkcionalne študije MRI so pokazale, da psilocibin zmanjšuje hiperaktivnost v osnovni možganski mreži in krepi povezljivost med možganskimi regijami, kar prispeva k občutku »odklopa« od rigidnih miselnih vzorcev, značilnih za depresijo (149). Klinične raziskave so pokazale, da lahko že ena ali dve terapiji z uporabo psilocibina v kombinaciji s psihološko podporo povzročita hiter in trajen antidepresivni učinek, ki vztraja več tednov ali celo mesecev (150, 151).

MDMA sicer ni klasičen psihedelik, temveč empatogen z mehanizmom, ki vključuje povečanje sproščanja serotonina, dopamina in noradrenalina, hkrati pa deluje kot delni agonist na serotoninskih receptorjih 5-HT_{2A} in 5-HT_{2B} (152). Čeprav MDMA ni registriran za zdravljenje depresije, se njegov terapevtski učinek kaže zlasti pri nekaterih oblikah rezistentne depresije, kjer v kombinaciji s psihoterapijo izboljša simptome ob zmanjšani amigdalarni hiperaktivnosti in povečani povezanosti s prefrontalnimi področji (153).

Neželeni učinki psihedelikov so večinoma prehodni in vključujejo anksioznost, slabost, zvišan krvni tlak in v redkih primerih psihotične epizode pri predisponiranih posameznikih. Kljub številnim zaključenim raziskavam je njihova uporaba pri bolnikih z depresijo omejena na raziskovalne protokole in vključitev v klinične študije (154).

Psihedelične snovi tako predstavljajo novo kategorijo RAAD, ki cilja na serotoninsko plastičnost in omogoča hitro ter pogosto dolgotrajno izboljšanje simptomov. Pomembno je omeniti, da se v raziskavah na bolnikih z depresijo psihedelične snovi uporabljajo v kombinaciji s strukturirano psihoterapevtsko podporo, kar nakazuje, da bo prihodnja uporaba teh učinkovin temeljila na integrativnih modelih zdravljenja, ki združujejo farmakologijo in psihoterapijo.

7. UPORABA ANTIDEPRESIVOV ZA BOLEZENSKA STANJA NEPOVEZANA Z DEPRESIJO

Čeprav so antidepresivi razviti primarno za zdravljenje velike depresivne motnje, je danes dobro dokumentirano, da so nekateri predstavniki zelo učinkoviti pri vrsti drugih indikacij, ki z depresijo niso neposredno povezane. Triciklični antidepresivi, predvsem amitriptilin, so standard pri zdravljenju nevropatske bolečine in migrene (155). Predstavniki SNRI, kot sta duloksetin in venlafaksin, so prav tako registrirani za fibromialgijo in diabetično nevropatijo (82). Antidepresivi SSRI in SNRI predstavljajo prvo linijo zdravljenja pri anksioznih motnjah (156), medtem ko fluoksetin velja za zdravilo izbire pri bulimiji nervozi (157). Poleg tega se imipramin uporablja pri nočni enurezi (158), trazodon in mirtazapin pri motnjah spanja (102), paroksetin in venlafaksin pa pri menopavzalnih valungah (159). Prav tako se antidepresivi uporabljajo pri zdravljenju kroničnih migrenskih glavobolov (160), uroloških motenj prezgodnjega izliva (161), sindroma razdražljivega črevesja (162), generaliziranih somatskih bolečin (82), panične motnje, obsesivno-kompulzivne motnje, posttravmatske stresne motnje (163), pri odvajanju od nikotina (87), in tako naprej.

Ta široka klinična uporaba antidepresivov odpira vprašanje, ali je izraz »antidepresivi« danes še ustrezna oznaka za ta sklop učinkovin, saj z njimi zdravimo

številske bolezni. Farmakološko gre za zdravila, ki modulirajo monoaminske transporterje, receptorje ali encime, pri čemer so tarče vključene v številne nevrološke, psihiatrične in somatske procese. Klinično so antidepresivi v določenih primerih enako ali celo bolj učinkoviti pri boleznih, ki niso depresija, kot pri sami depresiji (npr. amitriptilin pri nevropatski bolečini). Z uporabo izraza »antidepresivi« se lahko zmanjša komplanca bolnikov. Če je bolniku predpisano zdravilo z oznako »antidepresiv« za bolečino ali enurezo, lahko to povzroči odpor do jemanja zaradi stigme ali zaradi subjektivnega občutka bolnika, da ga zdravnik zdravi neustrezno, saj so vendar »antidepresivi« zdravila za zdravljenje depresije. Vprašanje nomenklature antidepresivov je zato več kot semantično. Ocenjujem, da bo v prihodnosti potrebno redefinirati poimenovanje teh zdravil, saj njihov klinični pomen presega zdravljenje depresije.

8. SKLEP

Razvoj antidepresivov v zadnjih desetletjih jasno kaže premik od tradicionalne monoaminske hipoteze k sodobnejšim konceptom, ki vključujejo nevroplastičnost, imunološke poti in regulacijo cirkadianega ritma. Klasična zdravila (TCA, MAOI, SSRI, SNRI) ostajajo temelj klinične prakse zaradi varnostnega profila, vendar njihova omejena učinkovitost in zakasnen nastop delovanja poudarjata potrebo po novih strategijah. Največji preboj predstavljajo hitro-delujoči antidepresivi (ketamin/esketamin, breksanolon, zuranolon, psilocibin, MDMA), ki dokazujejo, da je depresija predvsem bolezen sinaptične disfunkcije. Njihov vpliv na BDNF, mTOR in druge poti je utemeljil koncept farmakološkega odpiranja »okna plastičnosti«, v katerem lahko psihološki procesi dosežejo največji učinek. Pomembna usmeritev je tudi modulacija vnetnih poti, saj se vnetni fenotip depresije kaže kot ločen terapevtski cilj. Velik potencial ima tudi razvoj učinkovin, ki vplivajo na cirkadiane mehanizme (npr. agomelatin), in za multimodalne učinkovine, ki kombinirajo delovanje na več sistemov.

Prihodnost farmakologije antidepresivov bo verjetno v stratificirani medicini – zdravljenju, usmerjenem v biološke podtipе depresije (vnetni, cirkadiani, težave v delovanju osi HPA). To pomeni premik od splošne monoaminske modulacije k personaliziranim, hitro delujočim in večtarčnim farmakološkim strategijam, ki obetajo hitrejši nastop delovanja, boljšo prenosljivost in večjo učinkovitost pri rezistentnih oblikah bolezni.

9. LITERATURA

1. Zeller EA, Barsky J. In vivo inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-Isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1952;81(2):459-61.
2. Loomer HP, Saunders JC, Kline NS. A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc*. 1957;8:129-41.
3. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1):1-21.
4. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry*. 1958;115(5):459-64.
5. Lehmann HE, Cahn CH, De Verteuil RL. The treatment of depressive conditions with imipramine (G 22355). *Can Psychiatr Assoc J*. 1958;3(4):155-64.
6. Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, Molloy BB. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci*. 1974;15(3):471-9.
7. Lochmann D, Richardson T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:135-44.
8. Freis ED. Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N Engl J Med*. 1954;251(25):1006-8.
9. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509-22.
10. Asberg M, Thoren P, Traskman L, Bertilsson L, Ringberger V. "Serotonin depression"--a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*. 1976;191(4226):478-80.
11. Frazer A. Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 1997;17 Suppl 1:2S-18S.
12. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
13. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, et al. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:82.
14. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;109(2):143-8.
15. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008;64(6):527-32.

16. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1116-27.
17. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 2012;338(6103):68-72.
18. McEwen BS. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism*. 2005;54(5 Suppl 1):20-3.
19. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003;112(2):257-69.
20. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329(5994):959-64.
21. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):63-77.
22. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(2):193-200.
23. Beneyto M, Meador-Woodruff JH. Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2175-86.
24. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-4.
25. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci*. 2008;31(9):464-8.
26. Carroll, Curtis GC, Mendels J. Neuroendocrine regulation in depression. I. Limbic system-adrenocortical dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(9):1039-44.
27. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(5):477-501.
28. McEwen BS. *Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress*. Chronic Stress (Thousand Oaks). 2017;1.
29. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1516-8.
30. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry*. 2001;49(5):391-404.
31. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.

32. Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimaki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1beta, tumour necrosis factor alpha and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;49:206-15.
33. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171-86.
34. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56.
35. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(3):268-75.
36. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. 2011;130(2):226-38.
37. Sarno E, Moeser AJ, Robison AJ. Neuroimmunology of depression. *Adv Pharmacol*. 2021;91:259-92.
38. Kohler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, Krogh J. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(12):1381-91.
39. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 1977;266(5604):730-2.
40. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci*. 2002;23(5):238-45.
41. Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(4-5):571-625.
42. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;85(3):367-70.
43. Seligman ME, Maier SF. Failure to escape traumatic shock. *J Exp Psychol*. 1967;74(1):1-9.
44. Willner P. Reliability of the chronic mild stress model of depression: A user survey. *Neurobiol Stress*. 2017;6:68-77.
45. Moreau JL. Simulating the anhedonia symptom of depression in animals. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(4):351-60.
46. Alexander RC, Preskorn S. Clinical pharmacology in the development of new antidepressants: the challenges. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;14:6-10.
47. Kandi V, Vadakedath S. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(2):e35077.

48. Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2000;157(3):327-37.
49. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
50. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.
51. Sonawalla SB, Rosenbaum JF. Placebo response in depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(1):105-13.
52. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. 2008;5(2):e45.
53. Rimti FH, Shahbaz R, Bhatt K, Xiang A. A review of new insights into existing major depressive disorder biomarkers. *Heliyon*. 2023;9(8):e18909.
54. Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 6:7-11.
55. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol*. 2007;151(6):737-48.
56. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Cardiovascular effects of therapeutic doses of tricyclic antidepressants. A review. *Arch Gen Psychiatry*. 1981;38(7):815-20.
57. Katz RJ, DeVeugh-Geiss J, Landau P. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1990;28(5):401-14.
58. Youdim MB, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol*. 2006;147 Suppl 1(Suppl 1):S287-96.
59. Blackwell B. Hypertensive Crisis Due to Monoamine-Oxidase Inhibitors. *Lancet*. 1963;2(7313):849-50.
60. Warrington SJ, Turner P, Mant TG, Morrison P, Haywood G, Glover V, et al. Clinical pharmacology of moclobemide, a new reversible monoamine oxidase inhibitor. *J Psychopharmacol*. 1991;5(1):82-91.
61. Finberg JP, Gillman K. Selective inhibitors of monoamine oxidase type B and the "cheese effect". *Int Rev Neurobiol*. 2011;100:169-90.
62. Cesura AM, Pletscher A. The new generation of monoamine oxidase inhibitors. *Prog Drug Res*. 1992;38:171-297.
63. Lee JC, Wei LC. Monoamine oxidase inhibitors in depression treatment: Addressing gaps and future directions. *Acta Psychiatr Scand*. 2024;150(6):573-4.
64. Artigas F. 5-HT and antidepressants: new views from microdialysis studies. *Trends Pharmacol Sci*. 1993;14(7):262.
65. Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci*. 1994;15(7):220-6.

66. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32 Suppl 1:1-21.
67. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58(1):19-36.
68. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
69. Andrade C, Sandarsh S, Chethan KB, Nagesh KS. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(12):1565-75.
70. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):511-27.
71. Kasper S, el Giamal N, Hilger E. Reboxetine: the first selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1(4):771-82.
72. Kent JM. SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*. 2000;355(9207):911-8.
73. Mathew BM, Pellegrini MV. Viloxazine. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2025.
74. Kratochvil CJ, Newcorn JH, Arnold LE, Duesenberg D, Emslie GJ, Quintana H, et al. Atomoxetine alone or combined with fluoxetine for treating ADHD with comorbid depressive or anxiety symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44(9):915-24.
75. Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(4):393-9.
76. Dubini A, Bosc M, Polin V. Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. *J Psychopharmacol*. 1997;11(4 Suppl):S17-23.
77. Berzewski H, Van Moffaert M, Gagliano CA. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1997;7 Suppl 1:S37-47; discussion S71-3.
78. Scates AC, Doraiswamy PM. Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. *Ann Pharmacother*. 2000;34(11):1302-12.
79. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr*. 2005;10(9):732-47.
80. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci*. 2014;11(3-4):37-42.

81. Lee SI, Keltner NL. Biological perspectives. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): venlafaxine and duloxetine. *Perspect Psychiatr Care*. 2006;42(2):144-8.
82. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1):CD007115.
83. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(8):CD011091.
84. Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(12):574-9.
85. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):159-66.
86. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(9):395-401.
87. Dwoskin LP, Rauhut AS, King-Pospisil KA, Bardo MT. Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent. *CNS Drug Rev*. 2006;12(3-4):178-207.
88. Verbeeck W, Bekkering GE, Van den Noortgate W, Kramers C. Bupropion for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD009504.
89. Coleman CC, Cunningham LA, Foster VJ, Batey SR, Donahue RM, Houser TL, Ascher JA. Sexual dysfunction associated with the treatment of depression: a placebo-controlled comparison of bupropion sustained release and sertraline treatment. *Ann Clin Psychiatry*. 1999;11(4):205-15.
90. Horne RL, Ferguson JM, Pope HG, Jr., Hudson JL, Lineberry CG, Ascher J, Cato A. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 1988;49(7):262-6.
91. Dhillon S, Yang LP, Curran MP. Spotlight on bupropion in major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2008;22(7):613-7.
92. Judd FK, Holwill BJ, Norman TR. Liver impairment associated with nomifensine. *Aust N Z J Psychiatry*. 1983;17(3):288-9.
93. Ricca Rosellini S, Grilli F, Gaudio M, Saragoni A, Miglio F. Hepatic injury associated with amineptine therapy. *Ital J Gastroenterol*. 1990;22(1):40-3.
94. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009;14(10):536-46.
95. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs*. 1981;21(6):401-29.

96. Becker PM. Trazodone as a hypnotic in major depression. *Sleep Med.* 2004;5(1):7-8.
97. Choi S. Nefazodone (Serzone) withdrawn because of hepatotoxicity. *CMAJ.* 2003;169(11):1187.
98. Przegalinski E, Lewandowska A. The effect of etoperidone, a new potential antidepressant drug, on the central serotonin system. *J Neural Transm.* 1979;46(4):303-12.
99. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging.* 1994;4(4):331-55.
100. Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(4):469-76.
101. Warner MD, Peabody CA, Whiteford HA, Hollister LE. Trazodone and priapism. *J Clin Psychiatry.* 1987;48(6):244-5.
102. Hassanein EHM, Althagafy HS, Baraka MA, Abd-Alhameed EK, Ibrahim IM. Pharmacological update of mirtazapine: a narrative literature review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2024;397(5):2603-19.
103. Davis R, Wilde MI. Mirtazapine : A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Management of Major Depression. *CNS Drugs.* 1996;5(5):389-402.
104. de Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry.* 1996;57 Suppl 4:19-25.
105. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995;10 Suppl 4:37-45.
106. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD006528.
107. Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry.* 2001;62(5):358-61.
108. Ahmed A. Neutropenia associated with mirtazapine use: is a drop in the neutrophil count in a symptomatic older adults a cause for concern? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(8):1461-3.
109. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015;145:43-57.
110. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(8):2025-37.

111. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(10):1557-67.
112. Rickels K, Athanasiou M, Robinson DS, Gibertini M, Whalen H, Reed CR. Evidence for efficacy and tolerability of vilazodone in the treatment of major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(3):326-33.
113. Mathews M, Gommoll C, Chen D, Nunez R, Khan A. Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(2):67-74.
114. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaer E, Renard P, Munoz C, Millan MJ. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(8):628-42.
115. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306(3):954-64.
116. Lam RW. Addressing circadian rhythm disturbances in depressed patients. *J Psychopharmacol*. 2008;22(7 Suppl):13-8.
117. Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*. 2010;24(6):479-99.
118. Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F, Agomelatine Study G. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(8):1128-37.
119. Gahr M, Kratzer W, Fuchs M, Connemann BJ. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab*. 2014;15(7):694-702.
120. Fattaccini CM, Bolanos-Jimenez F, Gozlan H, Hamon M. Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain. *Neuropharmacology*. 1990;29(1):1-8.
121. Kato G, Weitsch AF. Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clin Neuropharmacol*. 1988;11 Suppl 2:S43-50.
122. McEwen BS, Chattarji S, Diamond DM, Jay TM, Reagan LP, Svenningsson P, Fuchs E. The neurobiological properties of tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. *Mol Psychiatry*. 2010;15(3):237-49.
123. Gassaway MM, Rives ML, Kruegel AC, Javitch JA, Sames D. The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a mu-opioid receptor agonist. *Transl Psychiatry*. 2014;4(7):e411.

124. Svenningsson P, Bateup H, Qi H, Takamiya K, Huganir RL, Spedding M, et al. Involvement of AMPA receptor phosphorylation in antidepressant actions with special reference to tianeptine. *Eur J Neurosci.* 2007;26(12):3509-17.
125. Kasper S, Olie JP. A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry.* 2002;17 Suppl 3:331-40.
126. Nishio Y, Lindsley CW, Bender AM. Classics in Chemical Neuroscience: Tianeptine. *ACS Chem Neurosci.* 2024;15(21):3863-73.
127. Wagner ML, Pergolizzi J, Jr., LeQuang JAK, Breve F, Varrassi G. From Antidepressant Tianeptine to Street Drug ZaZa: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;15(6):e40688.
128. Machado-Vieira R, Henter ID, Zarate CA, Jr. New targets for rapid antidepressant action. *Prog Neurobiol.* 2017;152:21-37.
129. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Rev Med.* 2015;66:509-23.
130. Gould TD, Zarate CA, Jr., Thompson SM. Molecular Pharmacology and Neurobiology of Rapid-Acting Antidepressants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019;59:213-36.
131. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 2018;175(7):620-30.
132. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(9):893-903.
133. Schatzberg AF. A Word to the Wise About Intranasal Esketamine. *Am J Psychiatry.* 2019;176(6):422-4.
134. Kalmoe MC, Janski AM, Zorumski CF, Nagele P, Palanca BJ, Conway CR. Ketamine and nitrous oxide: The evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents. *J Neurol Sci.* 2020;412:116778.
135. Quach DF, de Leon VC, Conway CR. Nitrous Oxide: an emerging novel treatment for treatment-resistant depression. *J Neurol Sci.* 2022;434:120092.
136. Nagele P, Duma A, Kopec M, Gebara MA, Parsoei A, Walker M, et al. Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial. *Biol Psychiatry.* 2015;78(1):10-8.
137. Guimaraes MC, Guimaraes TM, Hallak JE, Abrao J, Machado-de-Sousa JP. Nitrous oxide as an adjunctive therapy in major depressive disorder: a randomized controlled double-blind pilot trial. *Braz J Psychiatry.* 2021;43(5):484-93.

138. Yan D, Liu B, Wei X, Ou W, Liao M, Ji S, et al. Efficacy and safety of nitrous oxide for patients with treatment-resistant depression, a randomized controlled trial. *Psychiatry Res.* 2022;317:114867.
139. Shao X, Yan D, Kong W, Sun S, Liao M, Ou W, et al. Brain function changes reveal rapid antidepressant effects of nitrous oxide for treatment-resistant depression: Evidence from task-state EEG. *Psychiatry Res.* 2023;322:115072.
140. Kong W, Sun Z, Zhu J, Li L, Wang G, Shao X, et al. Alterations in temporal-spatial brain entropy in treatment-resistant depression treated with nitrous oxide: Evidence from resting-state EEG. *Clin Neurophysiol.* 2025;171:182-91.
141. Luscher B, Fuchs T. GABAergic control of depression-related brain states. *Adv Pharmacol.* 2015;73:97-144.
142. Walkery A, Leader LD, Cooke E, VandenBerg A. Review of Allopregnanolone Agonist Therapy for the Treatment of Depressive Disorders. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:3017-26.
143. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberger R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10152):1058-70.
144. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10093):480-9.
145. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B, Peeper EQ, Freeman M, Lasser R, et al. Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. *Am J Psychiatry.* 2023;180(9):668-75.
146. Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I, Rothschild AJ, Riesenberger R, Sankoh AJ, et al. Trial of SAGE-217 in Patients with Major Depressive Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(10):903-11.
147. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(11):2105-13.
148. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(9):642-51.
149. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(6):2138-43.
150. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1181-97.

151. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):619-27.
152. Dunlap LE, Andrews AM, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(10):2408-27.
153. Geller J, Whitney E. Therapeutic Potential of MDMA- and Psychedelic-Assisted Psychotherapy for Adolescent Depression and Trauma. *Curr Psychiatry Rep*. 2025;27(2):88-97.
154. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2020;177(5):391-410.
155. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73.
156. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(2):93-106.
157. Flament MF, Bissada H, Spettigue W. Evidence-based pharmacotherapy of eating disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(2):189-207.
158. Gepertz S, Neveus T. Imipramine for therapy resistant enuresis: a retrospective evaluation. *J Urol*. 2004;171(6 Pt 2):2607-10; discussion 9-10.
159. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(3):267-74.
160. Smitherman TA, Walters AB, Maizels M, Penzien DB. The use of antidepressants for headache prophylaxis. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(5):462-9.
161. Zhang D, Cheng Y, Wu K, Ma Q, Jiang J, Yan Z. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*. 2019;19(1):2.
162. Temido MJ, Cristiano M, Gouveia C, Mesquita B, Figueiredo P, Portela F. Antidepressants in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol*. 2025;38(3):284-93.
163. Tadros E, Keerthana S, Padder S, Totlani J, Hirsch D, Kaidbay DN, et al. Anxiety disorders, PTSD and OCD: systematic review of approved psychiatric medications (2008-2024) and pipeline phase III medications. *Drugs Context*. 2025;14.

INTERAKCIJE IN DRUGI IZZIVI PRI UPORABI ANTIDEPRESIVOV VIDIK KLINIČNEGA FARMACEVTA

Maja Tršinar, mag. farm., spec.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

Povzetek

Antidepresivi so med pogosto predpisanimi zdravili za številne indikacije, kot so depresija, anksiozne motnje in nevropatska bolečina. Za njihovo optimalno uporabo je poleg izbire glede na indikacijo pomemben tudi profil njihovih neželenih učinkov, interakcije s sočasnimi zdravili, značilnosti bolnika oz. njegove sočasne bolezni ter preferenca bolnika, vse za zagotavljanje tudi čim boljše adherence na zdravljenje. Klinični farmacevt kot vezni člen med bolnikom in ostalimi člani zdravstvenega tima s svojim znanjem o zdravilih pomembno prispeva k optimizaciji terapije z antidepresivi in s tem vpliva na izide zdravljenja.

Vsebina

1. UVOD
2. IZZIVI PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI
 - 2.1. Indikacija zdravljenja in neželeni učinki antidepresivov
 - 2.2. Interakcije antidepresivov
3. OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA IN VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA
 - 3.1. Vloga farmacevta pri zdravljenju z antidepresivi
4. SKLEP
5. LITERATURA

1. UVOD

Antidepresivi so med najpogostejše predpisanimi zdravili. Njihova uporaba se je v zadnjih dveh desetletjih izrazito povečala – v evropskih državah se je med letoma 2000 in 2020 poraba antidepresivov v povprečju povečala za 147 % (s 30,5 na 75,3 definiranih dnevni odmerkov na 1000 prebivalcev na dan) (1). Tudi v Sloveniji so antidepresivi zelo pogosto predpisovani: glede na podatke NIJZ za leto 2024 so zdravila z delovanjem na živčevje (ATC skupina N) druga najpogostejše predpisana zdravila, med katerimi je 19,6 % pripadalo antidepresivom, za analgetiki (48,1 %) in psiholeptiki (23,9 %) (2). Čeprav so antidepresivi pogosto predpisani tako v Sloveniji kot drugod po svetu, pa njihova uporaba ni brez težav. Na primer neadherenca je glede na študije visoka, pri zdravljenju depresije je po šestih mesecih do 75 %, kar vodi v izgubo učinka, povečane stroške in breme zdravljenja tako za bolnika, njegovo družino kot tudi družbo kot celoto (3, 4). Razlogi za neadherenco so različni: nezaupanje v zdravila, neželeni učinki, pojav izboljšanja in občutek, da zdravila niso več potrebna, pozabljivost ter pomanjkanje podpore (5). Klinični farmacevt lahko v multidisciplinarnem timu z izvajanjem farmacevtske skrbi pomembno vpliva na izide zdravljenja z antidepresivi (3). Namen tega članka je predstaviti ključne izzive, s katerimi se klinični farmacevt srečuje pri zdravljenju z antidepresivi, kot so na primer optimizacija izbire antidepresiva, preprečevanje interakcij, podpora bolniku pri adherenci in hitro prepoznavanje ter reševanje neželenih učinkov.

2. IZZIVI PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIDEPRESIVI

2.1. Indikacija zdravljenja in neželeni učinki antidepresivov

Za optimalno zdravljenje z antidepresivi je v prvi vrsti pomembna indikacija oziroma učinkovitost antidepresiva za določeno indikacijo. Med glavnimi nameni zdravljenja z antidepresivi je seveda zdravljenje depresije, se pa antidepresivi uporabljajo tudi za druge bolezni, npr. za anksiozne motnje (npr. selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)), bolečino diabetične periferne nevropatije (npr. duloksetin), preprečevanje migrene (npr. amitriptilin), vedenjske in psihiatrične simptome demence (npr. SSRI), negativne simptome shizofrenije (SSRI, mirtazapin) itd. Nekatere izmed njih so uradno odobrene indikacije, nekatere pa so tako imenovane »off label« oz. uradno neodobrene indikacije (6, 7).

Če se osredotočimo na depresijo, je učinkovitost antidepresivov primerljiva, vsi so učinkovitejši od placeba, se pa predvsem razlikujejo v prenosljivosti (8, 9). Neželeni učinki so tako lahko pomemben vzrok opustitve terapije (8, 10). SSRI so običajno 1. izbira zdravljenja pri depresiji, ker imajo boljšo prenosljivost kot triciklični antidepresivi (TCA) ali zaviralci monoaminooksidaz (MAO). Ni pa čisto jasno ali so

SSRI bolj prenosljivi od atipičnih antidepresivov (npr. mirtazapin, bupropion) in selektivnih zaviralcev privzema sertralina in noradrenalina (SNRI) (11). Tudi med posameznimi SSRI obstajajo določene razlike v frekvenci neželenih učinkov. Slabost in sedacija se v večji meri pojavljata pri paroksetinu, diareja pri sertralinu ter povečana psihomotorična in vedenjska aktivnost pri fluoksetinu in sertralinu. Pri paroksetinu je večja incidenca spolnih motenj, povečanje telesne mase in antiholinergičnih učinkov (8, 11). Metaanalize kažejo, da imata med posameznimi novjšimi antidepresivi escitalopram in sertralin najbolj ugoden profil prenosljivosti (najmanj prekinitev zdravljenja zaradi neželenih učinkov) (10). Med pogostimi neželenimi učinki SSRI so slabost, diareja, glavobol, sedacija ali nespečnost, anksioznost, suha usta, tremor, potenje in sprememba v telesni masi. Izmed pomembnejših neželenih učinkov SSRI so spolne motnje, hiponatremija, ekstrapiramidne motnje (akatzija, distonija, parkinsonizem) in tveganje za gastrointestinalne (GIT) krvavitve (8, 11). Običajno neželeni učinki nastopijo ob uvajanju terapije in so prehodni oz. postopoma izzvenijo, vendar pa lahko vztrajajo tudi več kot tri mesece po uvedbi. Za zmanjšanje težav lahko pomaga zmanjšanje odmerka antidepresiva, razdelitev odmerka čez dan, pri slabosti lahko pomaga počasnejša titracija z manjšimi začetnimi odmerki in jemanje s hrano (11). Za SNRI (duloksetin, venlafaksin) obstajajo podatki, da naj bi imeli slabšo prenosljivost v primerjavi s SSRI, vendar pa so bolj prenosljivi kot triciklični antidepresivi (TCA) (8). Pri uporabi SNRI je poleg podobnih neželenih učinkov kot pri SSRI (slabost, potenje, glavobol, hiponatremija, spolne motnje, GIT krvavitve itd.) lahko problematično tudi povišanje krvnega tlaka, ki je povezano z močjo vezave na noradrenergične receptorje. Sicer je število pacientov z vztrajajočo hipertenzijo po uporabi SNRI nizko (12). TCA se vežejo na številne nevrotransmitorje, kar je osnova za njihovo učinkovitost in za neželene učinke. TCA med drugim zavirajo tudi muskarinske M1, histaminske H1 in alfa adrenergične receptorje in so posledično zanje značilni številni srčnožilni učinki (hipotenzija, tahikardija, aritmije, podaljšanje QT dobe itd.), antiholinergični (zaprtje, retenca urina, suha usta, kognitivne motnje itd.), antihistaminski učinki (zaspanost, sedacija, povečanje telesne mase), znižajo prag za konvulzije ter povzročajo spolne motnje, tremor in potenje. Dodatno so zelo nevarni oz. toksični pri predoziranju (imajo ozko terapevtsko okno) (8, 13). V Preglednici 1 so podani pomembnejši neželeni učinki antidepresivov in njihova relativna incidenca. Vsi antidepresivi lahko povzročajo odtegnitvene simptome, problematični so predvsem tisti s krajšo razpolovno dobo. Med posameznimi antidepresivi je prisotna tudi določena inter-individualna razlika v prenosljivosti, kar pomeni, da je pogosto potreben prilagodljiv pristop pri iskanju optimalnega antidepresiva za določenega bolnika (8). Za uspeh zdravljenja je tako poleg učinkovitosti ključna tudi dobro prenosljiva terapija, ki jo bo bolnik pripravljen kontinuirano jemati.

Preglednica 1. Antidepresivi in neželeni učinki (14).

antidepresiv	antiholi- nergični neželeni učinki	zaspan- ost in sedacija	nespečnost in agitacija	ortostatska hipotenzija	Podalj- šanje dobe QT	toksičnost GIT	povečanje telesne mase	spolne motnje
SSRI								
citalopram	0	1+	1+	1+	2-3+	1+	1+	3+
escitalopram	0	1+	1+	1+	2+	1+	1+	3+
fluoksetin	0	0	2+	1+	1+	1+	0	3+
paroksetin	1+	2+	1+	2+	1+	1+	2+	4+
sertralin	0	1+	2+	1+	1+	2+	1+	3+
SNRI								
duloksetin	0	0	1+	0	0	2+	0-1+	1+
venlafaksin	0	1+	2+	0	0-1+	2+	0-1+	3+
Atipični AD								
agomelatin	0	1+	1+	0	0	1+	0	0-1+
bupropion	0	0	1+	0	0-1+	1+	0	0
mirtazapin	1+	4+	0	0	1+	0	4+	1+
Serotoninski modulatorji								
trazodon	0	4+	0	1+ majhni odmerki 3+ večji odmerki	1-2+	1+ majhni odmerki 3+ večji odmerki	0 majhni odmerki 1+ večji odmerki	1+
vortiooksetin	0	0	0		0	0		1+
TCA								
amitriptilin	4+	4+	0	3+	1-2+	1+	4+	3-4+

Lestvica incidence: 0=ni, 1+=zelo redka, 2+=nizka, 3+=zmerna, 4+= visoka

2.2. Interakcije antidepresivov

Na ustrezno izbiro antidepresiva za posameznega bolnika lahko vplivajo tudi klinično pomembne interakcije s sočasno predpisanimi zdravili. Tako kot pri ostalih zdravilih so interakcije z antidepresivi lahko farmakokinetične ali farmakodinamične. Nekateri SSRI so zmerni do močni zaviralci presnove zdravilnih učinkovin preko hepatskih encimov citokroma P450 (CYP450) in večina teh učinkov je odvisna od odmerka (8). Citalopram, escitalopram in sertralin so šibkejši zaviralci CYP450 od ostalih SSRI in so

tako varnejša izbira (11). Sertalin sicer v odmerkih večjih od 150 mg deluje kot zmeren zaviralec CYP2D6. Paroksetin in fluoksetin sta močna zaviralca CYP2D6 in s tem lahko klinično pomembno vstopata v interakcije z zdravilnimi učinkovinami, ki se presnavljajo preko teh encimov (npr. nekateri beta blokatorji, antiaritmiki, opioidi itd.) (15). Ena izmed klinično pomembnejših interakcij je tako med fluoksetinom oz. paroksetinom in tamoksifenom. Tamoksifen se uporablja za zdravljenje raka dojke in je predzdravilo, ki se presnavlja preko CYP2D6 v aktivno učinkovino. Paroksetin oz. fluoksetin z zaviranjem CYP2D6 zmanjšujeta učinkovitost tamoksifena in s tem potencialno vplivata na izide zdravljenja raka dojke. Sicer klinična pomembnost ni čisto jasna, kljub temu pa se izogibamo uporabi močnih zaviralcev CYP2D6 s tamoksifenom (11, 16). Podoben primer je lahko interakcija SSRI in opioidov, ki so predzdravila, kot na primer kodein, hidrokodeon in tramadol, ki se preko CYP2D6 pretvorijo v aktivno učinkovino. Rezultati devetletne retrospektivne študije so pokazali, da je bila kontrola bolečine slabša pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo SSRI in opioida v obliki predzdravila kot pri bolnikih, ki so prejeli opioid v obliki predzdravila brez SSRI, ali kombinacijo SSRI in opioida, ki ni bil predzdravilo, oz. samo opioid, ki ni bil predzdravilo (11, 17). Preglednica 2 podaja presnovne poti antidepresivov in njihovih vplivov na CYP450.

Preglednica 2. Povzetek učinkov antidepresivov na CYP450 (16).

Antidepresiv	Substrat	Zaviralec
SSRI		
citalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6 (šibek)
escitalopram	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6 (šibek)
fluoksetin	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6 (zmeren do močen), CYP2C9 (zmeren), CYP3A4 (šibek)
paroksetin	CYP2D6	CYP2D6 (močen)
sertralin	CYP3A4, CYP2D6 (manjša) in možne še druge poti (CYP 2C19, CYP 2B6)	CYP2D6 (šibek)
SNRI		
duloksetin	CYP1A2, CYP2D6	CYP2D6 (zmeren)
venlafaksin	CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6 (šibek)
TCA		
amitriptilin	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19	
Ostali		
agomelatin	CYP1A2	
bupropion	CYP2B6	CYP2D6 (močen)
mirtazapin	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	CYP2D6 (šibek)
trazodon	CYP3A4	
vortiooksetin	CYP2D6, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	

CYP encimi v poudarjenem tisku pomenijo: glavna presnovna pot ali glavna encimska aktivnost

Antidepresivi lahko vstopajo tudi v farmakodinamične interakcije. SSRI in SNRI povečajo serotonergično aktivnost, zato je pomembna previdnost pri sočasni uporabi drugih serotonergičnih zdravilnih učinkovin zaradi povečanega tveganja za serotoniniski sindrom. Zaradi inhibicije agregacije trombocitov povečajo tveganje za GIT krvavitve, še posebej v zgornjem delu prebavnega trakta, ob sočasni uporabi acetilsalicilne kisline ali nesteroidnih antirevmatikov (NSAR). Imajo večjo incidenco pojava hiponatremije, učinek, ki ga lahko dodatno poslabša sočasna uporaba diuretikov. Lahko povzročijo osteopenijo, ki jo lahko dodatno poslabšajo učinkovine, ki povišujejo prolaktin (16).

Pri TCA, kot že pri prej omenjenih neželenih učinkih, lahko zaradi njihovih antihistaminskih H1 lastnosti pričakujemo sedativne učinke. Ob sočasni uporabi drugih sedativov in alkohola se poveča tveganje za nastanek respiratorne depresije. Zaradi antiholinergičnih lastnosti se izogibamo oziroma smo previdni pri uporabi ostalih zdravil z antiholinergičnim učinkom, kot so antipsihotiki in antihistaminiki. Aditiven učinek takih zdravil poslabša kognitivne motnje in poveča tveganje za obstrukcije, na primer prebavnega trakta. Zaradi antagonizma na alfa 1 receptorje je ob sočasni uporabi antihipertenzivov povečano tveganje za ortostatsko hipotenzijo in s tem tveganje za padce. So aritmogena zdravila, zato je potrebna previdnost pri uporabi antiaritmikov oz. ostalih zdravil, ki vplivajo na prevodnost srca. Dodatno lahko znižajo prag za konvulzije, zato smo previdni pri uporabi pri pacientih z epilepsijo oz. ob sočasni uporabi antiepileptikov. Zaradi določene stopnje inhibicije privzema serotonina smo tudi pri njih pozorni na morebiten razvoj serotoninškega sindroma ob sočasni uporabi serotonergičnih zdravil (na primer tramadol, SSRI, triptani). (16).

3. OPTIMIZACIJA ZDRAVLJENJA IN VLOGA KLINIČNEGA FARMACEVTA

Če povzamemo, optimizacija terapije z antidepresivi pomeni prilagajanje izbire in uporabe zdravil tako, da dosežemo najboljši možni izid za posameznega bolnika – največjo učinkovitost ob najmanj neželenih učinkih, ob hkratnem upoštevanju bolnikovih preferenc in okoliščin. Kot poudarjajo klinične smernice, naj bo izbira začetnega antidepresiva prilagojena bolniku (8, 18). Upoštevati je treba predhodne izkušnje – če je bolnik v preteklosti dobro odgovoril na določen antidepresiv, je smiselno znova poskusiti z njim (18). Kot že omenjeno so pomembne interakcije s sočasno uporabljenimi zdravili in pa tudi komorbidnosti. Pri sočasni kronični bolečini lahko damo prednost SNRI, kot je duloksetin, pri pridruženih nespečnosti pa sedativnejši antidepresiv, kot sta mirtazapin ali trazodon. Kot je bilo že predhodno omenjeno, lahko profil neželenih učinkov usmerja izbiro – npr. pri mlajši osebi, ki je zaskrbljena zaradi pridobivanja telesne mase, bi se izognili mirtazapinu zaradi možnega povečanja apetita. Raje bi izbrali bupropion ali fluoksetin, ki pridobivanja

telesne mase ne povzročata. Če ima bolnik spolne motnje že v osnovi, lahko izberemo agomelatin ali bupropion, ki manj vplivata na libido, namesto SSRI.

Dodatno lahko zdravljenje usmerjajo tudi farmakogenetski dejavniki. Danes so na voljo testi za genetske polimorfizme encimov (npr. CYP2D6, CYP2C19), ki vplivajo na presnovo določenih antidepresivov. Nekatere smernice priporočajo prilagoditev odmerka ali izbiri alternativnega zdravila pri počasnih presnavljalcih – npr. bolnik z genetsko pogojenim počasnim CYP2C19 bo imel višje koncentracije escitaloprama, zato mu lahko damo manjši začetni odmerek ali izberemo drugo zdravilo (19, 20). Vloga farmacevta je interpretacija farmakogenetskih izvidov in svetovanje zdravniku pri izbiri antidepresiva. Pilotne študije, kjer so farmacevti vodili farmakogenomsko usmerjeno zdravljenje depresije, kažejo na obetavne rezultate glede izboljšanja simptomov in zadovoljstva bolnikov, čeprav je to področje še v razvoju (22).

Potrebno je tudi omeniti, da optimizacija zdravljenja pomeni tudi dati pravo zdravilo v pravem odmerku dovolj dolgo. Prevečkrat se v praksi srečamo s subterapevtskimi odmerki ali prekratkim jemanjem – kar vodi do napačnega zaključka, da zdravilo ne deluje. Smernice in druge študije poudarjajo, da je treba pri večini antidepresivov doseči polni terapevtski odmerek (če ga bolnik prenaša) in vztrajati vsaj 6–8 tednov, preden ocenimo, ali je zdravilo učinkovito (18, 22, 23).

3.1. Vloga farmacevta pri zdravljenju z antidepresivi

Klinični farmacevt je lahko pomemben član multidisciplinarnega tima pri obravnavi bolnikov z duševnimi motnjami tako v bolnišničnem okolju kot tudi na primarni ravni. Njegova vloga se osredotoča na optimizacijo farmakoterapije in farmacevtsko skrb za bolnika. Farmacevti so med najbolj dostopnimi in zaupanja vrednimi strokovnjaki v zdravstvu, ki lahko s svojimi specifičnimi znanji o zdravilih močno prispevajo k podpori bolnikov z duševnimi motnjami (24). Klinični farmacevt v interdisciplinarnem timu lahko sodeluje pri načrtovanju in izvajanju zdravljenja – npr. svetuje pri izbiri najustreznejšega antidepresiva glede na bolnikove individualne značilnosti (komorbidnosti, sočasna zdravila, pretekle izkušnje z zdravili), pri prilagajanju odmerkov ter pri odločitvah o menjavi ali kombinaciji zdravil. Študije kažejo, da lahko farmacevti s svojim prispevkom izboljšajo kakovost predpisovanja in pomagajo doseči boljšo ujemanje zdravljenja s smernicami (25). V nekaterih sistemih (npr. Velika Britanija, Združene države Amerike, Kanada) klinični farmacevti na področju duševnega zdravja delujejo kot neodvisni predpisovalci, kjer lahko v okviru dogovorjenih protokolov prilagajajo terapijo, naročajo laboratorijske preiskave in s tem razbremenjujejo zdravnike (25, 26). Študije so tudi pokazale, da ciljani farmacevtski posegi lahko izboljšajo adherenco in celo klinični izid. Na primer, v raziskavi PRODEFAR na primarnem nivoju v Španiji je farmacevt izvajal krajšo intervencijo za podporo adherenci; po 6 mesecih se je adherenca v skupini s

farmacevtsko oskrbo izboljšala in intervencija je imela okoli 70-75 % verjetnost, da je stroškovno učinkovita (merjeno v kakovostno prilagojenih letih življenja). Vendar avtorji poudarjajo, da je bil učinek relativno skromen, zato bi morda kompleksnejši, intenzivnejši posegi (npr. več obiskov, vključitev psihosocialne podpore) prinesli še boljše rezultate. Kljub temu ti izsledki potrjujejo, da ima farmacevtova podpora pri jemanju zdravil vlogo pri izboljšanju izida zdravljenja depresije (4). Klinični farmacevt bolniku lahko zagotavlja zanesljive informacije o zdravilih na način, ki ga bolnik razume. Pri antidepresivih je izjemno pomembno bolniku pojasniti, kako zdravilo deluje (da učinek nastopi postopoma v 2–4 tednih), kako ga pravilno jemati (vsak dan ob približno istem času, ne prenehati na lastno roko), in kakšni neželeni učinki se lahko pojavijo. Raziskave kažejo, da bolniki, ki razumejo namen terapije in so pripravljeni na možne neželene učinke, redkeje prekinejo zdravljenje (5).

4. SKLEP

Antidepresivi so široko predpisovani za različne indikacije tako v Sloveniji kot drugod po svetu. Njihova uporaba prinaša številne izzive – od neadherence in delnih odzivov do neželenih učinkov in interakcij z ostalimi zdravili. Klinični farmacevti s svojim edinstvenim znanjem o zdravilih in dostopnostjo za bolnike delujejo kot vezni člen med bolnikom in ostalimi člani tima. Farmacevtska skrb – od svetovanja bolnikom do neposrednega vpliva na optimizacijo terapije – dokazano izboljšuje ključne vidike zdravljenja, kot sta adherenca in prepoznavanje težav, povezanih z zdravili. S sodelovanjem farmacevta lahko zdravstveni tim hitreje in učinkoviteje reagira na pomanjkljiv odziv ali neželene učinke antidepresivov, prilagodi zdravljenje posamezniku in tako poveča verjetnost remisije.

5. LITERATURA

1. Yanatma S. Europe's mental health crisis: Which country uses the most antidepressants? [Internet] Euronews; 2024 [posodobljeno feb 2024; dostopano 24. jun 2025]. Na voljo: <https://www.euronews.com/health/2023/09/09/europes-mental-health-crisis-in-data-which-country-uses-the-most-antidepressants>
2. NIJZ. Poraba zdravil, predpisanih na recept v Sloveniji v letu 2024. [Internet] NIJZ; maj 2025. [dostopano 24. jun]. Na voljo: <https://nijz.si/publikacije/poraba-zdravil-predpisanih-na-recept-v-sloveniji-v-letu-2024/>
3. Kamusheva M, Ignatova D, Golda A, Skowron A. The Potential Role of the Pharmacist in Supporting Patients with Depression – A Literature-Based Point of View. *Integr Pharm Res Pract* 2020;9: 49–63. doi: 10.2147/IPRP.S239672
4. Rubio-Valera M, Bosmans J, Fernández A, Peñarrubia-María M, March M, Travé P, Bellón JA, Serrano-Blanco A. Cost-Effectiveness of a Community Pharmacist Intervention in Patients with Depression: A Randomized Controlled Trial

- (PRODEFAR Study. PLoS One. 2013;8(8):e705882016; doi: 10.1371/journal.pone.0070588eCollection 2013.
5. Mitchell AJ. Understanding Medication Discontinuation in Depression. [Internet] Psychiatric Times; 2007 [posodobljeno april 2007; dostopano 24. jun 2025]. Na voljo: <https://www.psychiatrictimes.com/view/understanding-medication-discontinuation-depression>
 6. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 14th ed. Wiley Blackwell; 2021
 7. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. Centralna baza zdravil 2. [Internet]. 2025. Na voljo: [https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](https://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
 8. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 14th ed. Wiley Blackwell; 2021. p. 308
 9. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet. 2018; 7;391(10128):1357-1366; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
 10. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009; 373(9665): 746-758; doi.org:10.1016/S0140-6736(09)60046-5
 11. UpToDate. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. [Internet]. 2025 [dostopano 24. jun 2025]. Na voljo: https://www.uptodate.com/contents/selective-serotonin-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects?search=Selective%20serotonin%20reuptake%20inhibitors%3A%20Pharmacology%2C%20administration%2C%20and%20side%20effects.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=
 12. UpToDate. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. [Internet]. 2025 [dostopano 24. jun 2025]. Na voljo: https://www.uptodate.com/contents/serotonin-norepinephrine-reuptake-inhibitors-pharmacology-administration-and-side-effects?search=snri&source=search_result&selectedTitle=3~149&usage_type=default&display_rank=1
 13. UpToDate. Tricyclic and tetracyclic drugs: Pharmacology, administration, and side effects. [Internet]. 2025 [dostopano 24. jun 2025]. Na voljo: https://www.uptodate.com/contents/tricyclic-and-tetracyclic-drugs-pharmacology-administration-and-side-effects?search=tca&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=1

14. UpToDate. Side effects of antidepressant medications. [Internet]. 2025 [dostopano 24. jun 2025]. Na voljo: https://www.uptodate.com/contents/image?topicKey=PSYCH%2F14675&view=machineLearning&search=side%20effects%20of%20antidepressants§ionRank=1&usage_type=default&imageKey=PSYCH%2F62488&rank=1~150&source=machineLearning&display_rank=1
15. Hoffelt C, Gross T. A review of significant pharmacokinetic drug interactions with antidepressants and their management. *Ment Health Clin.* 2016 Mar 8;6(1):35–41. doi: 10.9740/mhc.2016.01.035
16. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 14th ed. Wiley Blackwell; 2021. p. 378-380
17. Parthipan A, Banerjee I, Humphreys K, Asch SM, Curtin C, Carroll I, Hernandez-Boussard T. Predicting inadequate postoperative pain management in depressed patients: A machine learning approach. *PLoS One.* 2019;14(2):e0210575. doi: 10.1371/journal.pone.0210575.
18. NICE. Depression in adults: treatment and management. [Internet]. NICE guideline; 2022 [dostopano 24. jun 2025]. Na voljo: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
19. CPIC. CPIC® Guideline for Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A. [Internet] CPIC; 2023[posodobljeno april 2023; dostopano 24. jun 2025]. Na voljo: <https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-ssri-and-snri-antidepressants/>
20. FDA. Table of Pharmacogenetic Associations. [Internet]FDA; 2022 [dostopano 24. jun 2025]. Na voljo: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations#section1>
21. Bishop JR. Pharmacists as facilitators of pharmacogenomic guidance for antidepressant drug selection and dosing. *Clin Transl Sci.* 2021;14:1206–1209. doi: 10.1111/cts.13057
22. Baynes GN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. The STAR*D study: Treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med.* 2008 Jan;75(1):57-66. doi: 10.3949/ccjm.75.1.57.
23. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 14th ed. Wiley Blackwell; 2021. p. 314-315
24. El-den S, Collins JC, Chen TF, O'Reilly CL. Pharmacists' roles in mental healthcare: Past, present and future. *Pharmacy Practice* 2021Jul-Sep;19(3):2545. doi: 10.18549/PharmPract.2021.3.2545
25. Shalash A, Zolezzi M. The evolving role of pharmacists in depression care: a scoping review. *International Journal of Clinical Pharmacy* (2024) 46:1044–1066. doi: 10.1007/s11096-024-01759-1
26. Carter BL. Evolution of clinical pharmacy in the USA and future directions for patient care. *Drugs Aging.* 2016;33(3):169–77. doi: 10.1007/s40266-016-0349-2.

FARMAKOGENETIKA ANTIDEPRESIVOV

izr. prof. dr. Nataša Karas Kuželički, mag. farm.

asist. dr. Dunja Urbančič, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Povzetek

Farmakogenetika omogoča prilagajanje izbire in odmerjanja zdravil glede na genetske lastnosti posameznika. Zaradi velikih interindividualnih razlik v odzivu predstavlja pomembno orodje za personalizirano zdravljenje z antidepresivi. Genetski polimorfizmi v encimih, prenašalcih in tarčnih receptorjih lahko vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko antidepresivov ter s tem na učinkovitost in varnost zdravljenja. Klinične smernice pri predpisovanju antidepresivov vključujejo priporočila za uporabo nekaterih farmakogenetskih označevalcev, predvsem v genih *CYP2D6* in *CYP2C19*. Kljub temu obstajajo številni drugi označevalci, ki pa še nimajo jasnih kliničnih priporočil, saj še ni dovolj kakovostnih študij, ki bi potrjevale njihovo povezavo z izboljšanjem zdravljenja. Kljub obetavnim podatkom iz raziskav in več randomiziranim študijam, ki potrjujejo izboljšan izid zdravljenja ob upoštevanju genetskih podatkov, v Sloveniji farmakogenetsko testiranje pri zdravljenju depresije še ni rutinsko vključeno v klinično prakso. Ovire vključujejo pomanjkanje financiranja in omejeno ozaveščenost zdravstvenega osebja. Nadaljnja implementacija farmakogenetike v psihiatrijo bi lahko pomembno izboljšala učinkovitost zdravljenja in varnost bolnikov.

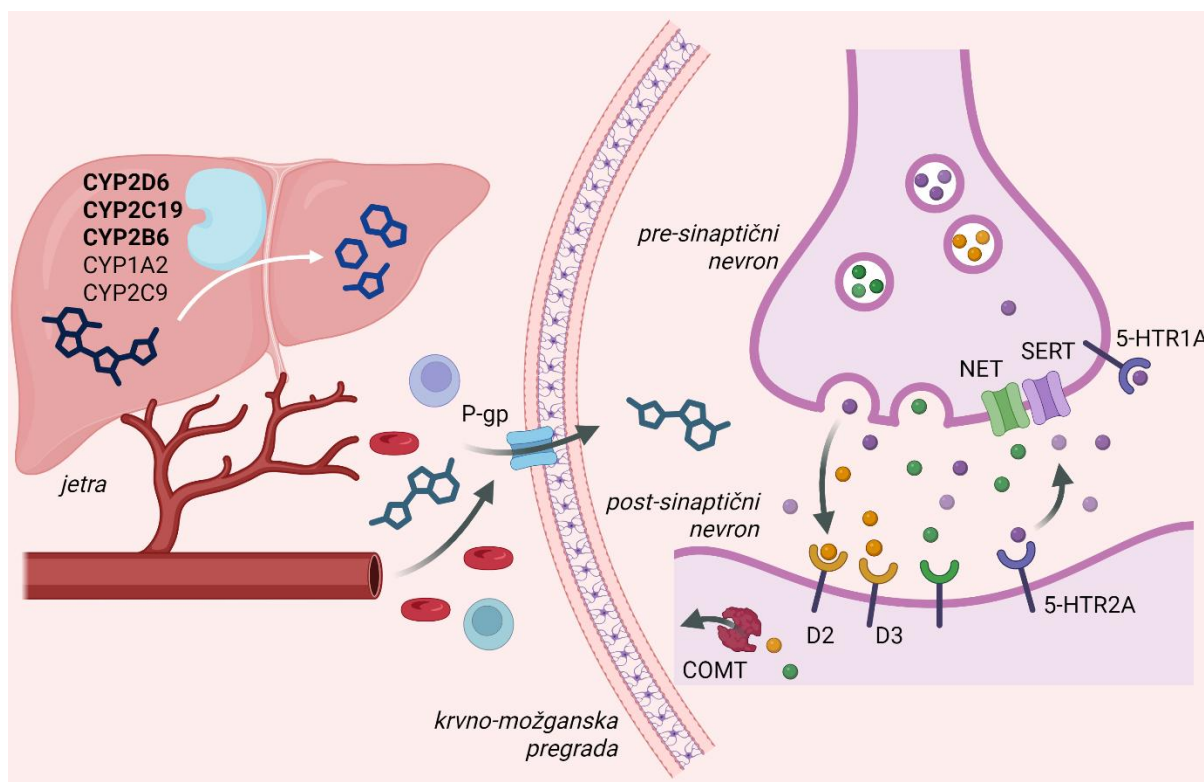
Vsebina

1. UVOD
2. IMPLEMENTACIJA FARMAKOGENOMIKE V PSIHIATRIJI
3. FARMAKOGENI, POVEZANI Z ODZIVOM NA ANTIDEPRESIVE
4. CITOKROMI
 - 4.1. CYP2D6
 - 4.2. CYP2C19
 - 4.3. CYP2B6
 - 4.4. CYP2C9
5. KATEHOLAMIN O-METILTRANSFERAZA
6. PRENAŠALCI NEVROTRANSMITERJEV
 - 6.1. SLC6A4
 - 6.2. SLC6A2
 - 6.3. ABCB1
7. SEROTONINSKI RECEPTORJI
 - 7.1. HTR1A
 - 7.2. HTR2A
8. DOPAMINSKI RECEPTORJI
9. SKLEP
10. LITERATURA

1. UVOD

Antidepresivi so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje klinične depresije, pa tudi za zdravljenje anksioznosti, motenj hranjenja in mejne osebnostne motnje. Glede na njihov način delovanja jih delimo v več skupin. Danes najbolj pogosto predpisovana skupina antidepresivov so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), kot so fluoksetin, paroksetin, citalopram, escitalopram, sertralin itd. Med zaviralce ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), ki se poleg depresije uporabljajo tudi za zdravljenje anksiozne in obsesivno-kompulzivne motnje ter motnje pozornosti, sodita na primer duloksetin in venlafaksin. Nekatere zdravilne učinkovine so bolj neselektivne in lahko zavirajo tudi dopaminske prenašalce, posebno skupino antidepresivov pa predstavljajo zaviralci ponovnega privzema noradrenalina in dopamina (NDRI), na primer bupropion, ki so indicirani tudi za zdravljenje motenj pozornosti in narkolepsije. Med starejše antidepresive spadajo zaviralci monoaminske oksidaze (MAO), npr. izokarboksazid, fenelzin in tranilcipromin, ki se danes uporabljajo predvsem za zdravljenje atipičnih oblik depresije, ki so rezistentne na terapijo z novjšimi antidepresivi. Najstarejši razred antidepresivov so triciklični antidepresivi (TCA), ki so kot antidepresivi danes manj v uporabi zaradi pogostih neželenih učinkov, ki so povezani z njihovim neselektivnim delovanjem na prenašalce in receptorje drugih nevrotransmiterjev ter zaviranjem natrijevih in kalcijevih kanalčkov. Delimo jih na sekundarne (nortriptilin, dezipramin) in terciarne amine (amitriptilin, imipramin, trimipramin, klomipramin, doksepin) (1).

Ena od značilnosti zdravil, ki se uporabljajo v psihiatriji, vključno z antidepresivi, so zakasneli začetek delovanja in visoka stopnja neodzivnosti posameznikov na specifično zdravilo, kar lahko vodi v daljši čas neučinkovite terapije, ki pri bolnikih z depresijo zelo zveča tveganje za samomor (2). Na začetno zdravljenje je neodzivnih kar 40 % bolnikov z veliko depresivno motnjo, 60 % pa jih ne doseže remisije. Učinkovitost zdravljenja z antidepresivi je tudi zelo težavno ovrednotiti, saj se 30–40 % bolnikov odzove že samo na placebo (3). Velike interindividualne razlike v odzivu na psihiatrična zdravila so posledica več dejavnikov, med drugim tudi visoke pojavnosti genetskih različic v genih, ki zapisujejo encime in prenašalce ter tarčne molekule, vpletene v presnovo, transport in delovanje psihiatričnih zdravil (slika 1) (4). Zato je farmakogenetski pristop pri optimizaciji zdravljenja v razvitem svetu ravno na področju psihiatričnih bolezni eden najbolj uveljavljenih v klinični praksi.



Slika 1. Shematski prikaz encimov, prenašalcev in receptorjev, ki so pomembni za delovanje antidepresivov z vidika farmakogenomike. COMT – katehol O-metiltransferaza; CYP – citokrom P 450; D2 in D3 – dopaminski receptor 2 in 3; NET – prenašalec noradrenalina; P-gp – P-glikoprotein; SERT – prenašalec za serotonin; 5-HT1A in -2A – receptor za serotonin.

2. IMPLEMENTACIJA FARMAKOGENOMIKE V PSIHIATRIJI

Za spodbujanje klinične implementacije farmakogenetskega testiranja so bile ustanovljene mednarodne multidisciplinarne strokovne skupine, ki sistematično zbirajo, vrednotijo in prenašajo farmakogenetske dokaze v klinično prakso. Med vodilnimi organizacijami na tem področju sta Konzorcij za implementacijo klinične farmakogenetike (angl. *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*; CPIC) in Nizozemska delovna skupina za farmakogenetiko (angl. *Dutch Pharmacogenetics Working Group*; DPWG) (5,6). Njuno poslanstvo je razvoj kliničnih smernic, ki zdravnikom omogočajo uporabo farmakogenetskih informacij pri izbiri in odmerjanju zdravil glede na posameznikove genetske značilnosti. Priporočila teh skupin temeljijo na kritični presoji razpoložljivih kliničnih študij ter upoštevajo tako farmakokinetične kot farmakodinamske vidike delovanja zdravil. Zbrani podatki in smernice so vključeni tudi v farmakogenomsko bazo podatkov PharmGKB, ki predstavlja osrednji vir informacij o povezavah med geni, zdravili in fenotipskimi odzivi (7,8).

Glavni cilj uporabe farmakogenomike pri terapiji z antidepresivi je identifikacija zdravilnih učinkovin, na katere se bo bolnik zaradi svojega genetskega ozadja nepričakovano odzval, še pred začetkom zdravljenja. Ta informacija skrajša čas do aplikacije ustreznega odmerka učinkovitega antidepresiva, kar pri bolnikih z depresijo med drugim pomeni manjše tveganje za samomor. S farmakogenomskim testiranjem lahko v naprej napovemo tudi, katere zdravilne učinkovine bodo pri posamezniku najverjetneje povzročile neželene učinke. Ker so neželeni učinki antidepresivov eden izmed najpomembnejših razlogov za slabo komplianco, je predhodna identifikacija zdravil, ki bodo pri določenem bolniku povzročila težave, pomemben korak k povečanju pravilnega jemanja zdravila s strani bolnika. Statistično značilno boljše izide zdravljenja (nižja stopnja depresivnosti in anksioznosti) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z upoštevanjem farmakogenetskih označevalcev v primerjavi z bolniki, ki so bili zdravljeni po standardnem postopku, v zadnjem času potrjuje več velikih in tudi slepih randomiziranih študij (9,10).

Farmakogenomsko testiranje se tako v klinični praksi vedno pogosteje uporablja za oceno primernosti zdravljenja pri bolnikih z depresijo in drugimi psihiatričnimi motnjami, saj nudijo pomembno podporo pri odločanju o zdravljenju. V smernice CPIC ter DPWG za uporabo antidepresivov so sicer zajeti le genetski polimorfizmi v genih *CYP2D6* in *CYP2C19*, a komercialni farmakogenomski paneli pogosto vključujejo tudi druge gene, povezane s farmakokinetiko in farmakodinamiko teh zdravilnih učinkovin. Prvi test, odobren s strani Ameriškega vladnega urada za zdravila in prehrano (FDA), je bil AmpliChip CYP450 leta 2004, vendar se danes skoraj ne uporablja več. V klinični praksi so zdaj rutinsko dostopni številni bolj celostni in klinično uporabni farmakogenomski paneli. Testi so na voljo predvsem v ZDA, Kanadi, zahodni Evropi in Avstraliji. Nudijo jih mnoga podjetja, katerim vzorce lahko pošljejo tudi posamezniki iz Slovenije. Nekatere države v Evropi (npr. Nizozemska, Nemčija in Združeno Kraljestvo) imajo svoje nacionalne programe, ki omogočajo farmakogenomsko testiranje. Metodološko so ti testi večinoma zasnovani na tarčni genotipizaciji z uporabo mikromrež (array) in PCR-tehnologije ali redkeje sekvenciranja celotne kodirajoče regije (11–14).

3. FARMAKOGENI, POVEZANI Z ODZIVOM NA ANTIDEPRESIVE

Kot omenjeno, čeprav je v povezavi z različnimi skupinami antidepresivov znanih že veliko število farmakogenetskih označevalcev za usmerjanje terapije, le za manjši del farmakogenov obstajajo klinična priporočila. PharmGKB razvršča klinične povezave med genetskimi polimorfizmi in odzivom na zdravila v šest nivojev dokazov (1A, 1B, 2A, 2B, 3 in 4), pri čemer najvišja nivoja (1A in 1B) označujeta povezave, podprte z več dobro zasnovanimi študijami in/ali vključene v klinične smernice, kot so CPIC. CPIC dodatno uvršča gene in zdravila v štiri kategorije (A, B, C in D), kjer skupini A in B

predstavljata kombinacije gen-zdravilo, za katere so na voljo klinično relevantne smernice za prilagoditev zdravljenja glede na genotip. V preglednici 1 so prikazane informacije o posameznih parih farmakogen-zdravilna učinkovina, za katere obstajajo klinične smernice za predpisovanje glede na farmakogenetske markerje (5,7).

V klinični praksi se večinoma uporabljajo genetske analize za gene *CYP2D6*, *CYP2C19* in *CYP2B6*, ki zapisujejo tri citokrome P450, ki presnavljajo številne antidepresive, in imajo visoko stopnjo dokazov vpliva na odziv na določene antidepresive (15,16). Ostali farmakogeni, ki jih navajamo v nadaljevanju prispevka, so manj relevantni, saj so bodisi premalo raziskani, bodisi so študije, ki proučujejo njihovo povezavo med spremembami gena in odzivom na terapijo, dale nasprotujoče si rezultate.

Preglednica 1. Farmakogeni in zdravilne učinkovine, za katere obstajajo klinične smernice za predpisovanje zdravila glede na farmakogenetske markerje. Nivo dokazov PharmGKB od najvišjega do najnižjega: 1A, 1B, 2A. Nivo dokazov CPIC od najvišjega do najnižjega: A, B, C (končni ali začasni) (5,7,15,16). CPIC - Konzorcij za implementacijo klinične farmakogenetike; CYP - citokrom P450; PharmGKB - farmakogenomska baza podatkov.

Farmakogen	Zdravilna učinkovina	Nivo dokazov PharmGKB	Nivo dokazov CPIC	Klinične smernice za odmerjanje
CYP2D6	Paroksetin	1A	A	(15)
	Nortriptilin	1A	A	(16)
	Vortiooksetin	1A	A	(15)
	Amitriptilin	1A	A	(16)
	Venlafaksin	1A	B	(15)
	Trimipramin	1A	B	(16)
	Klomipramin	1A	B	(16)
	Dezipramin	1A	B	(16)
	Imipramin	1A	B	(16)
	Doksepin	1A	B	(16)
	Mirtazapin	2A	B/C (začasno)	(15)
CYP2C19	Amitriptilin	1A	A	(16)
	Imipramin	1A	A	(15)
	Sertralin	1A	A	(15)
	Escitalopram	1A	A	(15)
	Klomipramin	1A	B	(16)
	Citalopram	1A	B	(16)
	Doksepin	1A	B	(16)
	Trimipramin	1A	B	(16)
CYP2B6	Sertralin	1A	B	(15)

4. CITOKROMI

4.1. CYP2D6

CYP2D6 je vključen tako v presnovo mnogih SSRI in SNRI kot tudi TCA. Nekateri antidepresivi, kot so paroksetin, fluoksamin, vortiooksetin in TCA, se s CYP2D6 deaktivirajo, medtem ko npr. venlafaksin za svojo aktivacijo potrebuje pretvorbo s CYP2D6 (2,4).

Trenutno je znanih 170 različnih alelov CYP2D6. Alela *1 in *2 sta funkcionalna alela, medtem ko aleli *9, *10, *41 kodirajo encim z znižano, aleli *3, *4, *5, *6 pa encim z odsotno funkcijo. Nekateri posamezniki imajo prisotne delecije celotnega gena (alel *5) ali pa duplikacije in multiplikacije alelov (*alel×N). Pri slednjih je večje število kopij funkcionalnih alelov povezano z večjo aktivnostjo encima CYP2D6. Delež prisotnih genetskih polimorfizmov v CYP2D6 se zelo razlikuje med populacijami. V Evropi je v povprečju več oseb z zelo nizko ali odsotno aktivnostjo CYP2D6 kot v Afriki in Aziji. V Evropi je klinično najbolj relevanten alel *4, saj je njegova frekvenca kar 18 % (7,8).

Glede na prisotne alele CYP2D6 bolnikom pripišemo metabolni fenotip: hitri presnavljalec (UM), normalni presnavljalec (NM), srednje hitri presnavljalec (IM) in počasni presnavljalec (PM). Na osnovi hitrosti metabolizma prilagodimo predpisovanje antidepresivov. Smernice odmerjanja glede na genotip CYP2D6 koorcija CPIC zajemajo zdravilne učinkovine: paroksetin, fluvoxamin, vortiooksetin in venlafaksin ter TCA (15,16). Smernice za prilagajanje predpisovanja za omenjene zdravilne učinkovine podajamo v preglednici 2.

Preglednica 2. Opredelitev fenotipov CYP2D6 in klinične smernice za predpisovanje SSRI, SNRI in TCA glede na fenotip (15,16). CYP – citokrom P450; SNRI – zaviralci privzema serotonina in noradrenalina; SSRI – zaviralci privzema serotonina; TCA – triciklični antidepresivi; TDM – terapevtsko spremljanje koncentracije zdravilne učinkovine.

Metabolni fenotip	Genotip CYP2D6	Klinične smernice		
		SSRI (paroksetin, vortiooksetin)	SNRI (venlafaksin)	TCA (amitriptilin in nortriptilin)
Hitri presnavljalci (UM)	Več kot dve kopiji funkcionalnega alela	Izberi alternativno zdravilo	Ni priporočil (nizka moč dokazov)	Uporabi alternativno zdravilo
Normalni presnavljalci (NM)	Dva funkcionalna alela ali en alel z zmanjšano funkcijo	Standardni odmerek zdravila	Standardni odmerek zdravila	Standardni odmerek zdravila

Metabolni fenotip	Genotip CYP2D6	Klinične smernice		
		SSRI (paroksetin, vortiooksetin)	SNRI (venlafaksin)	TCA (amitriptilin in nortriptilin)
Srednje hitri presnavljalci (IM)	En alel z zmanjšano in en alel z odsotno funkcijo ali en alel z odsotno funkcijo	Opcijsko znižanje začetnega odmerka	Ni priporočil (nizka moč dokazov)	Znižaj odmere za 25 % in izvajaj TDM
Počasni presnavljalci (PM)	Dva alela z odsotno funkcijo	Znižamo začetni in vzdrževalni odmerki za 50 %	Izberi alternativno zdravilo, ki se ne presnavlja v tolikšni meri s CYP2D6	Uporabi alternativno zdravilo. Če to ni možno, znižaj odmere TCA za 50 % in TDM

4.2. CYP2C19

Podobno kot CYP2D6, tudi CYP2C19 presnavlja SSRI in SNRI do neaktivnih metabolitov. Pri presnovi TCA pa ima nekoliko drugačno vlogo, saj demetilira terciarne do sekundarnih aminov, ki pa so oboji aktivne učinkovine. Tako visoka encimska aktivnost CYP2C19 vodi v manjšo učinkovitost SSRI, medtem ko nizka aktivnost poveča tveganje za neželene učinke. Zelo visoka ali zelo nizka aktivnost CYP2C19 lahko vpliva na učinkovitost in varnost terapije s terciarnimi amini TCA, zato se v takih primerih svetuje uporaba sekundarnih aminov TCA (2,17).

V genu za CYP2C19 je do danes znanih več kot 35 različnih alelov (17). Alel *1 je funkcionalni alel divjega tipa, obstajajo pa aleli, ki kodirajo različice encima z znižano (*9) ali odsotno aktivnostjo (*2, *3). Nekateri aleli kodirajo encim z zvišano aktivnostjo (*17). Alela *2 in *17 sta relativno pogosta v vseh populacijah (okrog 20 %), alel *2 je dvakrat bolj pogost v Aziji (33%), kot v Evropi (15%) (7).

Prisotni aleli CYP2C19 pri posamezniku narekujejo metabolni fenotip: UM (npr. genotip *17/*17), NM (genotip *1/*1), IM (npr. genotipa *1/*2 ali *1/*3) in PM (npr. genotipa *2/*2 ali *3/*3). Na osnovi le-tega prilagodimo predpisovanje antidepresivov. Smernice CPIC za predpisovanje antidepresivov na osnovi genotipa CYP2C19 obravnavajo tri SSRI – sertralin, citalopram in escitalopram – ter teričarne amine TCA – amitriptilin, klomipramin, doksepin, imipramin in trimipramin (preglednica 3) (15,16).

Preglednica 3. Opredelitev fenotipov *CYP2C19* in klinične smernice za predpisovanje SSRI, SNRI in TCA glede na fenotip (15,16). CYP – citokrom P450; SSRI – zaviralci privzema serotonina; TCA – triciklični antidepresivi; TDM – terapevtsko spremljanje koncentracije zdravilne učinkovine.

Metabolni fenotip	Genotip <i>CYP2C19</i>	Klinične smernice	Klinične smernice
		SSRI	TCA
Zelo hitri in hitri presnavljalci (UM)	Vsaj en alel s povečano funkcijo	Sertralin: standardni odmerek, (Es)citalopram: alternativno zdravilo ali višji odmerek	Uporabi sekundarne amine (nortriptilin, dezipramin) ali andtidepreseve, ki se ne presnavljajo s <i>CYP2C19</i>
Normalni presnavljalci (NM)	Dva alela divjega tipa	Standardni odmerek zdravila	Standardni odmerek zdravila
Srednje hitri presnavljalci (IM)	Heterozigoti za alele z odsotno ali znižano aktivnostjo	Standardni začetni odmerek, ki ga počasneje zvišujemo, izbirno nižji vzdrževalni odmerek	Standardni odmerek zdravila
Počasni presnavljalci (PM)	Dva alela z odsotno funkcijo	Uporaba zdravilne učinkovine, ki se ne presnavlja s <i>CYP2C19</i> ali 50 % nižja začetna in vzdrževalni odmerek	Uporabi sekundarne amine (nortriptilin, dezipramin) ali za 50 % zmanjšaj odmerek terciarnih aminov

4.3. CYP2B6

Encim *CYP2B6* presnavlja SSRI in SNRI do neaktivnih metabolitov, a v manjši meri kot *CYP2D6* in *CYP2C19*. Visoka encimska aktivnost *CYP2B6* tako vodi v manjšo učinkovitost, nizka pa v več neželenih učinkov sertralina (2,15).

Znanih je več kot 45 različnih alelov *CYP2B6*. Alel *1 je funkcionalni alel divjega tipa, obstajajo pa aleli z znižano (*6, *9) ali odsotno funkcijo (*18) ter aleli z zvišano encimsko aktivnostjo (*4). Frekvence omenjenih alelov so populacijsko zelo heterogene. Najbolj pogost je *6 (frekvenca variantnega alela 20–40 %), ki je v Evropi prisoten pri četrtini prebivalcev. Alela *4 in *9 sta v Evropi prisotna v 4 % in 1,5 %. Alel *18, ki kodira popolnoma neaktiven encim, pa je praktično odsoten v Evropi in Aziji, a relativno pogost v Afriki (frekvenca variantnega alela je 6 %) (7).

Glede na genotip *CYP2B6* lahko posameznike razvrstimo v pet fenotipskih skupin: zelo hitri (*4/*4), hitri (*1/*4), normalni (*1/*1), srednje hitri (*1/*6, *1/*18, *4/*6, *4/*18) in počasni presnavljalci (*6/*6, *18/*18, *6/*18). Genotipizacija *CYP2B6* se uporablja le za optimizacijo terapije s setralinom, saj zanj obstajajo najbolj zanesljive povezave. Pri zelo hitrih, hitrih in počasnih presnavljalcih začnemo s standardnim odmerkom sertralina, pri srednje hitrih pa lahko opcijsko znižamo vzdrževalni odmerek. Pri počasnih presnavljalcih moramo začetni in vzdrževalni odmerek znižati za 25 % ali

pa uporabiti drug antidepresiv (15,16). Genotip *CYP2B6* se za določanje primerne odmerka sertralina uporablja v kombinaciji z genotipom *CYP2C19* (15).

4.4. CYP2C9

Encim CYP2C9 na splošno nima večjega pomena za metabolizem psihiatričnih zdravil, izjema so nekateri TCA (doksepin, trimipramin) ter SSRI (fluoksetin). V teh primerih imajo lahko aleli *CYP2C9*, ki kodirajo nefunkcionalen encim, pomembno vlogo, vendar samo v primeru, da je posameznik hkrati tudi počasni presnavljalec za *CYP2D6*. V tem primeru večji del deaktivacije zdravilne učinkovine katalizira CYP2C9 in če je tudi njegova aktivnost odsotna ima bolnik večje tveganje za neželene učinke zdravila (2).

4.5. KATEHOLAMIN O-METILTRANSFERAZA

Katehol O-metiltransferaza (COMT) je encim, ki je zadolžen za metilacijo kateholov, vključno z nevrottransmiterji, kot so noradrenalin in kateholestrojeni. V genu COMT so odkrili več polimorfizmov, pri čemer je najbolj obsežno proučevan polimorfizem rs4680. Posamezniki z genotipom rs4680 GG imajo običajno najvišjo aktivnost, sledijo heterozigoti GA z vmesno aktivnostjo, medtem ko imajo variantni homozigoti (AA) najnižjo aktivnost. Polimorfizem rs4680 je bolj pogost pri posameznikih z različnimi psihiatričnimi motnjami, vključno z depresijo, anksioznostjo in shizofrenijo (18). Rezultati študij, ki proučujejo vpliv genotipa GG na odziv na terapijo z antidepresivi so zaenkrat nejasni, saj so nekatere študije pokazale, da imajo bolniki s hudo obliko depresije s hitro delujočim encimom, torej genotipom GG, večje tveganje za slabši odziv predvsem v zgodnjih tednih zdravljenja z antidepresivi (predvsem s fluoksetinom in paroksetinom) (19,20), medtem ko novejša metaanaliza ni potrdila signifikantnih povezav med tem polimorfizmom in učinkovitostjo zdravljenja z antidepresivi (21).

5. PRENAŠALCI NEVROTRANSMITERJEV

5.1. SLC6A4

Prenašalec serotonina (SERT) ima ključno vlogo pri uravnavanju prenosa serotonina v sinaptični špranji v centralnem živčnem sistemu. Odgovoren je namreč za ponovni privzem serotonina iz sinaptične špranje v pre-sinaptični nevron in s tem uravnava količino serotonina, ki je na voljo za vezavo na serotoninske receptorje. Zaviranje SERT povzročajo antidepresivi iz več razredov, vključno s SSRI, SNRI in TCA. Prenašalec SERT zapisuje gen *SLC6A4*, v katerem je bilo opisanih več genetskih različic, ki so potencialno relevantne kot farmakogenetski označevalci. Najbolj

proučevani sta promotorski varianti rs4795541/5-HTTLPR in rs25531A>G, ki opredeljujeta alele LA, LG in S. Alel S je povezan z nižjo učinkovitostjo prepisovanja gena in zmanjšanim izražanjem prenašalca SERT v primerjavi z alelom L, ter posledično z nižjo učinkovitost ponovnega privzema serotonina. Nosilci alela LA naj bi imeli ohranjeno pričakovano aktivnost privzema serotonina, značilno za alel L, medtem ko imajo nosilci alela LG zmanjšano aktivnost, podobno kot posamezniki z alelom S. Raziskave so pokazale, da imajo posamezniki z genotipom S/S slabši odziv na zdravljenje s SSRI in pogosteje doživljajo neželene učinke v primerjavi s posamezniki z genotipom L/L ali L/S (15,22). Genotip S/S so nedavno povezali z neučinkovitim zdravljenjem s fluoksetinom in sertralinom, kar bi lahko prispevalo k poslabšanju depresije in paničnih napadov (23). Več študij je opazilo povezavo tega polimorfizma z večjim tveganjem za neželene učinke (es)citaloprama, paroksetina in drugih SSRI, SNRI in TCA (24,25). Potrebno pa je poudariti, da je bilo izvedenih kar nekaj študij, ki omenjenih povezav niso potrdile (26). Tako je trenutno nejasno, kako povezave s polimorfizmi v SLC6A4 prenesti v klinično prakso.

5.2. SLC6A4

Prenašalec noradrenalina (NET) je transmembranski protein, ki ga kodira gen *SLC6A2*. Njegova glavna funkcija je ponovni privzem noradrenalina iz sinaptične špranje nazaj v presinaptični nevron, s čimer uravnava trajanje in jakost noradrenergične signalizacije. Predstavlja tarčo številnih zdravilnih učinkovin, kot so SNRI in TCA. V človeškem genu *SLC6A2* je bilo opisanih več genetskih različic, ki bi lahko vplivale na učinkovitost zdravljenja ali neželene učinke antidepressivov. Do danes se je izkazala kot signifikantna predvsem povezava med polimorfizmom rs2242446C>T in učinkovitostjo zdravljenja z venlafaksinom pri bolnikih s hudo obliko depresije (4,27). Zaradi pomanjkanja študij, ki bi to potrjevale, se določanja tega polimorfizma ne uporablja v klinični praksi.

5.3. ABCB1

P-glikoprotein (P-gp) je membranski prenašalec za izmet učinkovin iz družine prenašalcev ABC. Preprečuje prehod skozi krvno-možgansko pregrado in s tem ohranja nizke koncentracije svojih substratov v možganih. Številne predklinične študije na mišjih modelih z izbitim genom za P-gp so pokazale, da so mnogi antidepressivi (npr. escitalopram, citalopram, fluvoxamin, nortriptilin, venlafaksin, paroksetin, amitriptilin, trimipramin, doksepin, levomilnacipran in vilazodon) substrati za P-gp, kar pomeni, da je njihov prehod skozi krvno-možgansko pregrado lahko omejen zaradi delovanja tega transportnega sistema (4,28). Zapis za P-gp se nahaja na genu *ABCB1*. Najpogosteje so v literaturi omenjeni polimorfizmi rs1045642C>T, rs1128503C>T, in rs2032582G>T, a metaanalize podajajo omejene

dokaze o povezavi med njimi in izidi zdravljenja z antidepresivi (29). Za razliko od *CYP2D6* in *CYP2C19* tako gen *ABCB1* ni vključen kot farmakogenomski označevalec v smernice za spreminjanje odmerkov antidepresivov (15).

6. SEROTONINSKI RECEPTORJI

6.1. *HTR1A*

Serotoninski receptor 5-HT_{1A} se nahaja na pre- in post-sinaptičnih nevronih. V jedru rafe se nahaja kot avtoreceptor (pre-sinaptični). Aktivacija teh receptorjev zavira sproščanje serotonina in predstavlja povratno zanko pri regulaciji nivoja serotonina v sinaptični špranji. Zapis za receptor 5-HT_{1A} se nahaja v genu *HTR1A*. Najbolj proučevani polimorfizem posameznega nukleotida v tem genu je rs6295C>G, ki se nahaja v 3'-neprevedeni regiji gena (3'-UTR). Posamezniki z alelom G imajo nižje izražanje receptorja v primerjavi s posamezniki, ki nosijo alel C. Več študij je proučevalo povezavo tega polimorfizma z učinkovitostjo in neželenimi učinki antidepresivov, med njimi paroksetina, sertralina, fluoksetina, citaloprama in drugih SSRI, a povezave pogosto niso uspeli potrditi ali pa so si rezultati med študijami nasprotujoči (4,30).

6.2. *HTR2A*

Gen *HTR2A* zapisuje post-sinaptični serotoninski receptor 2A (5-HT_{2A}), ki sodeluje v post-sinaptičnem serotoninskem signaliziranju. V povezavi z zdravljenjem z antidepresivi sta najpogostejše proučevana polimorfizma gena *HTR2A* rs6311A>G in rs6313C>T, ki se nahajata v promotorski regiji gena in sta v vezavnem neravnovesju. Druga dva pomembna polimorfizma v *HTR2A* sta rs7997012G>A in rs3803189T>G. Vsi štirje polimorfizmi so bili obsežno proučevani v povezavi z zdravljenjem z antidepresivi, konkretno z (es)citalopramom, fluoksetinom, fluvoksaminom, venlafaksinom, duloksetinom, sertralinom, paroksetinom in milnacipranom (15). Čeprav obstajajo statistične povezave in molekularno biološke osnove vpliva teh polimorfizmov na farmakodinamske lastnosti antidepresivov trenutno ni jasno, kako bi te povezave prenesli v klinično prakso. Metaanaliza je sicer pokazala statistično značilno boljši odziv na nekatere skupine antidepresivov, izboljšano remisijo in manj neželenih učinkov pri posameznikih, ki so imeli prisotna polimorfizma rs6311 in rs7997012 (31). Zadnje študije pa kažejo na hitrejši nastop želenega učinka ob prisotnih polimorfizmih rs7997012 in rs3803189 pri zdravljenju s SSRI (32).

7. DOPAMINSKI RECEPTORJI

Dopaminske receptorje v centralnem živčnem sistemu lahko na podlagi strukturnih in funkcionalnih podobnosti razdelimo v dve večji družini: receptorje tipa D1 (D1 in D5) ter receptorje tipa D2 (D2, D3 in D4). Receptorji D2 in D3, ki jih kodirata gena *DRD2* in *DRD3*, so med najintenzivneje proučevanimi pri depresivnih motnjah. Nekateri polimorfizmi v *DRD2* (rs1076562, rs2440390 in rs2734833) naj bi bili povezani s časom do pojava kliničnega odziva na SSRI. Nekateri polimorfizmi v *DRD3* pa so bili omenjeni kot dejavniki pri odzivu na duloksetin pri bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo in na paroksetin pri bolnikih z veliko depresivno motnjo (33). Še vedno nekatere raziskave statistično značilnih povezav med polimorfizmi v *DRD2* in *DRD3* ter zdravljenjem z antidepresivi niso potrdile, tako da za klinično uporabo teh polimorfizmov ni dovolj dokazov (34).

8. SKLEP

Poleg onkoloških zdravil so psihiatrična zdravila ena najbolj raziskanih na področju farmakogenetike, zato se v nekaterih državah farmakogenetika že intenzivno uporablja za povečanje učinkovitosti in varnosti zdravil v psihiatriji. Pri odmerjanju antidepresivov je uporaba farmakogenetike možna in nujna, saj z relativno visoko verjetnostjo lahko predvidimo, na katera zdravila bo posamezni bolnik neodziven, s čimer skrajšamo čas do ustrezne terapije in posledično zmanjšamo tveganje za samomor. Po drugi strani pa lahko napovemo tudi nekatere neželene učinke, kar zdravnikom pomaga pri odločitvi za zdravilo, ki bo zagotavljalo neprekinjeno terapijo in večjo complianco.

Trenutno v Sloveniji ne uporabljamo farmakogenetskega pristopa pri optimizaciji terapije z antidepresivi, razen v izjemnih primerih, ko zelo dolgo časa ne najdemo ustrezne terapije za bolnika. Glavna ovira pri uporabi farmakogenetike v psihiatriji je, da trenutno v Sloveniji zavarovalnica ne krije tovrstnih preiskav; prav tako je problem premajhna osveščenost zdravnikov in do določene mere tudi pacientov.

9. LITERATURA

1. Horstmann S, Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther.* 2009 Oct;124(1):57–73.
2. Russ B, Altman, Flockhart D, Goldstein DB. *Principles of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* Cambridge University Press & Assessment. 2012
3. Kaddurah-Daouk R, Bogdanov MB, Wikoff WR, Zhu H, Boyle SH, Churchill E, et al. Pharmacometabolomic mapping of early biochemical changes induced by sertraline and placebo. *Transl Psychiatry.* 2013 Jan;3(1):e223–e223.
4. Radosavljevic M, Svob Strac D, Jancic J, Samardzic J. The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. *Genes (Basel).* 2023 May 16;14(5):1095.
5. CPIC [Internet]. 2025 [citirano: 2025 Jul 4]. Dostopano na: <https://cpicpgx.org/>
6. Pharmacogenetics | KNMP [Internet]. [citirano: 2025 Jul 21]. Dostopano na: <https://www.knmp.nl/dossiers/farmacogenetica>
7. PharmGKB [Internet]. [citirano: 2024 Mar 25]. PharmGKB. Dostopano na: <https://www.pharmgkb.org/>
8. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Sep;110(3):563–72.
9. Papastergiou J, Quilty LC, Li W, Thiruchselvam T, Jain E, Gove P, et al. Pharmacogenomics guided versus standard antidepressant treatment in a community pharmacy setting: A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci.* 2021 Jul;14(4):1359–68.
10. Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR, et al. Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Jul 12;328(2):151–61.
11. Frye MA, Nemeroff CB. Pharmacogenomic testing for antidepressant treatment selection: lessons learned and roadmap forward. *Neuropsychopharmacol.* 2024 Jan;49(1):282–4.
12. Bousman CA, Dunlop BW. Genotype, phenotype, and medication recommendation agreement among commercial pharmacogenetic-based decision support tools. *Pharmacogenomics J.* 2018 Sep;18(5):613–22.
13. Home - NIH Genetic Testing Registry (GTR) - NCBI [Internet]. [citirano: 2025 Jul 21]. Dostopano na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>
14. de Leon J, Susce MT, Murray-Carmichael E. The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. *Mol Diagn Ther.* 2006;10(3):135–51.
15. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, Sangkuhl K, Hicks JK, Strawn JR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for

- CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2023 Jul;114(1):51–68.
16. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jul;102(1):37–44.
 17. Shubbar Q, Alchakee A, Issa KW, Adi AJ, Shorbagi AI, Saber-Ayad M. From genes to drugs: CYP2C19 and pharmacogenetics in clinical practice. *Front Pharmacol.* 2024;15:1326776.
 18. Srivastava K, Ochuba O, Sandhu JK, Alkayyali T, Ruo SW, Waqar A, et al. Effect of Catechol-O-Methyltransferase Genotype Polymorphism on Neurological and Psychiatric Disorders: Progressing Towards Personalized Medicine. *Cureus.* 2021 Sep;13(9):e18311.
 19. Baune BT, Hohoff C, Berger K, Neumann A, Mortensen S, Roehrs T, et al. Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Mar;33(4):924–32.
 20. Benedetti F, Dallaspezia S, Colombo C, Lorenzi C, Pirovano A, Smeraldi E. Effect of catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism on antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Eur Psychiatry.* 2010 Dec;25(8):476–8.
 21. Tang Z, Zhang S, Guo D, Wang H. Association between COMT gene Val108/158Met and antidepressive treatment response: A meta-analysis. *Gene.* 2020 Apr 15;734:144333.
 22. Iurescia S, Seripa D, Rinaldi M. Role of the 5-HTTLPR and SNP Promoter Polymorphisms on Serotonin Transporter Gene Expression: a Closer Look at Genetic Architecture and In Vitro Functional Studies of Common and Uncommon Allelic Variants. *Mol Neurobiol.* 2016 Oct;53(8):5510–26.
 23. Zou Z, Huang Y, Wang J, Min W, Zhou B. The association between serotonin-related gene polymorphisms and susceptibility and early sertraline response in patients with panic disorder. *BMC Psychiatry.* 2020 Jul 28;20(1):388.
 24. Huezo-Diaz P, Uher R, Smith R, Rietschel M, Henigsberg N, Marusic A, et al. Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry.* 2009 Jul;195(1):30–8.
 25. Maron E, Tammiste A, Kallassalu K, Eller T, Vasar V, Nutt DJ, et al. Serotonin transporter promoter region polymorphisms do not influence treatment response to escitalopram in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009 Jun;19(6):451–6.
 26. Zhu J, Klein-Fedyshin M, Stevenson JM. Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Tolerability: Review of Pharmacogenetic Evidence. *Pharmacotherapy.* 2017 Sep;37(9):1089–104.
 27. Marshe VS, Maciukiewicz M, Rej S, Tiwari AK, Sibille E, Blumberger DM, et al. Norepinephrine Transporter Gene Variants and Remission From Depression With

- Venlafaxine Treatment in Older Adults. *Am J Psychiatry*. 2017 May 1;174(5):468–75.
28. Brückl TM, Uhr M. ABCB1 genotyping in the treatment of depression. *Pharmacogenomics*. 2016 Dec;17(18):2039–69.
 29. Breitenstein B, Brückl TM, Ising M, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2015 Jun;168B(4):274–83.
 30. Grant CW, Delaney K, Jackson LE, Bobo J, Hassett LC, Wang L, et al. Comprehensive Characterization of Antidepressant Pharmacogenetics: A Systematic Review of Studies in Major Depressive Disorder. *Clinical and Translational Science*. 2025;18(6):e70255.
 31. Lin JY, Jiang MY, Kan ZM, Chu Y. Influence of 5-HT_{2A} genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014 Oct;168:430–8.
 32. Sun Y, Tao S, Tian S, Shao J, Mo Z, Wang X, et al. Serotonin 2A receptor polymorphism rs3803189 mediated by dynamics of default mode network: a potential biomarker for antidepressant early response. *Journal of Affective Disorders*. 2021 Mar 15;283:130–8.
 33. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. DRD3, but not BDNF, genotype affects treatment response to paroxetine in major depressive disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Oct;32(5):724–6.
 34. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lilli R, Lorenzi C, Smeraldi E. Dopamine receptor D2 and D3 gene variants are not associated with the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Research*. 2003 Jun 15;118(3):241–7.

VARNOSTNI VIDIKI DOLGOROČNEGA JEMANJA ANTIDEPRESIVOV

prof. dr. Lucija Peterlin Mašič, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Povzetek

Številni bolniki jemljejo antidepresive, zlasti selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI) ter serotonina in noradrenalina (SNRI), več let ali celo dosmrtno. Kljub učinkovitosti pri zmanjševanju simptomov depresije se ob dolgotrajni uporabi vse bolj prepozna spekter neželenih učinkov, ki lahko pomembno vplivajo na bolnikovo kakovost življenja in motivacijo za nadaljnje zdravljenje. Najpogosteje opisani dolgotrajni neželeni učinki vključujejo: **spolne motnje**, kot so zmanjšana spolna želja, motnje vzburjenja, nezmožnost doživljanja orgazma in trajna spolna disfunkcija, ki lahko traja tudi po prekinitvi zdravljenja; **čustvena otopelost**, ki se kaže kot zmanjšana intenzivnost ali odsotnost čustvenega odzivanja in vpliva na vsakodnevno funkcioniranje; **odtegnitveni simptomi**, ki se lahko pojavijo ob prekinitvi zdravljenja, pogosto so podcenjeni in pri nekaterih bolnikih lahko trajajo več mesecev in **razvoj tolerance in refraktornosti**, kar lahko vodi v zmanjšanje učinkovitosti zdravila s časom in povečano tveganje za ponovitve bolezni. Novejše regulativne smernice (EMA, Revizija 3, 2025; FDA 2018) izpostavljajo nujnost sistematične in poglobljene ocene dolgoročne varnosti antidepresivov, vključno z ustreznim spremljanjem ranljivih skupin bolnikov. Za učinkovitejše obvladovanje neželenih učinkov je potrebno multidisciplinarno sodelovanje, individualiziran pristop k odmerjanju, ustrezno informiranje bolnikov ter razvoj standardiziranih protokolov za varno in postopno zmanjševanje odmerkov antidepresivov po prekinitvi zdravljenja.

Vsebina

1. UVOD
2. PRIPOROČILA SMERNIC FDA IN EMA ZA ZAGOTAVLJANJE VARNOSTI PRI DOLGOTRAJNI UPORABI ANTIDEPRESIVOV
3. MOŽNI NEŽELENI UČINKI PRI DOLGOTRAJNI UPORABI ANTIDEPRESIVOV
 - 3.1. Spolne motnje ob terapiji z antidepresivi
 - 3.2. Trajna spolna disfunkcija po prenehanju zdravljenja z zaviralci ponovnega privzema serotonina
 - 3.3. Čustvena otopelost
 - 3.4. Odtegnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja z antidepresivi
 - 3.5. Opozicijski model tolerance
 - 3.6. Tveganja za srčno-žilne bolezni
 - 3.7. Vpliv na telesno maso
4. SOČASNA UPORABA ANTIDEPRESIVOV IN DRUGIH PSIHOTROPNIH SNOVI
5. SKLEP
6. LITERATURA

1. UVOD

Uporaba antidepresivov se globalno povečuje, tako v obsegu kot tudi v trajanju zdravljenja (1, 2). Študije iz Združenih držav Amerike (ZDA), Švice in Velike Britanije kažejo, da skoraj polovica bolnikov jemlje antidepresive več kot dve leti, mnogi več kot deset let (3). Dolgotrajna uporaba antidepresivov je v zadnjih letih deležna kritik, saj lahko sčasoma poveča tveganje za neželene učinke. Dolgotrajni uporabniki imajo v polovici primerov predpisovane selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI). Med njimi jih ima skoraj polovica zdravila predpisana že pet let ali več. V prispevku bom predstavila tveganja in neželene učinke, ki se lahko pojavijo zaradi dolgotrajnega jemanja antidepresivov, kar mnogi opredeljujejo več kot dve leti. Prispevek ni namenjen opredeljevanju učinkovitosti dolgotrajne terapije in o koristih in tveganjih le-te.

2. PRIPOROČILA SMERNIC FDA IN EMA ZA ZAGOTAVLJANJE VARNOSTI PRI DOLGOTRAJNI UPORABI ANTIDEPRESIVOV

Regulativne zahteve za razvoj antidepresivov se pri Ameriškem vladnem uradu za zdravila in prehrano (FDA) in Evropski agenciji za zdravila (EMA) deloma prekrivajo, vendar niso popolnoma usklajene. FDA v smernicah iz leta 2018 priporoča **randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije (6-8 tednov), vzdrževalne študije** morajo trajati **vsaj 6 mesecev** za oceno preprečevanja ponovitev. FDA tudi izpostavlja pomen **podatkov o dolgoročni varnosti zlasti za zdravila, namenjena kronični uporabi** (4). V nedavni sistematični analizi so raziskovalci primerjali trajanje s placebom nadzorovanih randomiziranih kliničnih študij desetih najpogostejše predpisanih antidepresivov z dejanskim trajanjem uporabe v klinični praksi v ZDA. Vključenih je bilo 52 kliničnih študij s skupno več kot 10.000 udeleženci, izvedenih med letoma 1978 in 2023. Analiza je pokazala izrazito neskladje med dolžino kliničnih študij in realnim trajanjem zdravljenja. Mediana trajanja uporabe antidepresivov v ZDA znaša približno pet let (260 tednov), medtem ko je bila mediana trajanja kliničnih študij le osem tednov. Kar 88,5 % študij je trajalo največ 12 tednov, zgolj 6 študij je bilo daljših, pri čemer nobena ni presegla enega leta. Kljub dolgotrajni uporabi antidepresivov v praksi, velika večina študij ni spremljala odtegnitvenih simptomov in ni vsebovala protokolov za postopno ukinitvev zdravljenja. Le ena študija je poročala o depresiji ali anksioznosti po koncu zdravljenja. To kaže na vrzel med kliničnimi dokazi, na katerih temeljijo regulatorne odločitve in dejansko dolgotrajno uporabo antidepresivov v praksi (5).

V novi Reviziji 3 smernice EMA z naslovom »*Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression*« iz septembra 2025, EMA posebej izpostavlja pomen varnosti pri dolgotrajni uporabi antidepresivov, saj so ta zdravila

pogosto namenjena kronični uporabi. Priporoča, da klinične študije vključujejo dolgoročno spremljanje bolnikov, ki traja vsaj šest mesecev, po možnosti pa tudi dvanajst mesecev ali več z namenom zaznavanja neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo šele ob daljši uporabi, kot so povečanje telesne mase, spolne disfunkcije, čustvena otopelost, kognitivne motnje, refraktornost zdravljenja ter odtegnitveni simptomi po prekinitvi terapije. Poleg tega se opozarja na potrebo po spremljanju samomorilnih misli in vedenja, zlasti pri določenih ogroženih skupinah bolnikov. Smernica priporoča vključevanje posebnih populacij, kot so starejši bolniki, mladostniki, bolniki z več sočasnimi boleznimi ter, kjer je mogoče, tudi nosečnice. V teh primerih je treba varnostna tveganja ovrednotiti posebej. Pomemben del ocene dolgoročne varnosti predstavlja tudi spremljanje neželenih učinkov po odobritvi zdravila. S tem je EMA ključno izpostavila pomen varnosti pri dolgotrajni uporabi antidepresivov (6).

3. MOŽNI NEŽELENI UČINKI PRI DOLGOTRAJNI UPORABI ANTIDEPRESIVOV

Kljub klinični učinkovitosti antidepresivov pri številnih bolnikih dolgoročno uporabo pogosto spremljajo tudi pomembni neželeni učinki. V spletni raziskavi s 180 dolgotrajnimi uporabniki antidepresivov iz Nove Zelandije je 64,5 % udeležencev poročalo o čustveni otopelosti, 71,8 % o spolnih motnjah, 73,5 % pa o odtegnitvenih simptomih po prekinitvi zdravljenja. Čeprav je skoraj 90 % poročalo o izboljšanju depresije, si je veliko bolnikov želelo več informacij o dolgoročnih tveganjih in več podpore pri opuščanju zdravljenja (7).

3.1. Spolne motnje ob terapiji z antidepresivi

Zdravljenje z antidepresivi, zlasti s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), je pogosto povezano s pojavom spolnih motenj, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov, zmanjšujejo njihovo sodelovanje pri zdravljenju ter lahko vodijo k opustitvi zdravljenja. Približno 20 % bolnikov prekine zdravljenje z antidepresivi zaradi nezmožnosti doživeti orgazem in izgube spolnega zanimanja (8). Avtorica Maja Tršinar, mag. farm., spec. klin. farm. je v prispevku v *Farmacevtskem vestniku* na kliničnem primeru podrobno predstavila reševanje težav in ukrepanje v zvezi s spolno motnjo, najverjetneje povzročeno s SSRI. Tako je za uspešnost zdravljenja depresije potrebno oceniti tudi spolno funkcijo pacienta, saj se lahko z določenimi pristopi in optimizacijo terapije, ki jih je predstavila v prispevku, izboljša neželene učinke SSRI (9).

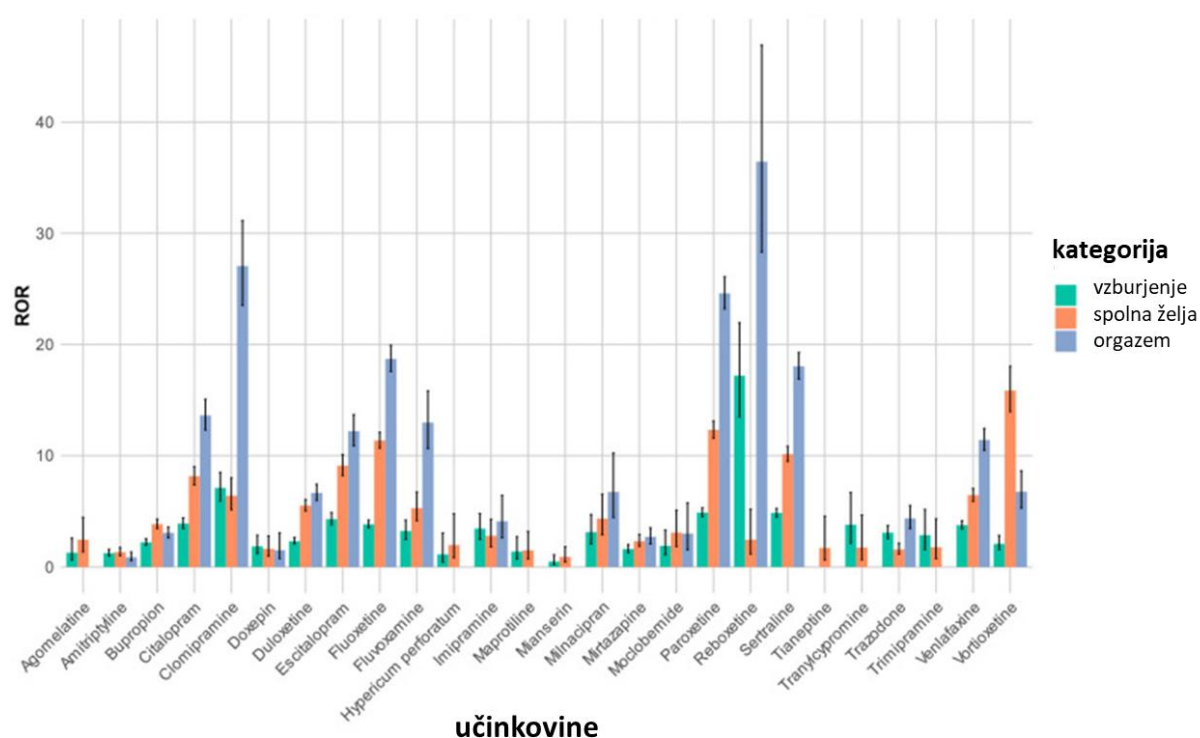
Spolne motnje se lahko pojavijo pri vseh farmakoloških skupinah, vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI: citalopram,

escitalopram, sertralin, paroksetin in fluoksetin), serotoninina in noradrenalina (SNRI: venlafaksin) ter tricikličnimi antidepresivi (TCA: amitriptilin). Največ dokazov o pojavu teh motenj obstaja prav pri zdravljenju z zdravili iz skupine SSRI. Spolna disfunkcija se v okviru zdravljenja s SSRI pojavi pri približno polovici bolnikov, tako pri ženskah kot pri moških. Antidepresivi lahko vplivajo na spolno funkcijo na različne načine in lahko prizadenejo eno ali več spolnih funkcij, pri čemer je zakasnen izliv najpogostejše poročan neželeni učinek. Lahko pride tudi do zakasnenega ali odsotnega orgazma, pomanjkanja spolne želje in/ali vznburjenja, zmanjšanega občutka ob dotiku ali popolne izgube občutka med spolnim odnosom. Kljub številnim študijam na to temo pa ni mogoče zanesljivo določiti, katere spolne funkcije so z antidepresivi najbolj prizadete. To je lahko posledica metodoloških pomanjkljivosti raziskav in načinov merjenja, pa tudi dejstva, da se pogostost in/ali resnost spolne disfunkcije med posameznimi antidepresivi močno razlikujeta, verjetno zaradi njihovih razlik v profilu delovanja na različne receptorje in afiniteti do receptorjev (8, 10, 11).

Razlike med posameznimi zdravili znotraj skupine SSRI obstajajo, a primerjalnih raziskav je malo. Mehanizem nastanka teh motenj še ni povsem pojasnjen, domneva pa se, da nanje vplivajo poleg okrepljenega prenosa serotoninina ter posrednega zaviralnega učinka na izločanje dopamina v CZS tudi odmereki zdravila in genetski dejavniki. Zlasti povečana koncentracija serotoninina v sinaptičnih špranjah zaradi zaviranja SERT in posledično vezava na 5-HT_{2A} in 5-HT_{2C} postsinaptične receptorje ter posreden vpliv na zmanjšano sproščane dopamina v možganskem centru za nagrajevanje (nagrada, spolna motivacija) in hipotalamusu (spolna želja in hormonska regulacija) lahko zaviralno deluje na spolno željo, vznburjenje in orgazem/ejakulacijo. SSRI lahko zvišajo tudi prolaktin preko serotonininskega sistema na hipotalamus, kar dodatno zavira spolno željo in spolno funkcijo. Povečana serotonininska aktivnost v hrbtenjači lahko **upočasni ali blokira te reflekse**, kar vodi do **zakasnjene ali odsotne ejakulacije/orgazma** (10, 11). Dopamin ima nasprotno vlogo, saj spodbuja spolno funkcijo. Kljub temu lahko posamezen živčni prenašalec deluje različno na posamezne faze spolnega odziva preko različnih živčnih poti in mehanizmov. Pri tem ne moremo pozabiti, da ima lahko tudi nezdravljena depresija negativen vpliv na spolno funkcijo, zato celostna obravnava bolnika lahko hkrati izboljša tako depresivne simptome kot spolno zadovoljstvo (9-11).

Avtorji so s pomočjo analize primerov in ne-primerov iz baze VigiBase ugotovili, da imajo nekateri antidepresivi, predvsem: agomelatin (agonist melatoninskih receptorjev MT₁ in MT₂, antagonist serotonininskih receptorjev 5-HT_{2C}), bupropion (zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina - NDRI), mirtazapin (noradrenergični in specifični serotoninergični antidepresiv - NaSSA, antagonist α₂-adrenergičnih receptorjev in serotonininskih receptorjev 5-HT₂ in 5-HT₃) in amitriptilin

(TCA, zavira ponovni privzem serotonina in noradrenalina, hkrati pa deluje tudi antihistaminsko, antiholinergično in antiadrenergično) statistično nižje tveganje za spolne neželene učinke v primerjavi z zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in serotonina z noradrenalinom (SNRI) (Slika 1). Dodatno so s farmakodinamsko analizo pokazali, da je visoka afiniteta antidepresiva za serotoninski transporter (SERT) povezana s povečanim tveganjem za spolno disfunkcijo, predvsem v smislu zmanjšane spolne želje. Nasprotno pa so učinkovine, ki delujejo antagonistično na serotoninske receptorje podtipa 5-HT_{2C}, povezane z nižjim tveganjem za spolne težave (8).



Slika 1. Razmerja obetov (Reporting Odds Ratios - RORs) za kategorije vzburjenja, želje in orgazma so bila prikazana skupaj z njihovimi 95-odstotnimi intervali zaupanja (prirejeno po 8).

Glede na razmerje obetov poročanja (Reporting Odds Ratios - RORs) za kategorije vzburjenja, spolne želje in orgazma skupaj z njihovimi 95-odstotnimi intervali zaupanja so izstopale naslednje učinkovine pri vplivu na orgazem: reboksetin (selektivni zaviralec ponovnega privzema noradrenalina - NARI), klomipramin (TCA, zaviralec ponovnega privzema serotonina), paroksetin (SSRI), fluoksetin (SSRI), sertralin (SSRI), citalopram (SSRI), escitalopram (SSRI), fluvoksamin (SSRI) in venlafaksin (SNRI), pri vplivu na spolno željo: vortiosetin (serotoninski modulator in stimulator - SMS), paroksetin (SSRI), fluoksetin (SSRI), escitalopram (SSRI) in sertralin (SSRI) ter vplivu na vzburjenje: reboksetin (NRI) (Slika 1). V nasprotju z ostalimi literaturnimi poročanji in kliničnimi študijami so zaznali poročanja o motnjah spolne

funkcije tudi pri vortiooksetinu, ki spada v skupino serotoninskih modulatorjev in stimulatorjev (je zaviralec ponovnega privzema serotonina in je modulator več receptorjev za serotonin) in se **pogosto uporablja kot alternativa**, kadar bolniki doživljajo neželene učinke na spolne funkcije z drugimi antidepresivi. Na področju neželenih učinkov na spolno funkcijo predstavlja problem premalo poročanja o neželenih učinkih, še posebej to velja za ženski spol, čeprav se pojavljajo spolne disfunkcije zaradi dolgotrajne uporabe antidepresivov tako pri moških kot ženskah (8).

Ukrepi za zmanjšanje neželenih učinkov na spolne funkcije, predvsem pri SSRI so lahko v prvi stopnji po uvedbi SSRI čakanje nekaj tednov (običajno 2 do 8), da simptomi spontano izzvenijo (običajno ni najbolj učinkovito), nato se lahko poskusi s postopnim večtedenskim zmanjševanjem odmerka, če je to mogoče. Možno je tudi prekiniti jemanje antidepresiva za kratek čas. Če to ni izvedljivo ali učinkovito, se lahko doda sildenafil k obstoječi terapiji s SSRI, ali pa se zamenja antidepresiv (na primer escitalopram z vortiooksetinom). Antidepresiv z manj izrazitim vplivom na serotoninski sistem in vpliva na spolno funkcijo je tudi bupropion (9, 10, 13).

3.2. Trajna spolna disfunkcija po prenehanju zdravljenja z zaviralci ponovnega privzema serotonina

Pri nekaterih posameznikih, se po ukinitvi SSRI/SNRI lahko pojavi trajna spolna disfunkcija (*PSSD: Post-SSRI/SNRI Sexual Dysfunction*), kjer gre za trajno spremembo občutljivosti serotoninskih receptorjev, epigenetske spremembe in motenje v živčnem signaliziranju. Natančen mehanizem ni znan, prav tako ni znano zakaj v nekaterih primerih simptomi vztrajajo po prekinutvi zdravljenja. V nekaterih primerih ti simptomi vztrajajo tudi po prenehanju jemanja zdravila in gre za trajno spolno disfunkcijo, vključno z otrplostjo genitalij (zmanjšana ali popolna izguba občutljivosti na dotik v področju genitalij), zmanjšanim libidom, nezmožnostjo doživljanja orgazma. **Gre za redko stanje**, vendar klinično pomembno, ki se lahko pojavi po dolgotrajni uporabi SSRI (kot so paroksetin, sertralin in fluoksetin) in SNRI (kot sta venlafaksin in duloksetin). **Spolna disfunkcija lahko traja tedne, mesece ali celo leta po prenehanju zdravljenja**, ne glede na to ali je depresija v remisiji. Trenutno **ni potrjenega učinkovitega zdravljenja**, zato je **predhodno informiranje in redno spremljanje ključnega pomena**. V primeru simptomov je smiselno razmisliti o znižanju odmerka, menjavi zdravila ali vključitvi nefarmakoloških oblik zdravljenja (11, 12).

3.3. Čustvena otopelost

Čustveno otopelost pogosto poročajo bolniki z veliko depresivno motnjo in velja za enega najizrazitejših neželenih učinkov antidepresivov, ki pogosto vodi v prekinitvev

zdravljenja. Kljub temu pa ostaja z antidepresivi povzročena čustvena otopelost večinoma neraziskana, prav tako ni enotnega mnenja o njegovi etiologiji, verjetno gre za neselektivno delovanje na celotno čustvovanje. Trenutne raziskave nakazujejo, da je pojav zmanjšane čustvenega odziva lahko povezan z odmerkom antidepresiva, višji odmerki naj bi pogostejše povzročali čustveno otopelost. Zato se zdravniki pri obravnavi tega simptoma pogosto odločajo za znižanje odmerka ali zamenjavo zdravila. Veliko bolnikov z diagnozo velike depresivne motnje, ki so zdravljeni s SSRI, poroča o omejitvi ali zmanjšanju intenzivnosti in pogostosti čustev, ki so sicer del vsakdanjega življenja in ključni za vsakodnevno delovanje. Na primer, nekateri ne morejo več jokati, sočustvovati z žalostjo ali veseljem drugih ali uživati v stvareh, ki so jih prej veselile. V redkih, bolj skrajnih primerih bolniki poročajo, da sploh ne morejo več čutiti nobenih čustev. Nekateri opisujejo, da so njihova čustva postala bolj »kognitivna«, bolj podobna mislim kot občutkom. Večina bolnikov ta simptom izrecno pripisuje svojemu zdravljenju z antidepresivi, nekateri strokovnjaki pa menijo, da je čustvena otopelost lahko tudi preostali simptom depresije, ki izhaja iz nepopolnega zdravljenja (14).

Kronična uporaba SSRI, kot je escitalopram, lahko vpliva na vedenjsko občutljivost za nagrajevanje in kaznovanje. Študija na zdravih prostovoljcih je pokazala, da dolgotrajno jemanje escitaloprama specifično zmanjša občutljivost na ojačitve, kar potrjuje hipotezo, da SSRI lahko prispevajo k čustveni otopelosti z modulacijo motivacijskih sistemov, tudi v odsotnosti depresije (15).

3.4. Odtegnitveni simptomi po prekinitvi zdravljenja z antidepresivi

Do prekinitve zdravljenja lahko pride iz več razlogov: zaradi dosežene remisije, neučinkovitosti zdravila, ponovitve bolezni, pojava neželenih učinkov ali slabega sodelovanja bolnika, ki zdravljenje samovoljno prekine. Pomembno je, da se o ukinitvi zdravljenja odloča premišljeno in v sodelovanju z zdravnikom, saj nenadna prekinitve lahko vodi do odtegnitvenih simptomov ali ponovnega izbruha depresije. Bolnika je zato že ob začetku zdravljenja treba ustrezno informirati o pomenu postopnega ukinjanja in stalnega strokovnega spremljanja. Mag. Maja Petre, mag. farm., spec. klin. farm. je natančno opisala v prispevku v *Farmacevtskem vestniku*, da je lahko ukinjanje antidepresivov zahtevno zaradi pogostega pojava odtegnitvenih simptomov, ki se pojavijo pri približno polovici bolnikov in so lahko različno intenzivni (16).

Antidepresivi skupine SSRI so se začeli pojavljati v terapiji, ko je bil že poznan pojav problema odvisnosti pri benzodiazepinih. Oglaševali so jih kot nova zdravila, ki ne povzročajo odvisnosti, kot jo povzročajo benzodiazepini. Vendar so posamezniki začeli poročati o hudih težavah po prenehanju jemanja, tudi zelo dolgo več mesecev po koncu jemanja. Farmacevtska industrija in regulativni organi so prvotno uporabljala izraz »*discontinuation syndrome*« in ne »*withdrawal syndrome* – odtegnitveni sindrom«, da ne bi

vzbujali povezav z odvisnostjo. Svetovna zdravstvena organizacija je leta 2003 opozorila, da zamenjava terminologije lahko zavaja in otežuje interpretacijo neželenih učinkov, saj »*drug discontinuation syndrome*« ne ločuje jasno med resničnim odtegnitvenim pojavom in relapsom bolezni. Šele leta 2003 so v navodilo za uporabo dodali informacijo o možnem odtegnitvenem sindromu po prenehanju jemanja. Simptomi so lahko podobni kot anksioznost in depresija, zato so zdravniki zahtevali jemanje zdravila nazaj, saj je težko ugotoviti ali gre za odtegnitveni sindrom ali relaps (17).

Najpogostejši simptomi vključujejo gripi podobno stanje, senzorične motnje, slabost, nespečnost, anksioznost in omotico, pa tudi začasno okrepitev depresivnih simptomov. Ti simptomi se lahko pojavijo že v 36 urah po prekinitvi in trajajo več tednov, zato je ključno, da jih ločimo od nove epizode depresije. Nekateri antidepressivi, kot so venlafaksin, duloksetin in paroksetin, povzročajo odtegnitvene simptome pogosteje. Da bi se tem težavam izognili, je priporočljivo zelo postopno zmanjševanje odmerka, zlasti pri nizkih odmerkih. Če se simptomi pojavijo, lahko pomagamo tako, da začasno ponovno uvedemo prejšnji odmerek in nato izvajamo še počasnejše ukinjanje. Horowitz in Taylor sta predstavila korake za postopno zmanjševanje odmerkov antidepressivov citaloprama, escitaloprama, paroksetina, sertralina, duloksetina in venlafaksina glede na zasedenost serotoninskih receptorjev, in sicer po korakih, ki za 10 % znižajo zasedenost receptorjev. Posamezen korak naj bi trajal od enega do štirih tednov, se pa priporoča individualna prilagoditev intervalov. Pri tem ne gre za validiran način in velja načelo, da je boljše bolj počasno zniževanje odmerkov. Še posebej je treba biti previden pri bolnikih z večjim tveganjem, kot so: trajanje terapije več let, zdravljenje z antidepressivom z visokim tveganjem za odtegnitvene simptome, ob jemanju visokega odmerka antidepressiva in pri bolnikih, ki so v preteklosti že utrpeli odtegnitvene simptome (18, 19).

Odvisnost je v teoriji lahko psihična (*psychological dependence* - *psihološka*) ali fizična (*physical dependence* - *telesna, fiziološka*). Fizično odvisnost definiramo z razvojem tolerance in odtegnitvenega sindroma in gre za fiziološko prilagoditev organizma na ponavljajoče se jemanje učinkovine. Psihična odvisnost (nekateri rečejo tudi zasvojenost) vključuje vedenjsko in čustveno komponento odvisnosti, pri kateri oseba občuti močno hrepenenje (*craving*) po psihotropni snovi in kjer gre za kompulzivno željo po jemanju zaradi doživljanja prijetnih učinkov ali izogibanja psihičnemu nelagodju. Vključuje aktivacijo možganskega centra za nagrajevanje (dopaminski sistem). Pri antidepressivih ne gre za klasično psihično odvisnost (hrepenenje po učinkovini, občutek evforije), ampak za fizično (fiziološko prilagoditev), kjer se za prepoznavo najbolj značilnih odtegnitvenih simptomov priporoča uporaba diagnostične mnemotehnike FINISH (F: simptomi podobni gripi; I: nespečnost; N: slabost; I: nestabilnost; S: senzorične motnje; H: anksioznost, agresija). Dodatno pri SNRI specifično poročajo o prekomernem potenju, hipotenziji, hipertenziji in sinkopi,

pri skupini SSRI pa pogosteje tudi o zardevanju. Poleg navedenih dejavnikov lahko na intenzivnost in pojavnost odtegnitvenih simptomov vplivajo tudi individualne značilnosti bolnika, kot so starost, spol, genetske predispozicije, sočasno jemanje drugih zdravil ter prisotnost večkratnih predhodnih epizod depresije ali anksioznosti. Zaradi vsega navedenega je ključnega pomena, da ukinjanje antidepresivov poteka postopoma in pod strokovnim nadzorom, ob hkratnem spremljanju morebitnih simptomov ter po potrebi z vključevanjem psihoterapevtske podpore (17).

Vsi antidepresivi ne povzročajo odtegnitvenih simptomov enako pogosto. V farmakovigilančni raziskavi, povzeti iz globalne podatkovne baze VigiBase® pod okriljem Svetovne zdravstvene organizacije, so analizirali 31.688 tovrstnih poročil za 23 različnih antidepresivov in ugotovili, da so odtegnitveni simptomi najmanj pogosti pri agomelatinu, kar je lahko posledica njegovega mehanizma delovanja, saj ne vpliva na povečano koncentracijo serotonina v sinapsah. Podobno velja tudi za esketamin. Pri vortiooksetinu je verjetno zaščitni dejavnik njegov daljši razpolovni čas. Med antidepresivi, ki so imeli najvišjo pojavnost odtegnitvenih simptomov, so bili paroksetin (SSRI; $t_{1/2}$ = 12-44 ur), duloksetin (SNRI; $t_{1/2}$ = 9-19 ur) in venlafaksin (SNRI; $t_{1/2}$ = 5 ur). Skupni značilnosti teh zdravil sta zaviranje SERT in krajši razpolovni čas, kar je povezano z večjim tveganjem za nastop odtegnitvenih simptomov. Eden izmed ključnih farmakokinetičnih dejavnikov, ki vplivajo na tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov, je razpolovni čas antidepresiva (19).

Teorija vpliva razpolovnega časa na pojav odtegnitvenih simptomov je uporabna tudi pri drugih antidepresivih skupine SSRI, saj ima fluoksetin ($t_{1/2}$ = 4-6 dni in norfluoksetin $t_{1/2}$ = 4-16 dni) z najdaljšim razpolovnim časom najnižje obete za odtegnitvene simptome. Z večjimi obeti mu sledijo escitalopram ($t_{1/2}$ = 30 ur), citalopram ($t_{1/2}$ = 33 ur), sertralin ($t_{1/2}$ = 26 ur) in paroksetin ($t_{1/2}$ = 12-44 ur). Na splošno se je izkazalo, da bi lahko imeli SNRI, SSRI in TCA večje tveganje kot ostali antidepresivi. Antidepresivi s kratkim razpolovnim časom povzročijo hitro znižanje koncentracije učinkovine v plazmi, kar vodi do bolj nenadne in izrazite nevrobiološke motnje. Nasprotno pa antidepresivi z daljšim razpolovnim časom omogočajo bolj postopno zniževanje ravni učinkovine, kar zmanjša tveganje za odtegnitvene simptome. Pri resnih primerih je povprečno trajanje simptomov znašalo okoli 24 dni (pri blagih okoli 6 dni). Resnejši odtegnitveni odzivi so bili pogosteje povezani z moškimi, mladostniki, osebami z daljšim zdravljenjem in tistimi s somatskimi ali psihiatričnimi komorbidnostmi ali sočasnim jemanjem drugih psihotropnih zdravil. Avtorji tudi poudarjajo omejitve raziskovalne metode, je pa jasno, da je treba biti pri predpisovanju in ukinjanju antidepresivov pozoren na razlikovanje med različnimi učinkovinami, prilagoditi ukinitvev terapije ter izpostaviti ranljive skupine bolnikov zaradi tveganja za hude odtegnitvene simptome (17-20).

Odtegnitveni simptomi, ki se pojavijo po prekinitvi zdravljenja z antidepresivi, so posledica kompleksnih nevrobioloških prilagoditev, ki nastanejo kot odziv na dolgotrajno izpostavljenost antidepresivu. Osrednjo vlogo pri tem imajo spremembe v serotoninemskem sistemu, saj večina antidepresivov deluje z zaviranjem ponovnega privzema serotonina (SERT), kar povzroči zvišano koncentracijo serotonina v sinapsah. Da bi se vzdrževalo ravnotežje, se v možganih sčasoma razvijejo homeostatski odzivi, kot so desenzibilizacija (zmanjšana občutljivost) in zmanjšanje števila postsinaptičnih serotoninских receptorjev (*»downregulation«*), predvsem receptorjev 5-HT_{1A} in 5-HT₂. Ko se zdravilo nenadoma ukine, raven serotonina v sinapsah hitro pade, receptorji pa ostanejo še vedno prilagojeni na visoke ravni. Posledično pride do funkcionalnega serotoninškega deficita, kar se lahko klinično izrazi z vrsto odtegnitvenih simptomov, vključno z anksioznostjo, nespečnostjo, razdražljivostjo, vrtoglavico in senzoričnimi motnjami (19, 20).

Poleg sprememb na ravni receptorjev igra pomembno vlogo tudi motena znotrajcelična signalizacija. Dolgotrajna uporaba antidepresivov vpliva na številne signalne poti, vključno s tistimi, ki vključujejo cAMP, protein kinaze in transkripcijske dejavnike, kot je CREB. Te spremembe vplivajo na izražanje genov, ki sodelujejo v regulaciji sinaptične plastičnosti, uravnavanju nevrotrosmiterjev in izražanju nevrotrofičnih dejavnikov, kot je BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* - iz možganov izhajajoči nevrotrofični dejavnik). Z nenadno prekinitvijo zdravljenja pride do akutnega porušanja teh signalnih mehanizmov, kar dodatno prispeva k pojavu nevropsihiatričnih simptomov. Pomembna je tudi disregulacija osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (os HPA), ki je pri bolnikih z depresijo pogosto hiperaktivna. Antidepresivi lahko sčasoma zmanjšajo aktivnost te osi, zato lahko po njihovi ukinitvi pride do ponovne disinhibicije oziroma reaktivacije stresnega odziva, kar se klinično kaže s simptomi, kot so tesnoba, nemir in somatske težave (21).

3.5. Opozicijski model tolerance

Dolgotrajno zdravljenje z antidepresivi lahko sproži procese, ki delujejo nasprotno od začetnih akutnih učinkov zdravila. Tako imenovani opozicijski model tolerance pojasnjuje izgubo terapevtskega učinka med vzdrževanim zdravljenjem ter pojav nekaterih neželenih učinkov, ki se pogosto izrazijo šele po daljšem obdobju jemanja zdravila. Mehanizmi, ki so v ozadju tega modela, vključujejo kompenzatorne nevrobiološke prilagoditve, katerih cilj je ponovno vzpostavljjanje homeostaze v živčnem sistemu. Ti prilagoditveni odzivi lahko vodijo do tolerance, paradoksnih simptomov, poslabšanja bolezni ali povečane ranljivosti za ponovitev epizod. Ko se zdravljenje z antidepresivom prekine, ti opozicijski procesi nenadoma ostanejo brez farmakološke protiuteži, kar lahko sproži pojav odtegnitvenih simptomov, trajnih

motenj, hipomanije ali zmanjšane učinkovitosti zdravljenja ob njegovi ponovni uvedbi (22).

Model vključuje tri faze: začetno zdravljenje (do 6 tednov), dolgotrajno zdravljenje in obdobje po prekinitvi zdravljenja. V zgodnji fazi se lahko pojavijo paradoksalne reakcije, kot so hipomanija, manija ali celo poslabšanje depresije. Pri dolgotrajnem zdravljenju lahko pride do izgube učinkovitosti, poznih neželenih učinkov (npr. povečanje telesne mase) in razvoja refraktornosti. Po prenehanju zdravljenja pa lahko opozicijski procesi povzročijo odtegnitvene simptome, dolgotrajne motnje, hipomanijo ali odpornost na ponovno uvedeno terapijo. Pojavnost in intenzivnost teh procesov je odvisna od trajanja in vrste zdravljenja, predhodne izpostavljenosti antidepressivom, genetskih polimorfizmov serotoninskih receptorjev ter psihosocialnih dejavnikov. Opozicijski model tolerance ponuja konceptualni okvir za razumevanje zapletov, povezanih z dolgotrajno uporabo antidepressivov in za bolj individualizirano presojo tveganj in koristi pri zdravljenju (23, 24).

3.6. Tveganja za srčno-žilne bolezni

Pri ljudeh s psihiatričnimi motnjami je tveganje za nenadno srčno smrt že dvakrat večje v primerjavi s povprečno populacijo, vendar do spodaj opisane raziskave ni bilo jasno, kakšen vpliv ima jemanje antidepressivov. Študija, ki je vključevala prebivalce Danske med 18. in 90. letom, je pokazala, da uporaba antidepressivov od enega do pet let poveča tveganje za nenadno srčno smrt za 56 %, medtem ko uporaba za šest ali več let to tveganje več kot podvoji. Pri mlajših odraslih (30–39 let) je bilo tveganje za nenadno srčno smrt pri uporabnikih antidepressivov 3- do 5-krat večje kot pri tistih, ki antidepressivov niso uporabljali. Pri starostni skupini 50–59 let je tveganje dvakrat večje pri tistih, ki so jemali antidepressive od enega do pet let, pri tistih, ki so jih jemali šest ali več let, pa štirikrat večje. V starejših starostnih skupinah (70–79 let) se tveganje prav tako poveča, vendar v manjšem obsegu. Povečano tveganje je povezano z dolžino izpostavljenosti antidepressivom in lahko odraža tako neposredne neželene učinke učinkovin kot tudi težjo osnovno bolezen, slabo zdravstveno stanje srca ter dejavnike življenjskega sloga, povezane z depresijo. Avtorji opozarjajo, da je potrebnih več raziskav za boljše razumevanje vzrokov (24).

Daljša uporaba antidepressivov je lahko povezana z večjim tveganjem nenadne srčne smrti, z višjim tveganjem pri daljši izpostavljenosti in v določenih starostnih skupinah. V tej raziskavi so avtorji preučevali povezavo med dolgotrajno uporabo antidepressivov in tveganjem za določene bolezni ter smrtnost. Študija je temeljila na podatkih iz UK Biobank, kjer so zbrani podatki več kot 220.000 udeležencev povezali z zapisi iz primarnega zdravstvenega varstva. Osrednji cilj raziskave je bil ugotoviti, ali je uporaba antidepressivov, razdeljenih v dve glavni skupini, SSRI in druge vrste antidepressivov, povezana z večjo pojavnostjo določenih bolezni in višjo smrtnostjo.

Dolgotrajna uporaba antidepresivov je povezana s povečanim tveganjem za določene srčno-žilne bolezni in smrtnost, kar poudarja potrebo po dodatnih raziskavah za razumevanje, ali gre za vzročno povezavo in kakšni so možni mehanizmi v ozadju (20, 25).

3.7. Vpliv na telesno maso

Rezultati več raziskav so pokazali, da kar 65 % bolnikov, ki antidepresive uporabljajo dolgotrajno, poroča o pridobivanju telesne mase, kar je posebej zaskrbljujoče ob dejstvu, da je debelost pri osebah z duševnimi motnjami dva- do trikrat pogostejša kot v splošni populaciji. Mehanizmi, preko katerih antidepresivi vplivajo na telesno maso, vključujejo: **»off-target« antagonistično delovanje na histaminske receptorje H1**, kar spodbuja apetit in zmanjšuje energijsko porabo, **antagonistično delovanje na serotoninske receptorje 5-HT_{2C}**, ki zavira občutek sitosti, **dolgotrajno zaviranje ponovnega privzema serotonina**, ki je povezana s povečano željo po ogljikovih hidratih in presnovnimi spremembami, **motnje v regulaciji hormonov**, kot sta leptin in grelin, ter zmanjšana inzulinska občutljivost in **»off-target« antiholinergični učinki**, ki dodatno vplivajo na presnovo. Vpliv na telesno maso je lahko različen glede na trajanje zdravljenja. Medtem ko lahko akutna uporaba nekaterih antidepresivov privede celo do zmanjšanja apetita, se ob dolgotrajni uporabi pogosto pojavi obraten učinek s postopnim povečanjem telesne mase (26).

Glede na razpoložljive klinične in epidemiološke podatke lahko antidepresive razvrstimo glede na stopnjo tveganja za pridobivanje telesne mase:

Visoko tveganje za povečanje telesne mase: amitriptilin (TCA), mirtazapin (NaSSA), nortriptilin (TCA), trimipramin (TCA), paroksetin (SSRI) in fenelzin (MAOI)

Zmerno tveganje za povečanje telesne mase: citalopram (SSRI), sertralin (SSRI), duloksetin (SNRI), vortoksetin (SMS), imipramin (TCA), trancilipromin (MAOI), desvenlafaksin (SNRI) in vilazodon (5-HT modulator in SSRI)

Nizko tveganje za povečanje telesne mase oz. nevtralen učinek: bupropion (NDRI; pogosto povezan celo z zmanjšanjem telesne mase), escitalopram (SSRI; kratkoročno nevtralen), levomilnacipran (SNRI), fluoksetin (SSRI; kratkoročno lahko povzroči izgubo telesne mase) in moclobemid (reverzibilni MAOI).

Nekateri antidepresivi kažejo nevtralen ali celo negativen učinek na telesno maso le pri kratkotrajni uporabi, medtem ko se ob dolgotrajni izpostavljenosti lahko pojavi kumulativni vpliv na metabolizem (26).

Dejavniki tveganja vključujejo začetni indeks telesne mase (ITM), družinsko anamnezo debelosti ali presnovnih motenj, telesno (ne)dejavnost ter prisotnost komorbidnih bolezni, kot je sladkorna bolezen tipa 2. Možnosti za obvladovanje

povečanja telesne mase vključujejo: zamenjavo z antidepresivom, ki ima nižje tveganje za povečanje telesne mase (npr. prehod na bupropion ali fluoksetin), uvedbo sočasne farmakoterapije za nadzor telesne mase (npr. metformin, agonisti GLP-1 receptorjev), individualno svetovanje o prehrani in telesni aktivnosti in redno spremljanje telesne mase in presnovnih parametrov (26).

4. SOČASNA UPORABA ANTIDEPRESIVOV IN DRUGIH PSIHOTROPNIH SNOVI

Antidepresive bolniki pogosto jemljejo sočasno z drugimi zdravili in/ali ostalimi psihotropnimi snovmi, kot je na primer alkohol. **Etanol lahko poveča neželene učinke antidepresivov na osrednji živčni sistem, kot sta zaspanost in omotica.** Prav tako lahko zmanjša učinkovitost antidepresivov ter poslabša sodelovanje bolnika pri zdravljenju. **Pri sočasnem jemanju antidepresivov in drugih psihotropnih snovi lahko prihaja do farmakokinetičnih in/ali farmakodinamičnih interakcij,** zato je pomembno, da bolnik pri odločanju o zdravljenju z zdravnikom odkrito spregovori o vseh zdravilih in snoveh, ki jih uporablja. **Uporaba prepovedanih drog ob jemanju antidepresivov ni priporočljiva, saj lahko povzroči nepredvidljive in neprijetne učinke ter poslabša simptome depresije ali drugih duševnih motenj.** Sočasna uporaba antidepresivov in psihostimulansov, kot sta kokain in metamfetamin, lahko poveča tveganje za epileptične napade. Kombinacija amfetaminov in antidepresivov lahko povzroči zvišan krvni tlak, nekateri antidepresivi pa lahko z zaviranjem jetrnih encimov povečajo koncentracijo amfetaminov v krvi. Kombinacija opioidov z antidepresivi lahko vpliva na aditivno zaviralno delovanje na osrednji živčni sistem, kar poveča tveganje za prekomerni odmerek opioidov. Pogosti neželeni učinki antidepresivov, kot so tesnoba, panični napadi, zmedenost, pospešeno bitje srca, zaspanost, slabost in omotica, se lahko ob hkratni uporabi kanabisa še okrepijo. Uživanje alkohola lahko dejansko poslabša simptome duševnih motenj. Sočasno uživanje alkohola in antidepresivov je nevarno, čeprav številni bolniki to počnejo, da bi hitreje ublažili simptome. Takšna kombinacija lahko povzroči ne le opitost, moteno ravnotežje, zmanjšano motorično koordinacijo in nejasen govor, temveč tudi izrazito upočasnitev srčnega utripa. Kombinacijo z alkoholom pogosto zasledimo pri namernih in nenamernih zastrupitvah. Pri sočasnem jemanju antidepresivov in drugih snovi, ki povečajo koncentracijo serotonina v sinaptičnih špranjah ali se vežejo na serotoninske receptorje, obstaja tveganje za nastanek **serotoninskega sindroma, ki je lahko življenjsko ogrožajoče stanje.** Tveganje za nastanek serotoninskega sindroma obstaja tudi pri sočasnem jemanju tramadola in antidepresivov. Ključno je, da bolnik dobro pozna vsa zdravila, ki jih jemlje, in da je pri komunikaciji z zdravnikom in farmacevtom iskren glede uporabe vseh psihotropnih snovi, vključno z alkoholom (27).

5. SKLEP

Dolgotrajna uporaba antidepresivov je, čeprav pogosto nujna za doseg in vzdrževanje remisije depresivnih motenj, povezana z več pomembnimi tveganji za zdravje, ki zahtevajo klinično pozornost in individualno spremljanje. Najpogosteje poročani neželeni učinki vključujejo povečanje telesne mase, presnovne motnje (npr. inzulinska rezistenca, dislipidemija), spolne disfunkcije, sedacijo, kognitivne spremembe in pri nekaterih skupinah bolnikov tudi povečano tveganje za padce, krvavitve in srčno-žilne zaplete. Dolgotrajna uporaba je bila v posameznih študijah povezana tudi s povečanim tveganjem za sladkorno bolezen tipa 2, možgansko kap, demenco in celo s povečano umrljivostjo, zlasti v specifičnih starostnih skupinah ali ob sočasni prisotnosti somatskih bolezni. Poleg farmakoloških učinkov je pomembno upoštevati tudi psihološke in vedenjske posledice dolgotrajnega zdravljenja, kot je zmanjšana aderenza zaradi neželenih učinkov, kar lahko vpliva na sodelovanje bolnika in dolgoročni izid zdravljenja. Farmacevti in zdravniki imajo pomembno vlogo pri zgodnjem prepoznavanju in obvladovanju neželenih učinkov, svetovanju bolnikom in po potrebi prilagajanju terapije.

V članku izr. prof. dr. Mateja Štuheca, objavljenem v *Farmacevtskem vestniku*, so opisani ključni neželeni učinki antidepresivov pri starostnikih. Ti se pri tej populaciji pojavljajo pogosteje kot pri uporabi placeba, kar zahteva večjo previdnost pri spremljanju bolnikov. Med pomembnejše neželene učinke sodijo povečano tveganje za padce, zlasti pri uporabi antidepresivov, ki povzročajo sedacijo ali znižujejo krvni tlak, kot pri TCA. Poleg tega so starejši bolniki izpostavljeni večjemu tveganju za možgansko kap in krvavitve iz prebavil. Z zdravljenjem se lahko sčasoma razvije tudi desenzibilizacija receptorjev, kar vodi v zmanjšanje učinkovitosti zdravil. Omenjeni neželeni učinki poudarjajo potrebo po individualiziranem in natančnem pristopu pri zdravljenju depresije v starostni populaciji (28). Farmacevt ima vlogo pri spremljanju neželenih učinkov antidepresivov, kar je še posebej pomembno pri bolnikih, ki zdravila prejemajo na obnovljivi recept in pri katerih je zdravniški nadzor omejen. Ob pojavu obvladljivih neželenih učinkov farmacevt svetuje prilagoditve, na primer jemanje zdravila zjutraj pri nespečnosti ali s hrano ob prebavnih težavah. Če neželeni učinki pomembno poslabšajo kakovost življenja, socialno delovanje ali sodelovanje v zdravljenju, farmacevt bolnika usmeri k zdravniku. Poleg tega farmacevt ob vsaki izdaji opozori bolnika, da ne sme samovoljno prekinjati zdravljenja zaradi morebitnih odtegnitvenih simptomov ali tveganja za poslabšanje bolezni (29).

6. LITERATURA

1. Plemenitaš Ilješ A. et al. Smernice za zdravljenje depresivne motnje. Združenje psihiatrov pri Slovenskem zdravniškem društvu. Ljubljana, 2021.
2. Ostnapfel T, Albrecht T. Poraba zdravil, predpisanih na recept v Sloveniji v letu 2024. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2025.
3. Amrein M.A. et al. Prevalence, trends, and individual patterns of long-term antidepressant medication use in the adult Swiss general population. *Eur J Clin Pharmacol*; 2023, 79 (11), 1505-1513.
4. FDA smernica: Major Depressive Disorder: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry; junij 2018.
5. <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
6. Ward W, Smith J, Taylor R, et al. Antidepressant trial duration versus duration of real-world use: a systematic analysis. *Am J Med*. 2025; 138 (3), 145–152.
7. EMA smernica: *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression, september 2025*. <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression-scientific-guideline>
8. Cartwright C. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 28 (10), 1401–1407.
9. Zeiss R, Smith J, Johnson M, et al. Sexual dysfunction induced by antidepressants—A pharmacovigilance study using data from VigiBase™. *Pharmacovigilance Journal*. 2023; 12 (4):234-245.
10. Maja Tršinar, Spolna motnja ob terapiji z antidepresivi – kliničen primer. *Farm vest*, 2023, 74, 136-140.
11. Higgins A. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010; 2, 141–150.
12. Rothmore J. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Med J Aust*. 2020; 212(7), 329-334.
13. Healy D, Le Noury J, Mangin D. Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 α -reductase inhibitors: 300 cases. *Int J Risk Saf Med*. 2018; 29(3-4),125-134.
14. Maruša Cvek in Barbara Koder, Neželeni učinki zdravil na spolno funkcijo in plodnost pri moških, *Farm vest*, 2020, 71, 294-302.
15. Ma H. Emotional Blunting in Patients With Major Depressive Disorder: A Brief Non-systematic Review of Current Research. *Front Psychiatry*. 2021;12: 792960.
16. Langley C, Armand S, et al. Chronic escitalopram in healthy volunteers has specific effects on reinforcement sensitivity: A double-blind, placebo-controlled semi-randomised study. *Neuropsychopharmacology*. 2023. doi:10.1038/s41386-022-01531-9

17. Petre M. Odtegnitveni simptomi ob prenehanju jemanja antidepresivov, *Farma vest*, 2023; 74, 108-114.
18. Haddad PM. et al. Antidepressant discontinuation syndromes. *Drug Saf.* 2001; 24(3): 183-97.
19. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms - Authors' reply. *Lancet Psychiatry.* 2019; 6(7): 562-563.
20. Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi G, Barbui C. Withdrawal Syndrome Following Discontinuation of 28 Antidepressants: Pharmacovigilance Analysis of 31,688 Reports from the WHO Spontaneous Reporting Database. *Drug Saf.* 2023;4 6(4): 373-386.
21. Bansal N, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes: population-based cohort study. *BJPsych Open.* 2022;8(5): e164.
22. Nair A, Iadarola MJ. Role of cyclic AMP response element binding protein signaling in antidepressant actions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30(4): 737-746.
23. Fava GA. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020; 10:2045125320970325.
24. Colzato L. An oppositional tolerance account for potential cognitive deficits caused by the discontinuation of antidepressant drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2021; 54(6): 252-260.
25. Fornaro M. The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications. *Pharmacol Res.* 2019; 139:494-502.
26. Mujkanovic J. Nationwide burden of sudden cardiac death among patients with a psychiatric disorder. *Heart.* 2024; 110(23) :1365-1371.
27. Gill H, Gill B, El-Halabi S, Chen-Li D, Lipsitz O, Rosenblat JD, Van Rheenen TE, Rodrigues NB, Mansur RB, McIntyre RS. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28(11): 2064-2072.
28. Doloto A. et al. Interactions of antidepressants with concomitant medications-safety of complex therapies in multimorbidities. *Pharmacol Rep.* 2024; 76:714-739.
29. Štuhec M. Izzivi v zdravljenju depresije pri starostnikih: od izbire antidepresiva do rezistentne depresije, *Farm vest.* 2023; 74, 95-102.
30. Kladnik M. Protokol za obravnavo bolnika z depresijo v zunanji lekarni, *Farm vest.* 2023; 74, 115-124.

SAMOZDRAVLJENJE DUŠEVNIH BOLEZNI

KORISTI IN TVEGANJA

prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Povzetek

Duševne motnje so bile v davni preteklosti pogosto prezrte oziroma preslabo zdravljene, velikokrat pa so jih vraževerno povezovali z zli duhovi in nadnaravnimi silami. Šele v devetnajstem stoletju so začeli duševne bolezni obravnavati enako kot somatske, žal pa je v tistem času primanjkovalo primernih zdravil. Največkrat so blage stopnje različnih duševnih bolezni poskušali zdraviti oziroma ublažiti simptome z zdravilnimi rastlinami, kar je še danes najpogostejši način pri samozdravljenju. Samozdravljenje je smiselna prva izbira pri nekaterih prepoznanih blažjih duševnih motnjah in lahko zadostuje, da zdravljenje z zdravili na recept ni potrebno. Omejeno je na lajšanje simptomov, kot so občasna nespečnost, živčna napetost, blage anksioznosti in blage depresivne epizode ter podpora kognitivnim funkcijam v zgodnjih fazah upada pomnjenja. Za ostale duševne bolezni je potrebna obravnava pri zdravniku. V prispevku je podan pregled uporabe tradicionalnih zdravilnih rastlin, nekaterih rastlin, uvedenih v samozdravljenje v zadnjih desetletjih, uporaba probiotikov, ketogene diete ter samozdravljenje z uporabo nekaterih posameznih naravnih ali sinteznih učinkovin.

Vsebina

1. UVOD

2. ZDRAVILNE RASTLINE

- 2.1. Baldrijan (*Valeriana officinalis* L.)
- 2.2. Šentjanževka (*Hypericum perforatum* L.)
- 2.3. Hmelj (*Humulus lupulus* L.)
- 2.4. Melisa (*Melissa officinalis* L.)
- 2.5. Ginko (*Ginkgo biloba* L.)
- 2.6. Rožni koren (*Rhodiola rosea* L.)
- 2.7. Prava sivka (*Lavandula angustifolia* L.)
- 2.8. Uspavalna vitanija, indijski ginseng ali ašvaganda (*Withania somnifera* L.)
- 2.9. Mačji krempelj (*Uncaria tomentosa* Wild ex Schult.)
- 2.10. Pasijonka (*Passiflora incarnata* L.)
- 2.11. Konoplja (*Cannabis sativa* subsp. *sativa*, *Cannabis sativa* subsp. *indica* L.)

3. PROBIOTIKI

4. OSTALE UČINKOVINE

- 4.1. L-triptofan
- 4.2. Melatonin
- 4.3. Doksilamin
- 4.4. GABA9
- 4.5. L-teanin
- 4.6. S-adenozil-L-metionin
- 4.7. Maščobne kisline omega-3
- 4.8. Nutraceutiki z vplivom na vnetje, oksidativni stres in celično energijo

5. VITAMINI IN MINERALI

6. KETOGENA DIETA

7. SKLEP

8. LITERATURA

1. UVOD

Začetki samozdravljenja duševnih bolezni segajo eno do dve tisočletji nazaj, ko so tedanji lekarnarji, zdravniki, pa tudi zeliščarji začeli spoznavati, da obstajajo tudi duševne in ne le somatske bolezni. Seveda takratna medicina ni razlikovala med različnimi duševnimi motnjami, ki so v sodobnem času izjemno pogoste. Novejša poročila Svetovne zdravstvene organizacije ocenjujejo, da je v letu 2019 s katero od duševnih motenj živel približno vsak osmi prebivalec sveta, pri čemer so anksiozne in depresivne motnje najpogostejše (1). Te motnje lahko izbruhnejo v vsakem starostnem obdobju in pogosto potekajo v epizodah. Poslabšanja sprožijo stresni dogodki in druge bolezni. Sodobna medicina prepoznava določena stanja, pri katerih je samozdravljenje pod ustreznim strokovnim nadzorom farmacevta lahko primerno. Mednje sodijo predvsem lajšanje simptomov anksioznosti, blage depresije, motenj spanja in stresa. Pri resnejših diagnozah, kot so velika depresivna motnja, shizofrenija, bipolarna motnja in druge, navedene v mednarodni klasifikaciji bolezni pa je samozdravljenje odsvetovano, saj lahko poslabša osnovno stanje ali zakrije klinično sliko, kar vodi do napačne diagnoze in neustreznega zdravljenja (2). V prispevku so predstavljene najpogostejše uporabljane zdravilne rastline, učinkovine in drugi pristopi, kot je uporaba psihobiotikov, ter kritična ocena njihovega delovanja in smiselnosti uporabe.

2. ZDRAVILNE RASTLINE

2.1. Baldrijan (*Valeriana officinalis* L.)

V tradicionalni medicini je baldrijan poznan že od antike. Njegova sodobna uporaba je v skladu z monografijo Evropske agencije za zdravila (EMA), ki mu priznava status zdravila z dobro uveljavljeno uporabo (well-established use) za lajšanje blagih simptomov duševnega stresa in kot pomoč pri spanju. Metaanalize kliničnih študij potrjujejo, da izvlečki baldrijana lahko izboljšajo subjektivno kakovost spanca, medtem ko njihova uporaba pri zdravljenju depresije, shizofrenije ali drugih hudih duševnih motenj ni strokovno utemeljena. Za farmakološko delovanje je odgovoren sinergistični učinek več skupin učinkovin, med katerimi so najpomembnejši seskviterpeni (valerenska kislina), hlapne terpenske spojine (eterično olje), iridoidi (valepotriati) in flavonoidi. Predpostavljeni molekularni mehanizem delovanja vključuje modulacijo GABA-ergičnega sistema; sestavine izvlečka povečajo sintezo GABA in odzivnost GABA-A receptorjev in hkrati zavirajo encimski razkroj GABA, kar vodi do povišane koncentracije tega zaviralnega živčnega prenašalca. Odmerjanje je odvisno od priprave; pri suhih izvlečkih se običajno priporoča 400–600 mg, zaužitih pol ure do uro pred spanjem. Pomembno je poudariti, da se poln učinek pogosto pokaže šele po 2–4 tednih rednega jemanja. Neželeni učinki so redki in blagi, pri

čezmernem odmerjanju pa se lahko pojavijo vrtoglavica, glavobol ali prebavne motnje. Po dolgotrajnem jemanju zelo visokih odmerkov so poročali o odtegnitvenih simptomih, zato se svetuje postopno zniževanje odmerka (3–5).

2.2. Šentjanževka (*Hypericum perforatum* L.)

Šentjanževka je zdravilna rastlina z dobro dokumentiranimi farmakološkimi učinki. Medtem ko se oljni izvlečki tradicionalno uporabljajo topikalno za celjenje manjših ran in lajšanje vnetij kože, so peroralni pripravki namenjeni zdravljenju depresivnih duševnih stisk. V skladu z monografijo EMA imajo standardizirani izvlečki šentjanževke status zdravila z dobro uveljavljeno uporabo za zdravljenje blagih do zmernih depresivnih epizod. Njihovo tradicionalno področje uporabe pa zajema lajšanje simptomov duševne izčrpanosti in živčnega nemira. Obsežni sistematični pregledi in metaanalize, kot je Cochrane pregled, potrjujejo, da so pripravki šentjanževke pri blagi do zmerni depresiji učinkovitejši od placeba in primerljivo učinkoviti kot standardni antidepresivi, vendar z manj neželenimi učinki. Glavni nosilci delovanja so naftodiantroni (npr. hipericin), floroglucinoli (npr. hiperforin) in flavonoidi. Mehanizem delovanja je kompleksen in širši od delovanja selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI), saj izvleček zavira ponovni privzem serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA in glutamata. Običajni odmerek je 900 mg standardiziranega suhega izvlečka dnevno. Ključnega pomena za farmacevtsko svetovanje so interakcije. Hiperforin je induktor presnovnega encima CYP3A4 in transportnega proteina P-glikoproteina, kar lahko bistveno zmanjša plazemske koncentracije in učinkovitost številnih zdravil, vključno z varfarinom, peroralnimi kontraceptivi, ciklosporinom in zaviralci proteaz. Sočasno jemanje s SSRI lahko sproži življenjsko ogrožajoč serotoninski sindrom. Novejše raziskave kažejo, da so interakcije klinično pomembne pri odmerkih, ki vključujejo več kot 1 mg hiperforina dnevno. Neželeni učinki so sicer redki, možna pa je fotosenzibilnost, zato se med zdravljenjem odsvetuje intenzivno izpostavljanje soncu (6–9).

2.3. Hmelj (*Humulus lupulus* L.)

Hmelj se v zdravilstvu uporablja predvsem zaradi pomirjevalnega učinka. V skladu z monografijo EMA imajo pripravki iz socvetij (t. i. storžkov) hmelja status tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora za lajšanje blagih simptomov stresa in kot pomoč pri spanju. Za sedativni učinek je odgovornih več sestavin, med njimi grenčine (humulon, lupulon), njihov hlapni razgradni produkt 2-metil-3-buten-2-ol ter flavonoidi, kot je ksantohumol. Mehanizem delovanja še ni v celoti pojasnjen, vendar predpostavljajo, da vključuje modulacijo receptorjev GABA-A v osrednjem živčevju. Največ kliničnih dokazov o učinkovitosti pri motnjah spanja podpira uporabo izvlečkov hmelja v fiksni kombinaciji z izvlečkom korenine baldrijana, saj se njuna

učinka sinergistično dopolnjujeta. Samostojna uporaba je manj raziskana. Pri svetovanju je treba biti pozoren na vsebnost fitoestrogenov, kot je 8-prenilnaringenin. Zaradi tega se uporaba pripravkov iz hmelja odsvetuje ženskam z estrogensko odvisnimi boleznimi, kot sta rak dojke in endometrioza. Neželeni učinki so redki, občasno se lahko pojavi omotica (10–13).

2.4. Melisa (*Melissa officinalis* L.)

Pripravki iz listov melise imajo po monografiji EMA status tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora za lajšanje blagih simptomov stresa in kot pomoč pri spanju (14). Melisa, ki v eteričnem olju vsebuje predvsem geranial, citronelal, neral in geraniol, v listih oziroma alkoholnih in vodnih izvlečkih pa tudi rožmarinsko kislino, ki med drugim preko zaviranja encima GABA-transaminaze in uravnavanja oksidativnih procesov v nevronih prispeva k pomirjevalnemu učinku, izboljšuje nekatera stanja demence, agitacijo in vznemirjenost pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, izboljšuje kakovost spanja in blaži anksiozna in blaga depresivna stanja. Standardizirani pripravki melise, ki so ekvivalentni 1,5 do 4,5 gramov posušenih listov so prepoznani kot varni za dolgotrajno uporabo, najbolje pred spanjem. V kliničnih študijah so se za lajšanje anksioznosti in motenj spanja uporabljali odmerki 300-600 mg standardiziranega suhega izvlečka dnevno. Najpogostejši blag neželen učinek je slabost, ki pa izzveni po rednem jemanju pripravka (15).

2.5. Ginko (*Ginkgo biloba* L.)

V sklopu samozdravljenja duševnih motenj se obravnavajo tudi s starostjo povezane motnje pomnjenja, kjer je najpomembnejši predstavnik ginko (16). V skladu z monografijo EMA imajo njegovi pripravki status zdravila z dobro uveljavljeno uporabo za simptomatsko izboljšanje kognitivnih motenj, kot sta pešanje spomina in zmanjšana zmožnost koncentracije (17). Delovanje njegovih učinkovin, predvsem terpenskih laktonov in flavonoidov, temelji na nevroprotektivnih učinkih in izboljšanju prekrvavitve možganov. Uporaba je tako namenjena lajšanju simptomov, medtem ko dokazi o vlogi pri preprečevanju demence niso trdni (18). Med neželenimi učinki se lahko pojavijo blage prebavne motnje in glavobol. Ključnega pomena je previdnost pri sočasni uporabi z antikoagulantmi zaradi vpliva ginka na agregacijo trombocitov (17).

2.6. Rožni koren (*Rhodiola rosea* L.)

Rožni koren ima po monografiji EMA status tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora za lajšanje simptomov stresa, kot sta utrujenost in občutek šibkosti. Velja za enega najpomembnejših adaptogenov – snovi, ki v stanju stresa normalizirajo telesne

funkcije in okrepijo delovanje tkiv, ki so jih stresni dejavniki prizadeli. Delovanje njegovih izvlečkov temelji na vplivu na telesni odziv na stres, predvsem preko modulacije osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza. Standardizirani izvlečki morajo vsebovati vsaj 3 % rozavinov in 0,8–1 % salidrozida kot glavnih učinkovin. Sistematični pregledi in metaanalize potrjujejo njegov ugoden vpliv na zmanjšanje utrujenosti ter izboljšanje duševne zmogljivosti in fizične vzdržljivosti v stresnih obdobjih. Običajni dnevni odmerek suhega izvlečka je 200–400 mg, najbolje zjutraj. Neželeni učinki so redki, pri prekomernem odmerjanju pa se lahko pojavita nespečnost ali razdražljivost (19–21).

2.7. Prava sivka (*Lavandula angustifolia* L.)

Cvetovi in eterično olje prave sivke imajo po monografijah EMA status tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora. Tradicionalno se cvetovi uporabljajo v obliki čaja ali inhalacij za lajšanje blagega stresa in izčrpanosti, medtem ko se eterično olje uporablja v aromaterapiji. V sodobni fitoterapiji so v ospredju predvsem standardizirani peroralni pripravki eteričnega olja v obliki mehkih kapsul, namenjeni zdravljenju anksioznih motenj. Metaanalize kliničnih študij so potrdile, da so ti pripravki (v odmerku 80–160 mg/dan) učinkoviti pri zmanjševanju simptomov generalizirane anksiozne motnje z ugodnim varnostnim profilom. Glavni učinkovini, odgovorni za anksiolitični učinek, sta linalol in linalilacetat. Najpogostejši neželeni učinek pri peroralnem jemanju so blage prebavne motnje, predvsem spahovanje (22–24).

2.8. Uspavalna vitanija, indijski ginseng ali ašvaganda (*Withania somnifera* L.)

Uspavalna vitanija je v EU na voljo predvsem kot prehransko dopolnilo in zaradi pomanjkanja podatkov o uporabi in učinkovitosti nima statusa zdravila rastlinskega izvora po monografijah EMA. Izvlečki zmerno zmanjšujejo posledice stresa z zniževanjem ravni kortizola, zmanjšujejo nespečnost (25) in anksioznost (26), deluje tudi adaptogeno. Obetavne so študije delovanja izvlečka uspavalne vitanije pri zmanjševanju toksičnih učinkov beta-amiloida in proteina tau pri Alzheimerjevi bolezni. Delovanje običajno nastopi po prvem do drugem tednu jemanja, običajni odmerki standardiziranih izvlečkov pa so 300–600 mg dnevno. Glavni nosilci delovanja so alkaloidi in vitanolidni glikozidi. V večjih odmerkih lahko povzroča slabost z bruhanjem, zmedenost in razdraženost želodčne sluznice (27,28).

2.9. Mačji krempelj (*Uncaria tomentosa* Wild ex Schult.)

Mačji krempelj je poznan predvsem kot imunostimulant in v EU kljub obravnavi za monografijo EMA nima statusa zdravila rastlinskega izvora zaradi pomanjkanja

podatkov in nedosledne tradicionalne uporabe. Čeprav se občasno pojavljajo trditve, da naj bi njegovi izvlečki poleg aktivacije imunskih celic povečevali tudi kognitivne sposobnosti in spodbujali večjo koncentracijo pri avtističnih otrocih in posameznikih z ADHD, za to ni znanstvenih dokazov. Prav zaradi vpliva na imunski sistem pa lahko izvlečki mačjega kremplja poslabšajo bolezenska stanja avtoimunskih bolezni (multipla skleroza, sistemski lupus eritematosus, revmatoidni artritis) in je njihova uporaba pri teh bolnikih odsvetovana (29,30).

2.10. Pasijonka (*Passiflora incarnata* L.)

Zel pasijonke ima po monografiji EMA status tradicionalnega zdravila rastlinskega izvora za lajšanje blagih simptomov duševnega stresa in kot pomoč pri spanju. Glavni nosilci anksiolitičnega in sedativnega delovanja njenih izvlečkov so flavonoidi (npr. viteksin in izoviteksin). Čeprav so včasih menili, da so pomembni indolni alkaloidi, danes velja, da je njihova vsebnost v pripravkih premajhna za farmakološki učinek. Predpostavljen mehanizem delovanja temelji na modulaciji GABA-ergičnega sistema v osrednjem živčevju. Neželeni učinki so redki in blagi, pri večjih odmerkih (do 800 mg suhega izvlečka dnevno) pa se lahko pojavita blaga vrtoglavica in zmedenost (31,32).

2.11. Konoplja (*Cannabis sativa* subsp. *sativa*, *Cannabis sativa* subsp. *indica* L.)

Čeprav botanično ločimo rod *Cannabis* na več podvrst (najpogosteje *sativa*, *indica* in *ruderalis*), je s fitokemijskega in farmakološkega vidika ustreznejše ločevati varietete konoplje z visoko vsebnostjo kanabidiola (CBD) in nizko vsebnostjo Δ^9 -tetrahidrokanabinola (Δ^9 -THC) in obratno. Regulativni status konoplje v EU je kompleksen; obstajajo tako registrirana zdravila na osnovi kanabinoidov kot širok trg prehranskih dopolnil s CBD, ki pa bi pred trženjem morala pridobiti dovoljenje kot nova živila. Konoplja je v laičnih očeh postala panacea, a zaradi več kot 150 različnih kanabinoidov in farmakološko aktivnih terpenov ne moremo enotno vrednotiti učinkov le enega pripravka. Pri duševnih motnjah je treba ločiti med delovanjem CBD, THC in njunih kombinacij. Najpogostejši indikaciji v samozdravljenju sta kronična nespečnost in anksioznost, pogosto povezani z drugimi stanji, kot sta posttravmatski sindrom in multipla skleroza. Sistematični pregledi potrjujejo, da CBD ugodno vpliva na kakovost spanca, medtem ko so dokazi o njegovi učinkovitosti pri anksioznosti za zdaj mešani in manj dosledni (33,34). Medtem ko že manjša vsebnost THC lahko pospeši uspanje, pogosto vpliva na trajanje in kakovost spanca, predvsem z zaviranjem REM in podaljšanjem drugih faz spanja (35). Kombinacije z dominantnim CBD so učinkovite pri zmanjševanju epileptičnih napadov. Pomembno je opozoriti, da lahko THC v večjih odmerkih poslabša anksioznost ali celo sproži psihotično stanje (36).

3. PROBIOTIKI

Probiotiki so po definiciji mednarodnega znanstvenega združenja ISAPP »živi mikroorganizmi, ki imajo ob zaužitju v zadostni količini koristne učinke na zdravje gostitelja« (37). V zadnjih letih se intenzivno raziskujejo psihobiotiki – probiotiki, ki vplivajo na os črevesje-možgani in s tem na duševno zdravje. Najnovejše metaanalize potrjujejo, da probiotiki statistično značilno zmanjšujejo simptome tako depresije kot anksioznosti pri bolnikih s klinično postavljeno diagnozo (38). Zanimiv primer je randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, v katero sta Johnson in Steenbergen vključili 88 udeležencev z anksioznostjo. Skupine so štiri tedne prejemale placebo (koruzni škrob in maltodekstrin) ali specifičen večsevni probiotični pripravek. Ta je vseboval liofilizirane probiotike v odmerku 2 g dnevno ($2,5 \times 10^9$ cfu/g), sestavljen pa je bil iz naslednjih devetih sevov: *Lacticaseibacillus casei* W56, *Lactiplantibacillus plantarum* W21, *Lactococcus lactis* W19, *Lacticaseibacillus paracasei* W20, *Lactiplantibacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W58, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52 in *Bifidobacterium bifidum* W23. Znanstvenici sta ugotovili, da se je po štirih tednih v probiotični skupini delež oseb, ki so se odzvale na zdravljenje (izboljšanje za vsaj 50 %), znatno povečal (77 %) v primerjavi s placebo skupino (40 %) (39). Kljub obetavnim rezultatom so za natančnejša priporočila potrebne nadaljnje raziskave. Intenzivne raziskave na primer potekajo o povezavi med črevesnimi bakterijami, ki za svojo rast metabolizirajo presnovke triptofana (40).

4. OSTALE UČINKOVINE

4.1. L-triptofan

L-triptofan je esencialna aminokislina in presnovni prekursor za sintezo serotoninina in melatonina. Njegov vpliv na spanje se raziskuje že dolgo; zgodnje študije so nakazale, da lahko odmerki 1–2 g skrajšajo čas uspavanja (41). Novejše metaanalize to potrjujejo in kažejo, da L-triptofan zmerno, a statistično značilno izboljša kakovost spanca (42). Podobno deluje tudi njegov presnovek 5-hidroksitriptofan (5-HTP), ki kot neposredna predstopnja lažje prehaja krvno-možgansko pregrado in se v možganih pretvori v serotonin. Pregledi kliničnih študij kažejo, da je 5-HTP lahko učinkovit pri lajšanju simptomov depresije, z učinkovitostjo, primerljivo nekaterim antidepresivom. Pri uporabi obeh, še posebej pa 5-HTP, je potrebna previdnost, saj lahko visoki odmerki v kombinaciji z zdravili, kot so na primer SSRI, povzročijo življenjsko ogrožajoč serotoninški sindrom (43). Povezava med presnovo triptofana in depresijo je zelo kompleksna. Ker bakterije v črevesju porabljajo triptofan za svoje potrebe, ga je manj na voljo za sintezo serotoninina v telesu gostitelja. Zanimivo je, da imajo miši brez črevesne mikrobiote posledično višje ravni triptofana v krvi in serotoninina v možganih ter kažejo manj znakov depresivnega vedenja. Vendar pa je njihov serotoninški sistem

bistveno bolj občutljiv na nihanja v dostopnosti triptofana. Iz tega sledi, da normalna črevesna mikrobiota, čeprav porablja del triptofana, deluje kot pomemben stabilizator oziroma pufer, ki varuje možganski serotoninški sistem pred nenadnimi spremembami v prehranskem vnosu njegovega prekursorja (40).

4.2. Melatonin

Melatonin (N-acetil-5-hidroksitriptamin) je glavni hormonski regulator cirkadianega ritma spanca. V telesu nastaja iz serotonina, ta pa iz triptofana. Izločati se začne približno po pol ure, ko je organizem v temi. Veže se na dva receptorja: MT1 in MT2. V EU je pomembno ločiti med statusom melatonina kot zdravila in kot prehranskega dopolnila. Melatonin s podaljšanim sproščanjem (2 mg) je registriran kot zdravilo na recept za primarno nespečnost pri starejših od 55 let. Nižji odmerki pa imajo status prehranskega dopolnila z odobrenima trditvama EFSA za lažje uspavanje (1 mg) in lajšanje težav zaradi časovne razlike (vsaj 0,5 mg). Z leti koncentracija melatonina v organizmu upada, zato ga je smiselno uporabiti pri starostni nespečnosti. Čeprav so že fiziološki odmerki (0,3–0,5 mg) pogosto zadostni za sprožitev spanca, so v praksi običajni farmakološki odmerki višji, deloma zaradi slabe biološke uporabnosti (44). Glede optimalnega odmerjanja in časa jemanja je najnovejša metaanaliza prinesla pomembna nova spoznanja. Pokazala je, da se učinek melatonina na lažje uspavanje in podaljšanje spanca stopnjuje do odmerka 4 mg, pri višjih odmerkih pa se ne izboljša več, zgolj povečajo tveganje za dnevno utrujenost ali glavobole. Poleg tega so avtorji ugotovili, da je za optimalen učinek smiselno melatonin vzeti prej, kot je uveljavljeno v dosednji praksi, in sicer do 3 ure pred želenim časom spanja (45).

4.3. Doksilamin

Doksilamin spada med antihistaminike prve generacije, pri katerem je farmacevtska industrija izkoristila dolgoletna klinična opažanja neželenih učinkov, ki izvirajo iz njegovega antiholinergičnega delovanja, ki se je izražal v obliki močno izražene zaspanosti, utrujenosti ter rahle vrtoglavice. Zato so po ugotovitvi varnosti dovolili uporabo doksilamina za simptomatsko zdravljenje občasnih motenj spanja s priporočenim odmerkom 12,5–25 mg. Doksilamina ne smejo uporabljati bolniki z akutnimi napadi astme, pri glavkomu, hiperplaziji prostate, pri bolnikih s tumorjem nadledvične žleze, pri alkoholikih, pri epilepsiji ter bolniki, ki se zdravijo z zaviralci MAO, kar je skladno z odobrenimi kontraindikacijami v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (46,47).

4.4. GABA

GABA (gama aminomaslena kislina) je pomemben nevrozaviralec, ki se veže na receptorje GABA-A, GABA-B in GABA-C, s čimer povzroči hiperpolarizacijo nevronov in upočasni prekomerno aktivacijo. To vodi do zmanjšanja reakcije na endogene ali eksogene povzročitelje stresa, zmanjša tesnoba, poveča relaksacijo in vodi do bolj kakovostnega spanja. Ker GABA slabo prehaja v možgane, njen mehanizem delovanja ni pojasnjen in verjetno temelji na posrednem učinku preko osi črevesje-možgani (48).

4.5. L-teanin

L-teanin je aminokislina, ki se nahaja v čajevcu (*Camellia sinensis* L.). Znan je po svoji sposobnosti prehajanja krvno-možganske pregrade, kjer vpliva na več nevrottransmitornih sistemov (GABA, serotonin, dopamin) in spodbuja nastanek možganskih valov alfa. To vodi v stanje sproščene budnosti, brez povzročanja zaspanosti. Njegov glavni učinek, podprt s kliničnimi študijami, je zmanjšanje stresa in anksioznosti. Ugodno vpliva tudi na kakovost spanca, predvsem z umirjanjem telesa pred spanjem. Običajni odmerki v kliničnih študijah so 200–400 mg dnevno. Zanimiv je tudi njegov sinergistični učinek s kofeinom, saj L-teanin zmanjša njegove negativne učinke, kot je nervoza, in hkrati izboljša pozitivne učinke na kognitivne funkcije (49).

4.6. S-adenozil-L-metionin

S-adenozil-L-metionin (SAmE) je naravna molekula, ki deluje v številnih fizioloških procesih kot donor metilne skupine v pomembnih encimskih reakcijah. V obdukciji tkiva bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo so ugotovili velik manko SAmE, zato so sklepali, da bi vnos SAmE v zgodnejši stopnji Alzheimerjeve bolezni lahko ustavil ali zmanjšal napredovanje bolezni. Njegova učinkovitost je sicer najboljše raziskana pri veliki depresivni motnji, kjer sistematični pregledi in metaanalize ugotavljajo, da je učinkovitejši od placeba in da lajša simptome depresije v podobni meri kot standardna antidepressiva imipramin in escitalopram. SAmE je po dosedanjih podatkih relativno varen, pri nekaterih posameznikih so po vnosu večjih količin SAmE ugotovili manično razpoloženje, kar predstavlja tveganje predvsem pri bolnikih z nediagnosticirano bipolarno motnjo (50,51).

4.7. Maščobne kisline omega-3

Maščobni kislini omega-3 dokozaheksaenojska (DHA) in eikozapentaenojska (EPA) sta ključni za zdravje možganov. Medtem ko je DHA pomembnejša za strukturo in nevronalni razvoj, ima EPA izrazitejšo protivnetno vlogo in je bolj povezana z

uravnavanjem razpoloženja. Njena najmočnejše podprta uporaba v psihiatriji je pri zdravljenju velike depresivne motnje. Najnovejši krovni pregledi metaanaliz (umbrella review) potrjujejo, da so pripravki z visoko vsebnostjo EPA (običajno v odmerkih ≥ 1 g/dan) učinkoviti kot dodatek k standardnim antidepresivom. Maščobne kisline omega-3 so na splošno varne, vendar lahko v višjih odmerkih povzročijo prebavne motnje in vplivajo na strjevanje krvi (52).

4.8. Nutraceutiki z vplivom na vnetje, oksidativni stres in celično energijo

Kot navajajo obsežne klinične smernice, pripravljene s strani Svetovne zveze društev za biološko psihiatrijo (WFSBP) in Kanadske mreže za zdravljenje anksioznosti in motenj razpoloženja (CANMAT), je treba poleg snovi, ki neposredno vplivajo na serotoninški sistem, izpostaviti tudi nutraceutike, ki delujejo na druge pomembne patofiziološke poti, kot so oksidativni stres, vnetje in celična energija. Med njimi je **N-acetilcistein** (NAC), predstopnja antioksidanta glutationa, priporočen kot dodatek pri zdravljenju depresije in obsesivno-kompulzivne motnje. Podobno podporno vlogo ima **kurkumin**, katerega močno protivnetno delovanje se izkorišča kot dodatek pri depresiji. Na področju celične bioenergetike v možganih pa obetavne rezultate kaže kreatin, ki se je izkazal za učinkovit dodatek k antidepresivom predvsem pri ženskah, in **acetil-L-karnitin** (ALC), ki pomaga pri uravnavanju delovanja mitohondrijev. Vsi omenjeni nutraceutiki se uporabljajo kot dodatek k standardni terapiji z namenom izboljšanja odziva na zdravljenje preko vpliva na te komplementarne biološke poti (53).

5. VITAMINI IN MINERALI

Pomanjkanje določenih mikrohranil je pomemben dejavnik tveganja za nastanek in poslabšanje duševnih motenj. Čeprav je uravnotežena prehrana temelj, lahko ciljano dodajanje vitaminov in mineralov, še posebej v primeru dokazanega pomanjkanja, predstavlja učinkovito podporno terapijo. **Vitamini skupine B**, predvsem folat (B9), B12 in B6, so ključni za presnovo homocisteina in sintezo nevrotansmitorjev. Mednarodne klinične smernice dajejo močno priporočilo za uporabo L-metilfolata (aktivne oblike folne kisline) kot dodatek k antidepresivom pri zdravljenju velike depresivne motnje (53,54). Nizke ravni **vitamina D** so močno povezane z večjim tveganjem za depresijo. Čeprav dokazi za samostojno zdravljenje niso trdni, smernice priporočajo dodajanje vitamina D kot podporno terapijo pri veliki depresivni motnji, še posebej pri osebah z ugotovljenim pomanjkanjem. **Cink** ima pomembno vlogo pri uravnavanju vnetja in nevrotansmisije. Smernice ga priporočajo kot učinkovit dodatek k zdravljenju pri veliki depresivni motnji (53). Pomanjkanje **železa**, ki je pogosto pri otrocih in mladostnikih, je močno povezano z utrujenostjo, slabšo koncentracijo in simptomi ADHD, zato je nadomeščanje v primeru pomanjkanja

klinično pomembno (55). Dokazi za uporabo **magnezija** so manj trdni, čeprav se pogosto uporablja za lajšanje blagih simptomov anksioznosti in stresa (54).

6. KETOGENA DIETA

Pri ketogeni dieti v telo vnašamo veliko maščob, zmerno količino beljakovin in čim manj ogljikovih hidratov, kar vodi do stanja povečanega nastajanja ketonskih teles, ki jih možgani lahko uporabijo kot alternativni vir energije. Ketogena dieta je stara več kot 100 let in je eden najstarejših načinov zmanjšanja epileptičnih napadov, v zadnjem času pa so obetavni tudi učinki na nekatere duševne motnje, kot so shizofrenija, depresija in bipolarna motnja. Dokazano pomaga pri zmanjšanju epileptičnih napadov, hkrati pa kaže na ugodne učinke na stabilizacijo razpoloženja, prav tako pa ugodno vpliva na potek sladkorne bolezni tipa II. Pri pravilno izvajani ketogeni dieti pride tudi do zmanjšanja telesne mase. Bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo se morajo pred začetkom ketogene diete o tem posvetovati s svojim zdravnikom (56,57).

7. SKLEP

Samozdravljenje duševnih motenj je primerno pri lajšanju blažjih in prehodnih simptomov, kot so nespečnost, blaga potrtoost, podpora kognitivnim funkcijam in anksioznost. Ključno je razumevanje, da samozdravljenje ne nadomešča zdravniške obravnave. Pred vsakim samozdravljenjem je nujen posvet z zdravnikom ali farmacevtom, da se izključi možnost hujše osnovne bolezni, ki zahteva drugačno zdravljenje (npr. bipolarna motnja, shizofrenija, huda depresija). Izbira katerega koli pripravka naj vedno temelji na znanstvenih dokazih o njegovi učinkovitosti in varnosti. Z izjemo zdravil rastlinskega izvora in nekaj drugih snovi (melatonin, CBD) obravnavani pripravki niso na voljo kot zdravila, so pa navedene raziskave dokaz za njihovo (možno ugodno) učinkovanje oz. na znanstvenih dokazih temelječo uporabo.

8. LITERATURA

1. World Mental Health Report: Transforming Mental Health for All. 1st ed. Geneva: World Health Organization; 2022. 1 str.
2. World Health Organization. International classification of diseases 11th revision (ICD-11) [Internet]. 2024 [citirano 5. september 2025]. Dostopno na: <https://icd.who.int/en/>
3. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. J Evid-Based Integr Med. 2020;25:2515690X20967323.
4. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. European Medicines Agency; 2016. Report No.: EMA/HMPC/150846/2015.
5. Nandhini S, Narayanan KB, Ilango K. *Valeriana officinalis*: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. Asian J Pharm Clin Res. 1. januar 2018;11(1):36.
6. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba. European Medicines Agency; 2022. Report No.: EMA/HMPC/7695/2021.
7. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression - Linde, K - 2008 | Cochrane Library.
8. Asgarpanah J. Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Hypericum perforatum* L. Afr J Pharm Pharmacol. 22. maj 2012;6(19):1387-94.
9. Chrubasik-Hausmann S, Vlachojannis J, McLachlan AJ. Understanding drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): impact of hyperforin content. J Pharm Pharmacol. januar 2019;71(1):129-38.
10. Bakare OS, Mary AO. Phytochemical and Ethnopharmacological Review of *Humulus lupulus* L. on Its Traditional Uses and Biomedical Potential. J Angiother. 23. maj 2024;8(5):1-18.
11. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. European Medicines Agency; 2014. Report No.: EMA/HMPC/682384/2013.
12. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix and *Humulus lupulus* L., flos. 2020. Report No.: EMA/HMPC/327107/2017.
13. Kyrou I, Christou A, Panagiotakos D, Stefanaki C, Skenderi K, Katsana K, idr. Effects of a hops (*Humulus lupulus* L.) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. Hormones. 1. april 2017;16(2):171-80.

14. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. European Medicines Agency; 2013. Report No.: EMA/HMPC/196745/2012.
15. Petrisor G, Motelica L, Craciun LN, Oprea OC, Fikai D, Fikai A. *Melissa officinalis*: Composition, Pharmacological Effects and Derived Release Systems – A Review. *Int J Mol Sci.* januar 2022;23(7):3591.
16. More MP, Motule AS, Dongare PN, Patinge PA, Jawarkar RD, Bakal RL, idr. Pharmacognosy, phytochemistry, pharmacology and clinical application of *Ginkgo biloba*. *GSC Biol Pharm Sci.* 2021;16(2):229–40.
17. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. European Medicines Agency; 2015. Report No.: EMA/HMPC/321095/2012.
18. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. *Ginkgo biloba* for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003120.
19. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix. European Medicines Agency; 2012. Report No.: EMA/HMPC/232100/2011.
20. Ivanova Stojcheva E, Quintela JC. The Effectiveness of *Rhodiola rosea* L. Preparations in Alleviating Various Aspects of Life-Stress Symptoms and Stress-Induced Conditions-Encouraging Clinical Evidence. *Mol Basel Switz.* 17. junij 2022;27(12):3902.
21. Jagtap PN. A review article on *rhodiola rosea*: an adaptogen having multiple benefits. *Int J Pharm Sci Res.* 2020;7(12):62–9.
22. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Mill., aetheroleum. European Medicines Agency; 2020. Report No.: EMA/HMPC/143183/2010.
23. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Mill., flos. European Medicines Agency; 2020. Report No.: EMA/HMPC/143183/2010.
24. Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gensini GF, Firenzuoli F. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 1. december 2019;65:153099.
25. Cheah KL, Norhayati MN, Husniati Yaacob L, Abdul Rahman R. Effect of *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) extract on sleep: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2021;16(9):e0257843.
26. Speers AB, Cabey KA, Soumyanath A, Wright KM. Effects of *Withania somnifera* (*Ashwagandha*) on Stress and the Stress- Related Neuropsychiatric Disorders Anxiety, Depression, and Insomnia. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2021;19(9):1468–95.
27. Mikulska P, Malinowska M, Ignacyk M, Szustowski P, Nowak J, Pesta K, idr. *Ashwagandha* (*Withania somnifera*)-Current Research on the Health-Promoting Activities: A Narrative Review. *Pharmaceutics.* 24. marec 2023;15(4):1057.

28. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Final public statement on *Withania somnifera* (L.) Dunal, radix - First version. European Medicines Agency; 2011. Report No.: EMA/HMPC/681519/2012.
29. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Final assessment report on *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC., cortex. European Medicines Agency; 2014. Report No.: EMA/HMPC/259598/2014.
30. Marques O, Figueirinha A, Pina ME, Batista MT. *Uncaria tomentosa* as a Promising Natural Source of Molecules with Multiple Activities: Review of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry and Pharmacology. *Int J Mol Sci.* 15. julij 2025;26(14):6758.
31. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol.* 12. december 2013;150(3):791–804.
32. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. European Medicines Agency; 2014. Report No.: EMA/HMPC/646792/2013.
33. Kwee CM, van Gerven JM, Bongaerts FL, Cath DC, Jacobs G, Baas JM, idr. Cannabidiol in clinical and preclinical anxiety research. A systematic review into concentration–effect relations using the IB-de-risk tool. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* december 2022;36(12):1299–314.
34. Ranum RM, Whipple MO, Croghan I, Bauer B, Toussaint LL, Vincent A. Use of Cannabidiol in the Management of Insomnia: A Systematic Review. *Cannabis Cannabinoid Res.* april 2023;8(2):213–29.
35. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* april 2017;19(4):23.
36. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, idr. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* december 2019;6(12):995–1010.
37. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, idr. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* avgust 2014;11(8):506–14.
38. Asad A, Kirk M, Zhu S, Dong X, Gao M. Effects of Prebiotics and Probiotics on Symptoms of Depression and Anxiety in Clinically Diagnosed Samples: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Rev.* 1. julij 2025;83(7):e1504–20.
39. Johnson KVA, Steenbergen L. Probiotics reduce negative mood over time: the value of daily self-reports in detecting effects. *NPJ Ment Health Res.* 9. april 2025;4:10.

40. Lukić I, Ivković S, Mitić M, Adžić M. Tryptophan metabolites in depression: Modulation by gut microbiota. *Front Behav Neurosci.* 2022;16:987697.
41. Hartmann E, Spinweber CL. Sleep induced by L-tryptophan. Effect of dosages within the normal dietary intake. *J Nerv Ment Dis.* avgust 1979;167(8):497–9.
42. Sutanto CN, Loh WW, Kim JE. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutr Rev.* 10. januar 2022;80(2):306–16.
43. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD003198.
44. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O, en representación del Grupo de estudio de insomnio de la Sociedad Española de Sueño (SES). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia.* september 2022;37(7):575–85.
45. Cruz-Sanabria F, Bruno S, Crippa A, Frumento P, Scarselli M, Skene DJ, idr. Optimizing the Time and Dose of Melatonin as a Sleep-Promoting Drug: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Dose-Response Meta-Analysis. *J Pineal Res.* avgust 2024;76(5):e12985.
46. Culpepper L, MD, MPH, *, Wingertzahn MA, PhD. Psychiatrist.com. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: A Systematic Review of Efficacy and Safety.
47. Meolie AL, Rosen C, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N, Aguiard RN, idr. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 15. april 2005;1(2):173–87.
48. Hepsomali P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 17. september 2020;14.
49. Li MY, Liu HY, Wu DT, Kanaan A, Geng F, Li HB, idr. L-Theanine: A Unique Functional Amino Acid in Tea (*Camellia sinensis* L.) With Multiple Health Benefits and Food Applications. *Front Nutr [Internet].* 4. april 2022 [citirano 6. september 2025];9. Dostopno na: 1
50. Baden KER, McClain H, Craig E, Gibson N, Draime JA, Chen AMH. S-Adenosylmethionine (SAME) for Central Nervous System Health: A Systematic Review. *Nutrients.* 18. september 2024;16(18):3148.
51. Peng TR, Cheng HY, Wu TW. S-Adenosylmethionine (SAME) as an adjuvant therapy for patients with depression: An updated systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2024;86:118–26.
52. Lu Y, Qiao D, Mi G. Clinical impacts of n-3 fatty acids supplementation on depression symptoms: an umbrella review of meta-analyses. *Br J Nutr.* 14. marec 2024;131(5):841–50.
53. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS, idr. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals

- and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. julij 2022;23(6):424–55.
54. Firth J, Teasdale SB, Allott K, Siskind D, Marx W, Cotter J, idr. The efficacy and safety of nutrient supplements in the treatment of mental disorders: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA*. oktober 2019;18(3):308–24.
 55. Talib M, Rachdi M, Papazova A, Nicolis H. The Role of Dietary Patterns and Nutritional Supplements in the Management of Mental Disorders in Children and Adolescents: An Umbrella Review of Meta-Analyses: Le rôle des habitudes alimentaires et des suppléments nutritionnels dans la prise en charge des troubles mentaux chez les enfants et les adolescents : une méta-revue de méta-analyses. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. avgust 2024;69(8):567–89.
 56. Ozan E, Chouinard VA, Palmer CM. The Ketogenic Diet as a Treatment for Mood Disorders. *Curr Treat Options Psychiatry*. 1. september 2024;11(3):163–76.
 57. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*. marec 2007;119(3):535–43.

DUŠEVNA STISKA, UČINKOVITOST PSIHOTERAPIJE IN STIGMA, POVEZANA Z JEMANJEM ANTIDEPRESIVOV

OSEBNA IZKUŠNJA PACIENTKE

Danaja Lorenčič, mag. soc.

Novinarka in pisateljica

Povzetek

Z anoreksijo sem se spopadala več kot dvajset let in zanjo poiskala psihoterapevtsko pomoč. Prepričana sem bila, da mi bo pomagala in da ne bom nikoli potrebovala dodatne pomoči, saj me je bilo strah antidepresivov in psihiatrične obravnave. Toda ko se je stanje poslabšalo in so se pojavili simptomi drugih duševnih težav, sem poiskala pomoč dežurnega psihiatra, ki mi je predpisal antidepresive in uspavala zaradi hude oblike nespečnosti. Predlagal mi je tudi, naj nadaljujem s psihoterapijo.

Ko sem antidepresive prevzela v lekarni, sem bila polna dvomov, predsodkov in strahov, zato sem jih pospravila v omaro in jemala samo uspavala. Ker pa so se težave z nespečnostjo kljub jemanju uspaval nadaljevale, sem začela razmišljati, da so antidepresivi najbrž edina rešitev. Toda najprej sem morala opraviti s predsodki do njih in teh ni bilo malo.

Po dveh ali treh tednih jemanja se je izkazalo, da so bili zame rešilna bilka, saj se je spanje uredilo in nisem imela težav zaradi neželenih učinkov. Še vedno jih jemljem in obiskujem psihiatrinjo, o čemer sem pisala v knjigi *Iskanje izgubljenega jaza*, nadaljujem pa tudi s psihoterapijo, saj verjamem, da mi kombinacija psihoterapevtske in psihiatrične obravnave (z zdravili) najbolj pomaga pri zdravljenju anoreksije in obvladovanju depresije.

Vsebina

1. UVOD
2. ZAKAJ POTREBUJEM ANTIDEPRESIVE, ČE NISEM DEPRESIVNA?
3. STRAH PRED ANTIDEPRESIVI, PRED POMIRJEVALI PA NE
4. PREDSDOKI, POVEZANI Z ANTIDEPRESIVI
5. ANTIDEPRESIVI – NUJNO ZLO ALI REŠITEV?
6. SKLEP
7. LITERATURA

1. UVOD

Leta 2013 sem prvič poiskala strokovno pomoč zaradi anoreksije. Najprej sem se obrnila na zdravnico, saj sem bila prepričana, da je uradna medicina najboljša rešitev za zdravljenje telesnih težav, kamor sem uvrščala anoreksijo, čeprav sem slutila, da je povezana tudi z delovanjem psihe. Zdravnica me je napotila h klinični psihologinji, ki sem jo obiskala le dvakrat, ker se z njo nisem ujela, predvsem pa nisem bila zares pripravljena sprejeti strokovne pomoči, saj sem si domišljala, da lahko anoreksijo premagam sama.

Sram me je bilo, da potrebujem strokovno pomoč »le« zaradi tega, ker imam nezdrav odnos do hrane, stradam in pretirano nadzorujem svojo telesno težo. Takrat se v Sloveniji med laično javnostjo o motnjah hranjenja še ni veliko govorilo, prav tako je bilo precej predsodkov, povezanih z njimi. Nema lokrat sem namreč slišala, da gre za razvajenost privilegiranih deklet.

Ironično je bilo, da sem v tistem obdobju pisala znanstveni magisterij s področja motenj hranjenja – natančneje, kako na njihov razvoj vpliva zgodnji odnos med mamó in otrokom v oralni in analni fazi njegovega razvoja. Toda bolj kot tema je bilo zame pomembno, da je bila moja mentorica dr. Vesna Vuk Godina, saj sva vzpostavili zaupen odnos, zato sem ji priznala, da imam anoreksijo. Ni me obsojala, temveč mi je predlagala, naj poiščem strokovno pomoč in mi izročila telefonski številki dveh terapevtk. Še isti dan sem se dogovorila za posvet s psihoterapevtko, ki se je prva oglasila. Danes vem, da sem takrat naredila pomemben korak, saj sem poiskala strokovno pomoč za duševno motnjo z najvišjo stopnjo umrljivosti.

2. ZAKAJ POTREBUJEM ANTIDEPRESIVE, ČE NISEM DEPRESIVNA?

Med epidemijo koronavirusa sem izgubila delo in nehala spati. Več tednov sem se borila z grozljivo nespečnostjo, ki je dosegla vrhunec med kratkim družinskim oddihom v toplicah.

Takrat nisem obiskovala terapije, temveč sem jo po petih letih opustila, ker se stanje ni izboljšalo, temveč poslabšalo (moja telesna teža je bila nižja kot pred začetkom terapije). Poleg anoreksije sem se namreč spopadala s hudo obliko nespečnosti, ki je trajala več tednov, in za katero sem pozneje izvedela, da je bila eden od simptomov depresije.

Psihoterapijo sem prekinila, ker se mi je zdelo, da se vrtim v začaranem krogu in da terapevtka ni bila dovolj strokovna, vendar sem bila pripravljena nadaljevati s terapijo pri kom drugem, če bi to pripomoglo k boljšemu spancu, saj sem bila že pošteno obupana in čisto izžeta. Zaradi nespečnosti sem imela občutek, da se moji notranji programi niso pravilno naložili in da je kolesje v moji glavi nepopravljivo

poškodovano. Strah me je bilo tudi, da bi se mi dokončno zmešalo in bi me hospitalizirali, kar je bilo zame nesprejemljivo. Ideja, da več tednov ne bi videla hčerke in moža, bi bila zame najhujša kazen. Toda v resnici sta me po svoje že izgubila – telesno sem bila prisotna, psihično pa povsem zlomljena in izgubljena. Bila sem le še senca same sebe.

Ko sem zaradi izčrpanosti komaj še stala na nogah, so mi bližnji pomagali iskati psihoterapevta, ki bi mi znal pomagati. Poklicali so več kliničnih psihologov in nevropsihiatra, vendar so se vsi strinjali, da je tako hudo obliko nespečnosti treba najprej zdraviti s psihiatrično obravnavo, šele potem s psihoterapijo. To me je zelo prestrašilo, saj sem imela predsodke pred psihiatri, ker sem verjela, da zdravijo le takšno obliko norosti, kot je prikazana v filmu *Let nad kukavičjim gnezdом*.

Toda med kratkim družinskim oddihom sem prišla do točke, ko nisem zmogla več tako naprej, saj se mi je od utrujenosti že bledlo, zato sem bila pripravljena narediti vse, da bi lahko zaspala. Ker nisem mogla spati niti v toplicah, sem poklicala na *Oddelkom za psihiatrijo UKC Maribor* in dežurni psihiatrinji pojasnila, da že nekaj tednov ne morem spati več kot uro ali dve na noč, včasih pa bedim celo do jutra. Svetovala mi je, naj se čim prej oglasim na oddelku, zato smo prekinili dopust in se odpravili v Maribor.

Ko sem čez nekaj ur stala pred *Oddelkom za psihiatrijo* in čakala, da me sprejme dežurni psihiater, sem se tresla od sramu in strahu. Skozi misli mi je švignilo, da sem dokončno prestopila mejo med normalnostjo in norostjo.

Toda strah je bil odveč, saj je bil psihiater prijazen in razumevajoč. Pozorno mi je prisluhnil in mi povedal, da nisem edini človek, ki se spoprijema s tako hudo obliko nespečnosti, kar me je pomirilo. Predpisal mi je uspavala (Sanval) in antidepresive (Mirzaten), ki naj bi jih sočasno jemala en teden, potem pa naj bi jemala le Mirzaten. Bila sem zgrožena, ker mi je psihiater predpisal antidepresive. Opozoril me je, da se bom morda zaradi njih zredila, in v tistem trenutku me je to prestrašilo, kar je bil še en dokaz več, da nisem premagala anoreksije. Potem mi je dal seznam psihoterapevtov in predlagal, naj nadaljujem s psihoterapijo, kar sem upoštevala.

Ko sem odšla z oddelka, sem v lekarni prevzela tablete, vendar sem bila polna dvomov in strahov. »*Zakaj potrebujem antidepresive, če nisem depresivna?*«, me je kljuvalo. Občasno sem čez dan čutila tesnobo v prsih, vendar sem jo po navadi pregnala s sprehodom, meditacijo ali poslušanjem glasbe, le ponoči, ko nisem mogla spati, se mi je zdelo, da se dušim in da me nekdo stiska za vrat. A niti za trenutek nisem pomislila, da sem depresivna. Prepričana sem bila, da ne morem imeti anoreksije in depresije hkrati. Toda pozneje se je izkazalo, da sem se motila.

Še isti dan sem sklenila kompromis, ne da bi se posvetovala s strokovnjakom: jemala bom samo uspavala, antidepresive pa bom pospravila v omaro. »*Ne potrebujem jih, ker*

sem močna, sposobna in vztrajna, zato bom rešila težave z nespečnostjo brez njih,« sem se slepila. Uspavala sem namreč poznala, saj sem jih že jemala, kadar sem imela težave z nespečnostjo, in sem se nanje zlahka navadila, medtem ko me je bilo antidepresivov groza.

3. STRAH PRED ANTIDEPRESIVI, PRED POMIRJEVALI PA NE

O škodi, ki jo povzročajo pomirjevala in uspavala, se še vedno premalo govori. Tudi sama sem jih raje uporabljala kot antidepresive, ker je bilo v moji okolici jemanje pomirjeval in uspaval skoraj normalizirano, medtem ko je veljajo, da antidepresive jemljejo ljudje, s katerimi je nekaj zelo narobe. Celo med znanci in znankami, ki so zdravniki in psihiatri, sem slišala predsodke glede tega, češ: »Drugim jih predpišem, sama pa jih že ne bi jemala.«

Poleg tega poznam kar nekaj žensk, ki že več let jemljejo uspavala in pomirjevala, kakor da so bonboni, ter jih poplaknejo z alkoholom (nekatero celo čez dan), medtem ko se antidepresivov otepajo kot hudič križa, kar utemeljujejo s prepričanjem, da lahko »od njih postaneš odvisen in da so nevarni«. No, če sem povsem iskrena, sem tako razmišljala tudi sama. Čeprav sem vedela, da so tudi uspavala in pomirjevala lahko problematična, sem se jih manj bala kot antidepresivov.

Po tem, ko mi je psihiater predpisal antidepresive, se jih nisem dotaknila, temveč sem hotela dokazati, da zmorem brez njih (oziroma »le« z uspavali), naročila pa sem se tudi na pregled pri klinični psihologinji in psihoterapevtki v zdravstvenem domu. Samopomoči sem se lotila, kot da se pripravljam na maraton osemurnega spanja. Pila sem čaje za umirjanje, vsak večer sem meditirala, izvajala sem dihalno tehniko 4-7-8, skrbela sem za redno telesno dejavnost, kar je pomenilo vsaj deset tisoč korakov dnevno na svežem zraku, obenem pa sem bila dovolj dolgo izpostavljena naravni svetlobi. Opustila sem kofein, med prehranske dodatke uvrstila melatonin, maščobne kisline omega-3 in povečala odmerke vitamina B, dve uri pred spanjem nisem uporabljala telefona, računalnika, televizije, prav tako sem pazila, da je bila temperatura v spalnici primerna ... Higijene spanja sem se torej strogo držala. Toda nič ni pomagalo, ker se nisem mogla sprostiti in me je bilo odhoda v posteljo vedno bolj strah.

Ko neko noč nisem mogla zaspati niti z uspavali in sem bedela do jutra, sem bila čisto obupana. Naslednji dan sem se počutila, kot da sem pijana, saj sem komaj hodila in skrbela za hčerko. Mož je takrat opazil, da nujno potrebujem pomoč, zato je poklical nevropsihiatra dr. Jožeta Magdiča in ga prosil za nasvet. Pričakovala in upala sva, da bo predlagal psihoterapijo ali kakšno sprostitevno metodo, vendar je bil zelo neposreden in jasen, saj je rekel, da nujno potrebujem antidepresive: »In to takoj! Toda najprej mora opraviti s predsodki pred njimi, sicer ne bodo učinkovali,« je bil odločen.

Zdelo se mi je, kakor da vidi v mojo glavo. *Kako je vedel, da imam predsodke pred njimi?* Toda njegova neomajnost me je streznila. Nežen, mehek pristop se pri meni večinoma ne obnese, ker začnem iskati argumente, s katerimi sem večkrat oteževala oziroma sabotirala zdravljenje duševnih težav. Zaradi odločnosti in strokovnega pojasnila dr. Magdiča sem končno sprevidela, da nimam druge izbire, če želim rešiti stisko, v katero me je pahnila kronična nespečnost.

Kljub temu sem bila še vedno razdvojena in prestrašena. Do antidepresivov sem čutila grozen odpor, a obenem sem vedela, da ogrožam svoje duševno in telesno zdravje, saj sem poleg nespečnosti izgubljala tudi telesno težo. Da bi končno začela spati in bi bila spet podobna sebi, sem torej vzela prvo tableto in spanje se je kmalu uredilo, prav tako sem kmalu začela redno obiskovati psihoterapijo pri psihoterapevtki in specialistki klinične psihologije, ki je izvajala psihodinamski pristop in je predlagala, da obiskujem tudi psihiatra, ki bo spremljal zdravljenje z antidepresivi, kar sem upoštevala.

4. PREDSDODKI, POVEZANI Z ANTIDEPRESIVI

Preden sem pogoltnila prvo tableto, sem brala izkušnje uporabnikov antidepresivov na forumih, kar močno odsvetujem, saj se je strah le še povečal. Spraševala sem se namreč vse mogoče. *Ali so antidepresivi varni in uničujejo možgane? Mi bodo spremenili osebnost in zameglili um? Bom imela grozljive neželene učinke? Bom postala odvisna od njih? Se bom spremenila v rastlino in cele dneve buljila v strop? Lahko zaradi njih dobim raka? Bom umrla zaradi serotoninskega sindroma?*

Večina strahov je bila povezanih z izkušnjami ljudi, ki sem jih poznala in so jemali antidepresive. Neki znanec je zaradi njih več dni samo strmel v strop in pridobil telesno težo, zato jih je opustil, ker se je spremenil v otopelo in popolnoma pasivno osebo. Prijateljica pa mi je zaupala, da je imel njen mož zaradi njih zmanjšan libido in anorgazmijo (nezmožnost doseganja orgazma), kar je slabo vplivalo na njuno spolno življenje.

Ko sem jih jemala že nekaj tednov, so se pojavili novi dvomi. *Kaj pa, če vseeno raje poskusim s kapljicami CBD, kot so mi predlagali sorodniki in znanke? Je sploh smiselno, da jemljem antidepresive, če končno lahko spim? Jih bom potrebovala vse življenje? Kaj se bo zgodilo, če jih neham jemati – me čaka kaj groznega, kot sem zasledila v medijih? Kako se lahko temu izognem in jih neham jemati brez hujših posledic?*

Strahove, dvome in predsodke je pomirila psihiatrinja, ki mi je pojasnila vse, kar me je zanimalo in plašilo glede antidepresivov. Čeprav sem se prve obravnave pri njej bala, saj sem domnevala, da je to neizpodbiten dokaz, da sem mentalno neuravnovešena oseba, je bil strah povsem odveč, ker je bila sočutna, prijazna in topla, prostor pa je celo razelektrila s humorjem. Na tem mestu naj dodam, da je psihiatrinja

po izobrazbi tudi psihoterapevtka, zato je obravnava pri njej potekala podobno kot pri terapevtki – le da manj pogosto.

Neželene učinke antidepresivov sem občutila prva dva tedna, a ker sem jemala zelo majhen odmerek, niso bili tako strašni, kot sem se bala. Čutila sem slabost in utrujenost, imela sem suha usta. Zredila pa se nisem, kot me je opozoril dežurni psihiater, čeprav bi bilo to v mojem primeru še kako zaželeno. Na drugi obravnavi, nekaj mesecev po začetku jemanja antidepresivov, mi je psihiatrinja rekla, da sem precej bolj umirjena, kar je bila posledica jemanja Mirzatena.

Sram in vprašanje, kaj si bodo mislili drugi, ko bodo izvedeli, da jemljem antidepresive, sta me spremljala zelo dolgo. O tem sem do izida knjige *Iskanje izgubljenega jaza* (leta 2025) govorila le z ljudmi, ki so mi blizu. Večinoma me niso obsojali, nekateri pa so izrazili pomisleke. Toda nisem se ozirala na druge, ker sem zaupala stroki in vedela, da potrebujem strokovno pomoč, sicer bi se duševne težave stopnjevale. Sčasoma pa sem celo odkrila, da še zdaleč nisem edina, ki jemlje antidepresive, le da o tem redkokdo upa govoriti.

5. ANTIDEPRESIVI – NUJNO ZLO ALI REŠITEV?

Ko sem se med nastajanjem knjige *Iskanje izgubljenega jaza* pogovarjala z ljudmi, ki so obiskovali psihoterapijo, je večina od njih izrazila strah in zadržke glede antidepresivov, kar kaže, da so v slovenski družbi še vedno močno zakoreninjeni predsodki pred njimi.

Moški, ki sem ga v knjigi poimenovala Martin, mi je zaupal: »Antidepresive sem v lekarni sicer prevzel, a jih nisem hotel jemati, ker sem mislil, da bom s tem dosegel dno. Da bom moralno propadel. Da bom pokazal, da sem šibek, česar pa si nisem hotel dovoliti. Najbrž je vse to izviralo iz družine, v kateri je bilo jemanje antidepresivov zasramovano. Odpor do njih sem imel tudi zaradi izkušenj znanca, ki je bil zaradi njih videti kot rastlina. Bal sem se, da bom tudi sam postal takšen – da ne bom več ničesar čutil in bom postal robot, obenem pa ne bom imel več nadzora nad sabo. Bolečino in depresijo sem namreč poznal, medtem ko tablet nisem; nisem vedel, kako učinkujejo, zato sem raje trpel. Mislil sem, da se mi bo zmešalo, če bom jemal antidepresive, zato sem jih pospravil v omaro. Občasno sem jih sicer pogledal, a so se mi zdeli kot zvita kača, ki me bo ugriznila in zastrupila. Govoril sem si, da ne morem biti človek, ki jemlje tablete, temveč močen moški, ki sam rešuje težave.«

Ženska, ki sem jo imenovala Katarina, mi je povedala, da ji je zdravnik predpisal antidepresive, ker je domneval, da ima depresijo.

»Osebni zdravnik mi je predpisal antidepresive, ko sem mu povedala, kako se počutim. Toda po prvi tableti mi je bilo zelo slabo, niti stati nisem mogla, zato

naslednji dan nisem mogla skrbeti za otroka. Zdravniku sem povedala, da si tega preprosto ne morem privoščiti. Razumel me je in spoštoval mojo odločitev. Odločila sem se, da bom depresijo premagala brez antidepresivov.«

Neki drugi ženski, ki sem jo poimenovala Mojca, je klinična psihologinja priporočila jemanje antidepresivov za zdravljenje poporodne depresije.

»Predlagala mi je antidepresive, ki jih predpiše zdravnik ali psihiater, a sem jih zavrnila, ker nisem želela nehati dojeti. To me je spodbudilo, da sem se res posvetila terapiji. Zelo sem si želela, da bi mi uspelo brez zdravil. Ne bi jih želela jemati, razen za skrajno resna stanja, kot so psihoze in podobno.«

Tudi sama sem zelo dolgo razmišljala o priznanju, da jemljem antidepresive, ker sem slutila, kaj s tem tvegam – posmeh, obsojanje, zaničevanje, zgražanje. Morda zveni nenavadno, vendar me je bilo bolj strah pisati o jemanju antidepresivov kot o anoreksiji in depresiji, ker sem domnevala, da je jemanje antidepresivov bolj stigmatizirano kot duševne motnje.

A med nastajanjem knjige o psihoterapiji sem odkrila, da ne morem razpredati o tem, kako mi je pomagala psihoterapija pri zdravljenju duševnih motenj, če zamolčim, da sem potrebovala dodatno pomoč. Če bi jemanje antidepresivov zamolčala, bi bilo to hinavsko in nepošteno, saj bi učinke zdravljenja pripisovala le psihoterapiji, kar v mojem primeru ne drži. Ko mi je grozil kolaps, mi je namreč pomagala kombinacija psihoterapije in psihiatrične obravnave (z zdravili).

Nikakor ne obžalujem priznanja, da jemljem antidepresive in da obiskujem psihiatrinjo, saj sem s svojo zgodbo želela ljudem vliti upanje in pogum, da poiščejo strokovno pomoč. Pomembno se mi zdi, da ljudje zaupajo strokovnjakom in da v hudi stiski ne ostajajo prepuščeni sebi. Želim si, da v Sloveniji obiskovanje psihiatra in jemanje zdravil za duševne motnje ne bi bil več znak poraza, temveč poguma, saj s tem dokažeš, da se spoprijemaš z duševnimi težavami in jih ne pometaš pod preprogo v upanju, da se bodo rešile same.

Ob tem želim poudariti, da je pri zmanjševanju stigme glede uporabe antidepresivov zelo pomemben tudi strokoven odnos farmacevtov in farmacevtk. Kadar grem v lekarno me namreč popolnoma enako obravnavajo, če pridem po antidepresive ali po serum za obraz.

To nikakor ni samoumevno, saj takšen – topel in človeški pristop lahko marsikomu odvzame breme. Kajti, ko greš v lekarno prvič po antidepresive, te lahko spremljajo strahovi, sram in misel: »Kaj bodo rekli v lekarni, ko bodo videli, da sem prišel po antidepresive?« Zaradi tega je zelo pomembno, da ti človek »na drugi strani pulta« ta korak olajša. In meni so ga vedno.

6. SKLEP

Zaradi dolgoletnega spoprijemanja z anoreksijo in depresijo, ki sta na neki točki vodili v izgorelost, ki je zahtevala dolgotrajno bolniško odsotnost, se zavedam, da je skrb zase in za duševno zdravje moja odgovornost in da je pomembna vsak dan, ne le takrat, ko se pojavijo težave.

Na to me je večkrat opozorila tudi psihiatrinja. Ko sem jo vprašala, kdaj lahko neham jemati antidepresive, mi je namreč odgovorila: »Pacientkam, ki imajo anoreksijo, rečem, da takrat, ko bodo normalno jedle. Ker pri vas na tem področju opažam napredek, pa je odgovor drugačen. Ko bom opazila, da dobro skrbite zase – da ste dobra notranja mama svojemu notranjemu otroku.«

To si želim tudi sama, zato sem njeno pojasnilo sprejela kot dodatno spodbudo in motivacijo, da dobro poskrbim zase. In zame to pomeni, da skrbim za zdrav življenjski slog (dovolj spim in jem), obiskujem psihoterapevtko in psihiatrinjo, obenem pa jemljem antidepresive, dokler psihiatrinja ne oceni, da to ni več potrebno.

7. LITERATURA

Lorenčič D. Iskanje izgubljenega jaza. Ljubljana: Mladinska knjiga Založba; 2025.

PROTOKOL ZA OBRAVNAVO BOLNIKA Z DEPRESIJO V ZUNANJI LEKARNI

Mateja Kadilnik, mag. farm., spec. klin. farm.

Celjske lekarne

Povzetek

Farmacevti v zunanjih lekarnah imamo ključno vlogo pri promociji duševnega zdravja, zgodnjem prepoznavanju težav in usmerjanju k zdravniku. Zaradi dobre dostopnosti smo za mnoge bolnike prvi strokovni naslov. Ob izdaji zdravil kot povezava med predpisom in uporabo zagotavljamo jasna, bolniku prilagojena navodila za varno in učinkovito uporabo ter z motivacijskim pristopom spodbujamo sodelovanje pri zdravljenju. Smiselno je, da takšno svetovanje poteka v okviru multidisciplinarne obravnave, usklajeno z drugimi izvajalci bolnikove oskrbe.

Vsebina

1. UVOD
2. FARMACEVT IN PREPOZNAVANJE BOLEZNI
3. FARMACEVT IN ZDRAVLJENJE BOLEZNI
4. GLAVNI ELEMENTI SVETOVANJA FARMACEVTA OB IZDAJI ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE DEPRESIJE
 - 4.1. Svetovanje glede pravilnega jemanja zdravil
 - 4.2. Preverjanje neželenih učinkov med zdravljenjem
 - 4.3. Preverjanje interakcij
 - 4.4. Sodelovanje bolnika pri zdravljenju
 - 4.5. Dodatni nasveti farmacevta pri podpori zdravljenja depresije
5. SKLEP
6. LITERATURA

1. UVOD

Duševno zdravje je pomembna komponenta definicije zdravja, enakovreden del fizičnemu zdravju. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) ga opredeljuje kot »stanje dobrega počutja, v katerem posameznik razvija svoje sposobnosti, se spoprijema s stresom v vsakdanjem življenju, učinkovito in plodno dela ter prispeva v svojo skupnost« (1). Problematika duševnega zdravja postaja vse resnejša, saj so duševne motnje v zadnjih desetletjih v najstrmejšem porastu med vsemi boleznimi. Po podatkih globalne študije *Global Burden of Mental Disorders* se je od leta 1990 do 2021 incidenca duševnih motenj povečala za več kot 15 % (2). Pandemija COVID-19 je ta trend še pospešila – v prvem letu pandemije je bilo zaznано kar 25-odstotno povečanje prevalence anksioznosti in depresije (3).

Depresija je ena najpogostejših duševnih motenj sodobnega časa, ki prizadene ljudi vseh starosti, spolov in družbenih slojev ter vpliva na kakovost življenja in delovanje v družbi. Je eden vodilnih vzrokov invalidnosti, v prihodnjih letih pa naj bi postala najpogostejši vzrok bolezni na globalni ravni. Na svetu se z depresijo sooča približno 280 milijonov ljudi, kar predstavlja 3,8 % celotnega prebivalstva (4).

Tudi v Sloveniji predstavljajo depresivne in anksiozne motnje najpogostejše duševne težave odraslih. Po podatkih Eurostata je v Sloveniji približno 85.000 oseb s klinično opredeljenimi depresivnimi motnjami, kar pomeni, da ima depresijo približno 5,1 % prebivalstva oziroma več kot vsak dvajseti Slovenec (7, 8). Depresija tako predstavlja enega največjih javnozdravstvenih izzivov, ki zahteva celostne pristope preprečevanja, zgodnjega prepoznavanja in učinkovitega zdravljenja.

V primarni zdravstveni oskrbi je bolezen pogosto neprepoznana, saj bolniki namesto psihopatoloških simptomov pogosto navajajo somatske težave, kot so kronične bolečine (najpogosteje v vratu, prsih, trebuhu, sklepih, križu), vztrajno utrujenost, glavobol, gastrointestinalne težave in motnje spanja, ki so lahko spremljajoči simptomi depresije (8). Pravočasno prepoznavanje depresije je ključnega pomena, saj omogoča zgodnje zdravljenje in zmanjšuje tveganje za prehod motnje v kronično obliko. Zdravljenje depresije praviloma vključuje celostni pristop, ki združuje psihoterapevtske metode, farmakološko zdravljenje z antidepresivi in po potrebi anksiolitiki ter ukrepe za spremembo življenjskega sloga, kot so redna telesna dejavnost, higiena spanja in uravnotežena prehrana. Učinkovita terapevtska obravnava bistveno izboljša kakovost življenja, zmanjšuje verjetnost ponovitve bolezni in omogoča hitrejšo reintegracijo posameznika v vsakdanje socialno in poklicno okolje (8).

Farmacevti v zunanjih lekarnah imajo večplastno vlogo, ki presega zgolj izdajo zdravil: v neposrednem stiku lahko prepoznajo znake depresije, opravijo kratko

presejalno oceno in bolnika pravočasno usmerijo k zdravniku (9, 10). Vključitev farmacevta v obravnavo je povezana z boljšim sodelovanjem pri zdravljenju ter klinično pomembnim zmanjšanjem simptomov, merjenim z validiranimi standardiziranimi orodji (11). V mednarodni literaturi so opisani tudi modeli teleobravnav (bolnik-farmacevt-zdravnik) z visokim deležem upoštevanih farmacevtskih priporočil s strani zdravnikov (12).

V Sloveniji to vlogo uresničujemo v okviru nacionalnega programa, ki vključuje farmakoterapijske preglede (FTP) ter drugih programov, kot so pregled uporabe zdravil (PUZ), programov brezšivne skrbi in različnih aktivnostih v zunanjih lekarnah in v bolnišnicah. FTP potekajo v ambulantni farmacevta svetovalca, kamor bolnika napoti zdravnik. Farmacevt sistematično oceni terapijo, preveri skladnost zdravil s smernicami, opozori na neprimerna zdravila in interakcije ter predlaga optimizacijo terapije (13). Ker so bolniki z depresijo pogosto izpostavljeni polifarmaciji, so lahko ugotovitve retrospektivne kohortne študije pri starejših bolnikih z duševnimi motnjami, ki je pokazala zmanjšanje števila zdravil in potencialno neustreznih zdravil po farmacevtskem pregledu, uporabne tudi pri tej populaciji (14). Pregled uporabe zdravil (PUZ), ki ga magistri farmacije izvajajo v lekarnah, dopolnjuje FTP, saj bolniku pomaga bolje razumeti terapijo, zmanjšuje napake pri uporabi zdravil in preprečuje prezgodnjo prekinitve zdravljenja, ki je pri depresiji pogost vzrok neuspeha (15).

2. FARMACEVT IN PREPOZNAVANJE BOLEZNI

Farmacevti v lekarnah sodijo med najbolj dostopne zdravstvene strokovnjake, saj bolniki lekarno obiščejo bistveno pogosteje kot svojega osebnega zdravnika, pogosto celo dvakrat pogosteje (16). Pogosti obiski iste lekarne in navezanost na izbranega farmacevta krepijo relacijsko kontinuiteto, ki omogoča vzpostavitev zaupanja in učinkovite komunikacije (17). Tak odnos farmacevtu omogoča, da bolje spozna bolnikove navade, vedenje in morebitne spremembe v njegovem počutju. Neposredna interakcija pri izdaji zdravil in farmacevtskem svetovanju pa mu ob tem nudi edinstveno priložnost za zgodnje prepoznavanje znakov depresije in pravočasno usmeritev bolnika k ustrezni nadaljnji obravnavi (18).

Na depresijo je mogoče posumiti, kadar bolnik navaja dolgotrajno žalostno razpoloženje ali izgubo zanimanja za dejavnosti, ki običajno prinašajo zadovoljstvo. Ti simptomi morajo trajati vsaj dva tedna in se pogosto pojavljajo skupaj z nespečnostjo ali pretiranim spanjem, spremembami apetita, upočasnjanim mišljenjem, težavami s koncentracijo ter občutki ničvrednosti. V hujših primerih se lahko pojavijo tudi samomorilne misli ali vedenje (9, 18).

V lekarni depresija pri bolnikih pogosto ni prepoznana neposredno, temveč se izraža posredno. Bolniki pomoč največkrat iščejo zaradi telesnih težav brez jasne organske

razlage ali pa zaprosijo za zdravila za lajšanje nespečnosti, slabega počutja in stresa. Takšni vzorci vedenja lahko farmacevta opozorijo na možno prisotnost depresije ter predstavljajo izhodišče za nadaljnji pogovor. Raziskave kažejo, da so v primarni zdravstveni oskrbi pri bolnikih z depresijo somatski simptomi pogosto prevladujoči, kar lahko vodi v njihovo napačno razumevanje kot telesne bolezni in posledično v spregledano ali odloženo prepoznavo depresije (8). Ko farmacevt posumi na depresijo, je njegova naloga, da bolnika empatično in brez stigmatizacije spodbudi k obisku osebnega zdravnika oziroma specialista. Na ta način lahko pomembno prispeva k zgodnejšemu odkrivanju bolezni ter večji verjetnosti uspešnega zdravljenja. Pri komunikaciji z bolnikom, pri katerem obstaja sum na depresijo, se priporočata kratki presejalni vprašanji iz vprašalnika PHQ-2: »Ste se v zadnjem mesecu pogosto počutili žalostni, obupani ali brezvoljni?« in »Ste v zadnjem mesecu izgubili zanimanje ali veselje pri dejavnostih, ki so vam bile običajno v užitek?«. Ob pritrdilnem odgovoru farmacevt bolnika usmeri k zdravniku, kjer se izvede podrobnejša ocena duševnega stanja (npr. s pomočjo vprašalnika PHQ-9). Pomemben je empatičen način komunikacije – namesto minimiziranja težav (npr. »bo že bolje«) je primerneje reči: »Mora biti zelo težko, ko se počutite tako brezvoljni.« Tak pristop krepi zaupanje in spodbuja bolnika k iskanju pomoči (9).

Primer komunikacije:

Farmacevt: »Opažam, da ste omenili utrujenost in pomanjkanje volje. Ste se v zadnjem mesecu pogosto počutili žalostni, obupani ali brezvoljni?«

Bolnik: »Da, pogosto.«

Farmacevt: »Razumem ... In ali ste v tem času izgubili zanimanje ali veselje pri dejavnostih, ki so vam bile običajno v užitek?«

Bolnik: »Res je, ničesar se več ne veselim.«

Farmacevt: »Mora biti zelo težko, ko se počutite tako. Morda bi bilo dobro, da se o tem pogovorite tudi z zdravnikom, ki vam lahko pri tem pomaga.«

Farmacevt pri komunikaciji upošteva tudi smernice Nacionalnega programa duševnega zdravja MIRA 2018–2028 (19), ki poudarja njegovo vlogo pri zgodnjem prepoznavanju depresije in nudenju osnovne podpore. Pri stiku z bolnikom, ki kaže znake stiske, ravna po naslednjih načelih:

Vzpostavi miren in spoštljiv odnos, brez predsodkov, da bolnik začuti varnost in zaupanje.

Aktivno posluša brez obsojanja, omogoči bolniku, da izrazi svoja doživljanja.

Uporablja odprta vprašanja, kot npr. »Kako se počutite v zadnjem času?« ali »Kaj opazate pri svojem razpoloženju?«.

Izraža empatijo, potrjuje občutke in zmanjšuje občutek osamljenosti.

Skrbi za diskretnost, pogovor naj poteka v zasebnem, varnem okolju.

Opazuje neverbalno komunikacijo (držo, izraz obraza, ton glasu).

Spodbuja strokovno pomoč, svetuje obisk osebnega zdravnika, psihologa ali psihiatra in bolnika nežno opogumlja k prvemu koraku.

Posreduje informacije o virih pomoči, npr.:

116 123 – Samarijan (zaupni telefon, 24/7)

01 520 99 00 – Klic v duševni stiski.

Učinkovita komunikacija je eden temeljnih pogojev za v bolnika usmerjeno obravnavo v lekarniški praksi. Raziskave kažejo, da se pri njenem izvajanju pogosto pojavljajo ovire, kot so pomanjkanje časa, neustrezni prostorski pogoji in omejene možnosti dodatnega usposabljanja na področju komunikacijskih veščin (20). Kljub tem izzivom komunikacijske kompetence ostajajo ključno dopolnilo strokovnemu znanju in nepogrešljiv element kakovostne obravnave. Sodobna dognanja potrjujejo, da imajo pri komunikaciji in izražanju empatije pomembnejšo vlogo neverbalni elementi – intonacija govora, obrazna mimika in govorica telesa – kot same besede. Za zares uspešno komunikacijo pa je bistveno, da sta verbalno in neverbalno sporočilo med seboj usklajeni (21).

Med ključne pristope, ki jih lahko farmacevt uporabi pri komunikaciji z bolnikom, sodijo aktivno poslušanje in parafraziranje (farmacevt bolniku s svojimi besedami ponovi slišano sporočilo), ki farmacevtu omogočata preverjanje pravilnosti razumevanja sporočila. V kombinaciji z empatijo, potrpežljivostjo in ustreznim postavljanjem vprašanj te veščine predstavljajo osnovo za vzpostavitev zaupanja ter za učinkovito in kakovostno komunikacijo (22). Zagotavljanje občutka zasebnosti je pomemben element farmacevtskega svetovanja, saj krepi varnost, zaupnost in medsebojno zaupanje. Nanaša se tako na prostorski vidik kot tudi na način komunikacije – miren ton govora, jasna pojasnila brez pretiranega strokovnega žargona ter spoštovanje bolnikovih osebnih meja. Pri kognitivnih storitvah, kot sta pregled uporabe zdravil (PUZ) in farmakoterapijski pregled (FTP), se pogovor praviloma izvaja v svetovalnicah oziroma drugih za to namenjenih prostorih, kjer je zasebnost zagotovljena in omogočen neposreden stik z bolnikom. Pri rutinski izdaji zdravil pa je zasebnost težje zagotoviti, zato je toliko pomembnejša primerna komunikacija ter po potrebi načrtovanje svetovanja v času manjše obremenjenosti. Občutek zaupanja se lahko v takih primerih dodatno okrepi tudi z uporabo mirnejšega kotička lekarne, kadar je to mogoče in izvedljivo (23). Tak pristop omogoča, da se bolnik počuti spoštovan, slišan in razumljen, kar pomembno prispeva h kakovosti in učinkovitosti farmacevtskega svetovanja.

3. FARMACEVT IN ZDRAVLJENJE BOLEZNI

Farmacevt kot strokovnjak za zdravila ima pomembno vlogo pri podpori bolnikov z depresijo pri zdravljenju z zdravili. S svojim znanjem lahko razjasni pomisleke glede terapije, poda natančna pojasnila o pravilni in varni uporabi zdravil ter spodbuja bolnikovo sodelovanje pri zdravljenju. Raziskave kažejo, da farmacevtske intervencije, kot so individualno svetovanje, izobraževanje bolnikov, motivacijski intervju in redno spremljanje zdravljenja v sodelovanju s psihiatrom in drugimi zdravstvenimi strokovnjaki pomembno prispevajo k boljšemu sodelovanju pri zdravljenju z antidepressivi, zmanjšanju simptomov depresije ter izboljšanju kakovosti življenja (24). Najboljše rezultate pa prinaša organizirana obravnava v multidisciplinarnih timih, kjer farmacevti skupaj z zdravniki, psihiatri, psihologi in medicinskimi sestrami sodelujejo pri optimizaciji farmakoterapije, spremljanju morebitnih neželenih učinkov ter nudenju stalne podpore bolnikom, kar dokazano vodi v boljše klinične izide in višjo kakovost življenja (25).

Leta 2017 je bila izvedena raziskava z namenom preučevanja obsega in kakovosti informiranja bolnikov z diagnozo depresije oziroma anksioznosti, vlogo lekarniškega farmacevta pri svetovanju ob uvedbi farmakološkega zdravljenja ter pomen sodelovanja farmacevt-zdravnik v zdravstveni obravnavi bolnika. V raziskavo je bilo vključenih 98 udeležencev: 25 hospitaliziranih bolnikov iz Psihiatrične bolnišnice

Vojnik, 28 ambulantnih bolnikov, ki so pri izbranem zdravniku prvič prejeli antidepresiv in/ali anksiolitik, 22 specialistov oziroma specializantov psihiatrije, 21 splošnih zdravnikov ter 2 klinična farmacevta. Podatki so bili zbrani s strukturiranimi anketnimi vprašalniki, ki so v večini temeljili na 5-stopenjski Likertovi lestvici, kar je omogočilo standardizirano zbiranje podatkov in njihovo primerljivost med skupinami. Rezultati so bili analizirani z uporabo statističnih metod (ANOVA, t-test za neodvisne vzorce, Mann-Whitney U test), kot statistično značilne pa so bile obravnavane razlike pri $p < 0,05$.

Rezultati so pokazali, da ambulantni bolniki prejmejo bistveno manj informacij kot hospitalizirani (povprečje 2,9 proti 4,1; $p < 0,05$), zlasti o neželenih učinkih (1,9 proti 3,4) in interakcijah med zdravili (1,7 proti 2,7). Najpogosteje so izpostavili, da ob začetku zdravljenja potrebujejo jasna pojasnila o pravilnem jemanju zdravil, njihovem delovanju ter možnih neželenih učinkih in interakcijah. Hospitalizirani bolniki so bili sicer boljše informirani, vendar so ob odpustu pogosto še vedno pričakovali dodatna pojasnila farmacevta v lekarni, predvsem glede pravilnega jemanja zdravil. To potrjuje, da lekarniški farmacevt za bolnike predstavlja pomemben dopolnilen vir informacij. Analiza je pokazala tudi, da na sodelovanje bolnikov pri zdravljenju pomembno vplivata odnos in komunikacija farmacevta, ki sta bila ocenjena kot pomembnejša (4,5) od prostorske zasebnosti (3,8).

Zdravniki in farmacevti so sodelovanje enotno prepoznali kot potrebno in koristno, pri čemer so bile povprečne ocene obeh skupin visoke (nad 4,5), kar potrjuje široko soglasje o pomembnosti njihovega povezovanja. Eden od ciljev raziskave je bil tudi ugotoviti pogled anketirancev na uvedbo brezšivne skrbi, ki je bila z Zakonom o lekarniški dejavnosti leta 2016 sicer predvidena, a v času raziskave (2017) še ni bila uresničena v praksi. Kljub temu so jo anketiranci prepoznali kot storitev, ki bi lahko pomembno okrepila kontinuiteto zdravljenja po odpustu in dodatno utrdila vlogo farmacevta v zdravstvenem timu.

Pri interpretaciji rezultatov je treba upoštevati omejitve raziskave, predvsem majhno število sodelujočih farmacevtov ($N = 2$), zaradi česar njihovih odgovorov ni mogoče posploševati. Kljub temu raziskava ponuja dragocene ugotovitve o potrebah bolnikov in predstavlja podlago za oblikovanje protokolov farmacevtskega svetovanja v lekarniški praksi (26).

4. GLAVNI ELEMENTI SVETOVANJA FARMACEVTA OB IZDAJI ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE DEPRESIJE

Pri zdravljenju depresije imajo osrednjo vlogo antidepresivi, med katerimi so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) prva izbira zaradi ugodnega razmerja med učinkovitostjo in varnostjo. Ob začetku zdravljenja se lahko

pri bolnikih z izrazito anksioznostjo ali nespečnostjo kratkotrajno dodajo anksiolitiki, predvsem benzodiazepini, vendar le kratkotrajno zaradi tveganja razvoja odvisnosti (9). Ključni elementi farmacevtskega svetovanja ob uvedbi farmakološkega zdravljenja vključujejo pojasnila o pravilnem jemanju zdravil, možnih neželenih učinkih in interakcijah ter spodbujanje bolnika k aktivnemu sodelovanju pri zdravljenju, kot to priporočajo smernice NICE in raziskava iz leta 2017 (9, 26). V Sloveniji trenutno ni objavljenih posebnih nacionalnih smernic, ki bi to področje sistematično urejale, zato se v praksi pogosto opiramo na mednarodne vire. Na podlagi zaključkov raziskave 2017 in ob upoštevanju smernic ter pregleda literature sta bila oblikovana algoritma za obravnavo pacientov (ambulantnih in po hospitalizaciji), ki lahko služita kot pomoč pri obravnavi bolnikov (26, 37). Ključne ugotovitve so navedene v nadaljevanju.

4.1. Svetovanje glede pravilnega jemanja zdravil

Farmacevt bolnika seznani, da se terapevtski učinki antidepressivov praviloma pojavijo šele po 2–4 tednih redne uporabe, zato naj bolnik ne preneha z zdravljenjem prezgodaj. Ob tem poudari, da je zdravljenje dolgotrajno in običajno traja vsaj 6–12 mesecev po izboljšanju simptomov, pri bolnikih z več epizodami pa tudi dlje ter da zdravila ne povzročajo odvisnosti (9, 26). Zdravljenje se praviloma začne z nižjim odmerkom, ki se nato postopno titrira do terapevtskega, s čimer se zmanjša tveganje za neželene učinke in izboljša prenosljivost zdravila.

Nenadna prekinitev terapije lahko povzroči pojav neprijetnih simptomov, kot so vrtoglavica, slabost, tesnoba ali motnje spanja, ter poveča tveganje za ponovitev bolezni. Zato bolnikom farmacevt vedno svetuje, naj zdravljenja ne ukinjajo sami, temveč naj se o postopnem zmanjševanju odmerka vedno posvetujejo z zdravnikom (27).

Pomembna so tudi specifična navodila glede časa jemanja posameznih učinkovin (na primer: sertralin in fluoksetin se priporočata zjutraj zaradi možnosti nespečnosti, mirtazapin in trazodon zvečer zaradi sedativnega učinka, duloksetin zjutraj in ob hrani, saj se tako zmanjša tveganje za slabost) (27).

Da bi bile informacije bolniku čim bolj razumljive, farmacevt strokovna dejstva pogosto ponazori z enostavnimi primeri svetovalnih stavkov, oblikovanih na podlagi kliničnih smernic (8, 27). Tako lahko npr. reče: *»Zdravilo bo začelo učinkovati po nekaj tednih, zato ne skrbite, če v prvih dneh še ne čutite izboljšanja.«*, *»Zdravila ne ukinjajte sami, saj lahko ob nenadni prekinitvi pride do neprijetnih simptomov. O tem se vedno posvetujte z zdravnikom.«* ali *»Mirtazapin je najbolje vzeti zvečer, ker lahko povzroči zaspanost.«*

Poleg tega farmacevt bolnika spodbudi k uporabi praktičnih strategij za zagotavljanje rednega jemanja zdravil, kot so opomniki, razdelilniki za zdravila ali prilagoditev

urnika, kar pomembno prispeva k uspešnosti zdravljenja in bolnikovemu sodelovanju pri terapiji (8, 27).

4.2. Preverjanje neželenih učinkov med zdravljenjem

Smernice NICE in BAP poudarjajo, da je zgodnje prepoznavanje in ustrezno obvladovanje neželenih učinkov antidepressivov ključno za dolgoročno uspešnost zdravljenja in sodelovanje bolnika (9, 27). Farmacevt lahko pri tem pomembno prispeva z jasnim in hkrati previdnim svetovanjem, da bolnika ne odvrne od zdravljenja, ter je kot del zdravstvenega sistema zavezan k poročanju zaznanih neželenih učinkov JAZMP. Neželene učinke lahko razdelimo na akutne, ki se pojavijo predvsem v prvih tednih zdravljenja in so praviloma prehodni, ter dolgotrajne, ki se razvijejo ob večmesečni uporabi in pogosto zahtevajo prilagoditev zdravljenja. Akutni učinki običajno povzročijo nelagodje, vendar ob vztrajnem zdravljenju pogosto v prvih tednih izzvenijo, medtem ko dolgotrajni vplivajo na kakovost življenja in so pogost razlog za slabše sodelovanje bolnika pri zdravljenju ali celo prekinitev terapije.

Med posameznimi skupinami so razlike glede neželenih učinkov precej izrazite. Pri SSRI so najpogostejši slabost, motnje spanja in povečana anksioznost, dolgoročno pa spolne disfunkcije in povečanje telesne mase, pri čemer je slednje najizraziteje povezano s paroksetinom, nekoliko manj s sertralinom, citalopramom in escitalopramom, medtem ko fluoksetin sprva pogosto povzroči celo rahlo zmanjšanje telesne mase. SNRI, kot sta venlafaksin in duloksetin, povzročata podobne težave kot SSRI, vendar pogosteje privedeta do povečanega potenja in zvišanega krvnega tlaka. Triciklični antidepressivi (TCA), kot je amitriptilin, so zaradi svojega farmakološkega profila povezani z izrazitimi antiholinergičnimi učinki, ortostatsko hipotenzijo ter tveganjem za kardiotsičnost, kar omejuje njihovo uporabo. Pri mirtazapinu se pogosto pojavljata izrazita zaspanost in porast telesne mase, kar je povezano z antagonizmom histaminskih receptorjev. Bupropion običajno ne povzroča spolnih disfunkcij, lahko pa privede do nespečnosti, glavobolov in nemira. Trazodon je znan po sedativnem učinku in ortostatski hipotenziji, v redkih primerih pa lahko povzroči tudi priapizem (dolgotrajna nehotena erekcija), ki zahteva takojšnjo zdravniško obravnavo (27).

Naloga farmacevta je, da bolnika na te možnosti z ustreznim načinom komunikacije pripravi, ga spodbuja k poročanju opaženih sprememb ter ob vsakem obisku preveri njegovo izkušnjo z zdravljenjem. Pri tem lahko uporablja splošna vprašanja, kot je: *»Ali ste ob jemanju zdravil opazili kakšne spremembe, ki jih prej niste imeli?«*, ali bolj usmerjena vprašanja, na primer: *»Ali vam zdravilo otežuje spanje ali vas čez dan pretirano uspava?«*. Če se pojavijo težave, farmacevt skupaj z bolnikom poišče rešitve, kot so prilagoditev časa jemanja, jemanje zdravila z obrokom ali preverjanje morebitnih interakcij z drugimi zdravili in prehranskimi dopolnili. V okviru lekarniških storitev

lahko bolnika vključi v storitev Pregled uporabe zdravil (PUZ) ali v primeru kompleksnejše terapije svetuje napotitev na Farmakoterapijski pregled (FTP), ki omogočata poglobljeno svetovanje in optimizacijo zdravljenja. Ob vsaki izdaji zdravil bolnika opozori tudi, da terapije ne sme prekiniti samovoljno, saj lahko to povzroči prekinitvene simptome in poslabšanje bolezni (9, 27).

4.3. Preverjanje interakcij

Bolniki z depresijo pogosto jemljejo več zdravil hkrati, zato je tveganje za farmakokinetične in farmakodinamske interakcije povečano. Farmacevt mora od bolnika pridobiti natančne informacije o vseh zdravilih, ki jih uporablja, vključno z zdravili brez recepta, prehranskimi dopolnili in zeliščnimi pripravki, na primer z vprašanjem: »Ali poleg predpisanih zdravil jemljete tudi kakšna druga zdravila?«. Pri ugotavljanju interakcij se uporablja strokovna literatura, podatkovne baze (npr. Lexicomp) in povzetki glavnih značilnosti zdravil, ključno pa je tudi vrednotenje njihove klinične pomembnosti. Med pogostejše klinično pomembnimi interakcijami so kombinacije SSRI ali SNRI z nesteroidnimi antirevmatiki in antikoagulantami, ki povečajo tveganje za gastrointestinalne krvavitve, ter sočasna uporaba SSRI s triptani ali tramadolom, ki lahko povzroči serotoniniski sindrom. Interakcije so možne tudi z antibiotiki, npr. sočasna uporaba SSRI z makrolidi (klaritromicin, eritromicin) poveča tveganje za podaljšanje intervala QT, kombinacija SSRI z linezolidom pa lahko povzroči serotoniniski sindrom. Med zeliščnimi pripravki je posebej problematična šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki ob sočasni uporabi z antidepresivi poveča tveganje za serotoniniski sindrom, hkrati pa zaradi močne indukcije encimov CYP450 in P-glikoproteina zmanjša učinkovitost številnih zdravil, vključno s peroralnimi kontraceptivi, antikoagulantami in imunosupresivi. Ker farmacevt v zunanji lekarni nima vedno dovolj kliničnih izkušenj z redkejšimi ali kompleksnejšimi kombinacijami zdravil, je v primeru nejasnosti smiselno sodelovanje s kliničnim farmacevtom (v bolnišnici ali kot svetovalcem), ki lahko na podlagi širših izkušenj z večjo zanesljivostjo potrdi ali ovrže klinični pomen interakcije.

4.4. Sodelovanje bolnika pri zdravljenju

Uspeh zdravljenja depresije v veliki meri temelji na sodelovanju bolnika pri jemanju zdravil. To sodelovanje je pogosto ogroženo zaradi občutka neučinkovitosti terapije, pojava neželenih učinkov ter stigme, ki jo bolnik doživlja. Stigma je lahko notranja, ko posameznik zaradi bolezni razvije negativno samopodobo, ali družbena, ko ga skrbi, kako ga vidi okolica. Višja raven notranje stigme je povezana s slabšim sodelovanjem pri zdravljenju in večjim tveganjem za samovoljno prekinitve terapije, medtem ko lahko podpora družine in bližnjih ta vpliv bistveno omili (25).

Farmacevt ima pri tem pomembno vlogo: z empatijo, aktivnim poslušanjem in jasnim informiranjem lahko prispeva k zmanjševanju stigme ter bolnika spodbuja k rednemu jemanju zdravil. Stopnjo sodelovanja lahko preverja z odprtimi vprašanji, kot so: *»Kako vam gre z jemanjem zdravil vsak dan?«, »Se vam kdaj zgodi, da pozabite vzeti zdravilo?«, »Ali ste kdaj odmerek preskočili ali spremenili sami?«* ter *»Ste pri jemanju opazili kakšne težave, ki bi vam oteževale zdravljenje?«*. Če farmacevt ugotovi, da bolnik zdravila ne jemlje redno, skupaj z njim poskuša odkriti razloge in poiskati praktične rešitve.

Učinkovite so predvsem celostne farmacevtske intervencije, ki združujejo osebno svetovanje, pisne informacije ter nadaljnje spremljanje bolnika, pogosto tudi s telefonskimi klici. Sistematični pregledi in metaanalize so pokazali, da takšni pristopi pomembno izboljšajo sodelovanje bolnikov pri jemanju antidepresivov ter prispevajo k zmanjšanju simptomov depresije (28).

4.5. Dodatni nasveti farmacevta pri podpori zdravljenja depresije

Zdrav življenjski slog

Farmacevt ima pomembno vlogo pri spodbujanju zdravega načina življenja. Bolnikom svetuje, naj omejijo uživanje sladkih pijač, kofeina in alkohola, saj ti neugodno vplivajo na razpoloženje. Kot primer primerne prehrane se svetuje mediteranska dieta, ki vključuje polnozrnata žita, sadje, zelenjavo, stročnice, oreščke, pustо meso, perutnino ter ribe in morske sadeže. Takšna prehrana je bogata z vitamini skupine B, maščobnimi kislinami omega-3 in antioksidanti, raziskave potrjujejo, da zmanjšuje tveganje za pojav depresivnih simptomov ter prispeva k ugodnejšemu poteku bolezni (9).

Telesna aktivnost

Redna telesna aktivnost predstavlja enega ključnih nefarmakoloških pristopov pri obravnavi depresije. Raziskave potrjujejo, da zmerna do intenzivna vadba pomembno zmanjša simptome bolezni ter ugodno vpliva na splošno psihofizično počutje. Največje izboljšanje razpoloženja je opaženo pri aerobnih aktivnostih, kot sta hoja in tek, medtem ko joga prispeva k zmanjšanju stresa, vadba za moč pa krepi psihično stabilnost in samopodobo. Koristne so tudi druge oblike gibanja, vključno s plavanjem, kolesarjenjem in kombiniranimi aerobnimi programi, medtem ko se tai chi in qigong izkazujeta kot posebej primerni za starejše odrasle zaradi blagodejnega vpliva na ravnotežje in umirjanje. Joga in vadba za moč imata prednost zaradi manjše stopnje opuščanja, kar povečuje dolgoročno vztrajnost (29). Optimalen režim vključuje vadbo tri- do petkrat tedensko v trajanju 45–60 minut (30). Raziskave potrjujejo, da je telesna aktivnost po učinkovitosti primerljiva s psihoterapijo in

farmakološkimi zdravljenjem, največji učinek pa doseže kot del celostne, posamezniku prilagojene obravnave (31).

Spanje in higiena spanja

Neustrezen spanec povečuje tveganje za ponovitev bolezni ter poslabšuje razpoloženje, medtem ko dobra higiena spanja prispeva k boljšemu odzivu na zdravljenje. Med ključna priporočila sodijo redna spalna rutina, omejitev uporabe elektronskih naprav pred spanjem, primeren prostor (miren, temen prostor), izogibanje kofeinu in alkoholu v večernih urah ter vključevanje sprostitvenih tehnik pred spanjem. Raziskave potrjujejo, da upoštevanje teh ukrepov pomembno prispeva k izboljšanju kakovosti spanja in s tem k zmanjšanju simptomov depresije (32).

Tehnike sproščanja

Med nefarmakološkimi ukrepi imajo pomembno mesto sprostitvene tehnike, ki so še posebej koristne pri bolnikih z anksioznostjo. Najpogostejše se uporabljata progresivna mišična sprostitvev in čuječnost, ki zmanjšujeta telesno napetost ter tveganje za ponovitev bolezni. Uporaben je tudi avtogeni trening, pri katerem posameznik s pomočjo sugestij doseže občutek miru. Raziskave potrjujejo, da te metode učinkovito dopolnjujejo psihoterapijo in farmakološko zdravljenje (32).

Psihoedukativne delavnice

V okviru primarnega zdravstvenega varstva so se v Sloveniji uveljavile tudi psihoedukativne delavnice. Udeleženci teh delavnic poročajo o večjem znanju o bolezni, večji samoučinkovitosti in pogostejši uporabi strategij samopomoči. Raziskave potrjujejo, da takšne oblike podpore pomembno dopolnjujejo druge načine zdravljenja (33).

Prehranska dopolnila

Farmacevt lahko bolnika seznani tudi z uporabo prehranskih dopolnil kot podporo zdravljenju, vendar smernice (NICE, BAP) poudarjajo, da prehranska dopolnila niso del standardne terapije in se njihova uporaba priporoča le v izbranih primerih, ob upoštevanju kliničnega stanja in morebitnih interakcij (9,27). Najbolj raziskane so maščobne kisline omega-3, predvsem eikozapentaenojska (EPA), pri kateri so se v raziskavah kot učinkoviti pokazali odmerki ≥ 1 g dnevno, pri čemer imajo pripravki z višjim deležem EPA prednost pred dokozaheksaenojsko kislino (DHA) (34). Pri bolnikih z depresijo je pogosto znižan vitamin D; v kliničnih študijah se kot učinkoviti

uporabljajo odmerki 1000–2000 i.e./dan, nadomeščanje pa se izvaja predvsem ob potrjenem pomanjkanju (35). Tudi folna kislina (400–800 µg/dan) in vitamin B12 (500–1000 µg/dan) sta pomembna za sintezo monoaminov, pomanjkanje pa je povezano s slabšim odzivom na zdravljenje. Magnezij (200–400 mg elementarnega magnezija/dan) lahko prispeva k zmanjšanju simptomov depresije in izboljšanju spanja, a so pri višjih odmerkih pogoste gastrointestinalne težave (30). Cink (15–30 mg/dan) se je v raziskavah pokazal kot koristen dodatek k antidepresivom, vendar lahko ob dolgotrajni uporabi zmanjša absorpcijo bakra. Obetavni, a še ne dokončno potrjeni so rezultati raziskav s probiotiki (npr. sevi *Lactobacillus* in *Bifidobacterium*), ki preko osi črevesje-možgani ugodno vplivajo na razpoloženje (30). Med fitoterapevtiki je najbolj raziskana šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki se je izkazala za učinkovito pri blažjih do zmernih oblikah depresije, vendar predstavlja visoko tveganje za interakcije z zdravili, vključno z antidepresivi, hormonsko kontracepcijo in antikoagulantami (36). Čeprav so rezultati posameznih raziskav spodbudni, smernice njihovo rutinsko uporabo priporočajo le ob jasnih indikacijah in ustreznem nadzoru, zato je nujno, da se bolniki o morebitnem dodajanju prehranskih dopolnil vedno posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom.

5. SKLEP

Farmacevt v lekarni ima pomembno vlogo pri obravnavi bolnikov z depresijo, saj lahko s svojim znanjem in dostopnostjo prispeva k zgodnjemu prepoznavanju bolezni ter pravočasnemu usmerjanju bolnika k zdravniku. Poleg tega z natančnim svetovanjem o varni in pravilni uporabi zdravil, spremljanjem neželenih učinkov in preverjanjem interakcij izboljšuje potek zdravljenja. S svojo podporo zmanjšuje stigmo, spodbuja sodelovanje bolnika ter pomembno prispeva k večji uspešnosti terapije in kakovosti življenja bolnikov.

6. LITERATURA

1. Vlada Republike Slovenije. Duševno zdravje [Internet]. Ljubljana: GOV.SI; [citirano 15. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.gov.si/teme/dusevno-zdravje/>
2. Liu X, Li R, Yang Z, Fan M, Zhang Y, Wang J, et al. Global burden of mental disorders in 204 countries and territories from 1990 to 2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021. BMC Psychiatry. 2025;25(1):33.
3. World Health Organization. COVID-19 pandemic triggers 25% increase in prevalence of anxiety and depression worldwide [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citirano 15. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.who.int/news/item/02-03-2022-covid-19-pandemic-triggers-25-increase-in-prevalence-of-anxiety-and-depression-worldwide>
4. World Health Organization. Depression [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citirano 17. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
5. Eurostat. Mental health and related issues statistics [Internet]. Luxembourg: Eurostat; 2022 [citirano 25. 8. 2025]. Dostopno na: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Mental_health_and_related_issues_statistics
6. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Duševno zdravje v Sloveniji [Internet]. Ljubljana: NIJZ; 2023 [citirano 25. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.nijz.si>
7. Li X, Zhang H, Han X, Guo L, Ceban F, Liao Y, et al. Predictive potential of somatic symptoms for the identification of subthreshold depression and major depressive disorder in primary care settings. Front Psychiatry. 2023;14:999047.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] [Internet]. London: NICE; 2022 [citirano 15. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
9. Samorinha C, Saidawi W, Saddik B, Abduelkarem AR, Alzoubi KH, Abu-Gharbieh E, Alzubaidi H. How is mental health care provided through community pharmacies? A quest for improvement. Pharmacy Practice. 2022;20(2):2648. Dostopno na: <https://www.pharmacypractice.org/index.php/pp/article/view/2648>.
10. Shalash A, Zolezzi M. The evolving role of pharmacists in depression care: a scoping review. Int J Clin Pharm. 2024;46(5):1044–66.
11. Brown KF, Curtis KA, Kline MM, Hiday RA. Implementation of depression management by ambulatory care pharmacists in the primary care setting. J Am Pharm Assoc. 2024;64(3):102029.
12. Al Shakhori M, Ahmed S, Khalid R, Hasan A. Effectiveness of a pharmacist-led tele-psychiatric clinic in depression care. Psychiatry Telehealth. 2025; (ahead of print).
13. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Farmakoterapijski pregled – navodila za izvajalce [Internet]. Ljubljana: ZZS; 2021 [citirano 20. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.zzs.si/>

14. Stuhec M, Nemec A. Clinical pharmacist interventions on potentially inappropriate medications in older primary care patients with mental disorders with polypharmacy: retrospective cohort study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;77(1):64–5.
15. Nabergoj Makovec U, Kos M, Pisk N, Brvar M. Improved adherence with medicines use review service in Slovenia: a randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):266.
16. Berenbrok LA, Gabriel N, Coley KC, Hernandez I. Evaluation of frequency of encounters with primary care physicians vs visits to community pharmacies among Medicare beneficiaries. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e209132.
17. Choi E, Kwon H, Choi KH. Relational continuity of care in community pharmacy: a cross-sectional study. *Health Soc Care Community*. 2022;30(6):e5762–71.
18. Pharmaceutical Journal. Depression in adults: screening, treatment and management [Internet]. London: Pharm J; 2023 Feb 28 [citirano 25. 8. 2025]. Dostopno na: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/depression-in-adults-screening-treatment-and-management>
19. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Nacionalni program duševnega zdravja 2018–2028 – MIRA [Internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2018 [citirano 25. 8. 2025]. Dostopno na: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/MIRA-nacionalni-program-dusevnega-zdravja-2018-2028.pdf>
20. Ilardo ML, Speciale A. The community pharmacist: perceived barriers and patient-centered care communication. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2):536.
21. Carmichael CL, Mizrahi M. Connecting cues: The role of nonverbal cues in perceived responsiveness. *Curr Opin Psychol*. 2023;53:101663.
22. Klemenc-Ketiš Z, Kersnik J. Pomen empatije in poslušanja v zdravstveni komunikaciji. *Zdrav Vestn*. 2011;80(5):345–52.
23. Hattingh HL, Kelly F, Fowler JL, Wheeler AJ. Utilization of community pharmacy space to enhance privacy: a qualitative study. *Health Expect*. 2015;18(6):2550–60.
24. Mishra A, Sake D, Reddy N, Meena R, Shukla P, Sahoo S, et al. Pharmacist–psychiatrist collaborative patient education improves medication adherence and health-related quality of life in patients with depression: a randomized controlled trial. *Front Psychiatry*. 2025;16:1499893.
25. Marasine NR, Ali AM, Alam K, Alsheikh MH, Alrawaili SM, Alsulami SH, et al. Impact of pharmaceutical care interventions on antidepressant adherence, health-related quality of life and depression outcomes: a systematic review. *Explor Med*. 2025;6:85–99.
26. Kadilnik M. Oblikovanje protokolov za farmacevtsko obravnavo različnih bolnikov z depresijo in anksioznostjo v lekarni na osnovi raziskave med bolniki, zdravniki in farmacevti [diplomsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo; 2018.

27. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015;29(5):459-525.
28. Dostopno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25969470>
29. Readdean KC, Heuer AJ, Kuo GM. Effect of pharmacist intervention on improving antidepressant medication adherence and depression symptomology: a systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc*. 2018;58(4):465-72.
30. Noetel M, Pascoe MC, Baldwin P, Varker T, Phelps A, Bryant RA, et al. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2024;384:e075847.
31. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):271-4.
32. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):631-48.
33. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Med Rev*. 2015;22:23-36.
34. Švab V, Švab I, Kolšek M, Žagar T, Rotar D. Evaluation of psychoeducational workshops for depression and anxiety in Slovenian primary care: a controlled study. *Zdr Varst*. 2018;57(2):47-55.
35. Li F, Liu X, Zhang D. Fish consumption and risk of depression: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70(3):299-304.
36. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AMN. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31(3):421-9.
37. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;210:211-21.
38. Kadilnik M. Protokol za obravnavo bolnika z depresijo v zunanji lekarni. *Farmacevtski vestnik*. 2023;74(2):115-124.

CELOVIT PREGLED DEPRESIJE: VZROKI, ZDRAVLJENJE IN PRISTOPI, KI TEMELJIJO NA ČLOVEKOVIH PRAVICAH

prof. dr. Vesna Švab, dr. med.

Zdravstveni dom Logatec

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Povzetek

Obravnava depresije je povezana z vzroki in povodi za nastanek in potek te motnje. Vse bolj se poudarja ključen vpliv psihosocialnih dejavnikov na nastanek in potek depresije ter s tem povezano celostno obravnavo, ki vključuje interdisciplinarne in celostne pristope, z nujnim vključevanjem osebnih izkušenj ljudi s prebolelo depresijo, ki naj vplivajo tudi na načrtovanje služb na tem področju in izvajanje obravnav.

Vsebina

1. UVOD
2. VZROKI DEPRESIJE
3. PRISTOPI K ZDRAVLJENJU
4. ČLOVEKOVE PRAVICE IN DUŠEVNO ZDRAVJE
5. DEINSTITUCIONALIZACIJA IN DRUŽBENA OSKRBA
6. POTREBA PO PARADIGMATSKEM PREMIKU
7. IZZIVI IN PRILOŽNOSTI
8. SKLEP
9. LITERATURA

1. UVOD

Depresija je pogosta in resna duševna motnja, ki nastaja zaradi kompleksnih in medsebojno povezanih dejavnikov. Vodilne zdravstvene organizacije poudarjajo, da je duševno zdravje neločljivo od splošnega blagostanja in je močno povezano s socialnimi determinantami, kot sta revščina in pomanjkanje (1). To povezavo je dodatno poudarila pandemija COVID-19: v času izolacije so se oblikovale alternativne oblike medsebojne povezanosti, okrepila se je laična pomoč, duševne stiske pa so bile vse pogostejše prepoznane kot naravna odzivnost na intenziven stres (2). Ta opažanja pomenijo, da je depresijo treba razumeti celostno, onkraj ozkih bioloških razlag (3).

2. VZROKI DEPRESIJE

Na depresijo vplivajo kompleksni medsebojni učinki bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov. Kljub nedvomnemu vplivu genetske predispozicije in nevrobioloških mehanizmov pa strokovnjaki poudarjajo, da so okoljski in socialni dejavniki enako pomembni za njeno razumevanje in obravnavo (4). Ključni socialni dejavniki tveganja vključujejo (5):

- **Nasilje in socialne stiske:** izkušnje nasilja, diskriminacije ali travme;
- **Ekonomske težave:** revščina, brezposelnost in povezani povzročitelji stresa;
- **Socialna izolacija:** šibke socialne mreže, izključenost ali osamljenost;
- **Slab dostop do zdravstvene oskrbe:** omejen dostop do zdravstvenega varstva in drugih podpornih storitev.

Pristop, ki temelji na človekovih pravicah, opozarja, da lahko strogo biomedicinski okvir spregleda socialni in eksistencialni kontekst posameznikovega življenja, kar lahko dodatno poglobi duševno stisko (6).

3. PRISTOPI K ZDRAVLJENJU

Učinkovito zdravljenje depresije zahteva celovito strategijo, ki se osredotoča na posameznika. Potrebe ljudi z duševnimi motnjami, tudi depresijo, so vedno kompleksne. Ne gre le za težave, ki se kažejo s psihiatričnimi znaki bolezni, temveč največkrat tudi za pridružene težave, ki se tičejo dela in zaposlitve, družinskih in partnerskih odnosov, težav, ki se pojavijo pri skrbi za otroke, težave pri skrbi za gospodinjstvo in finančne zadeve, za težave na področju intimnih odnosov-spolnosti, socialne težave, umik iz družbenih okolij in tako dalje. Obravnava se mora prilagajati individualnim potrebam in okoliščinam vsakega posameznika. Smernice priporočajo kombinacijo različnih intervencij, kot so kognitivno-vedenjska terapija (KVT), njena

spletna različica (i-KVT), treniranje pozornosti, telefonsko svetovanje, programi samonadzora ter druge digitalne oblike psihološke podpore za obvladovanje psiholoških znakov in posledic bolezni (7,8). Kliniki poudarjajo tudi pomen praktičnih oblik podpore, kot so izobraževanje osebnih zdravnikov na področju duševnega zdravja, izvajanje preventivnih programov za preprečevanje samomora ter načrtovanje obravnave, ki pacientom pomaga opredeliti in doseči osebne cilje okrevanja (9).

Ključno je, da je zdravljenje usmerjeno na posameznika in temelji na spoštovanju njegovih pravic. To vključuje zagotavljanje pravočasnega dostopa do nujnih storitev, rehabilitacijske podpore in kakovostne oskrbe, hkrati pa krepitev moči pacientov pri doseganju ciljev njihovega okrevanja (10). Svetovna zdravstvena organizacija podpira modele delitve nalog, pri katerih strokovnjaki za duševno zdravje izobražujejo in mentorirajo izvajalce v primarnem zdravstvu za izvajanje psihosocialne obravnave, ki temelji na dokazih (11). Takšne strategije priznavajo, da zdravstvena oskrba na področju duševnega zdravja ni omejena na bolnišnice in klinike, temveč predstavlja bistveni del družbenega življenja skozi vsa življenjska obdobja (12).

4. ČLOVEKOVE PRAVICE IN DUŠEVNO ZDRAVJE

Okvir človekovih pravic je temeljnega pomena za sodobno prakso obravnave duševnega zdravja. Mednarodne organizacije izrecno pozivajo k preseganju prisilnih in izključno biomedicinskih pristopov. Posebni poročevalec Združenih narodov za pravico do zdravja je opozoril, da zlorabe v sistemih duševnega zdravja – vključno z diskriminacijo, prisilo in socialno izključenostjo – ustvarjajo "začaran krog", ki ovira okrevanje (13). Kot odziv na to globalni akcijski načrti, kot je WHO-jev Celoviti akcijski načrt za duševno zdravje 2013–2030, predlagajo spremembe družbenih stališč, obravnavo okoljskih in socialnih dejavnikov tveganja ter krepitev sistemov duševnega zdravja. Ti načrti izrecno pozivajo k boju proti stigmatizaciji in krepitvi pravic oseb z duševnimi motnjami (14).

Prizadevanja za zmanjšanje stigme so ključen element pristopa, ki temelji na spoštovanju človekovih pravic. Raziskave kažejo, da lahko predstavljanje duševnih motenj kot zgolj možganskih okvar nenamerno prispeva k poglobljanju stigmatizacije (15). Zato sodobne, v okrevanje usmerjene pobude proti stigmatizaciji poudarjajo strategije, ki temeljijo na osebnem stiku in pričevanju. Spoštovanje človekovih pravic na področju duševnega zdravja torej pomeni zagotavljanje kulturno občutljive podpore brez uporabe prisile in vključevanje pacientov ter njihovih bližnjih kot aktivnih partnerjev v procesu zdravljenja in oskrbe.

5. DEINSTITUCIONALIZACIJA IN DRUŽBENA OSKRBA

V zadnjih desetletjih so bila usmerjena usklajena prizadevanja v deinstitutionalizacijo obravnave duševnega zdravja, s ciljem prenosa storitev iz velikih ustanov v skupnostno okolje. Smernice priporočajo organiziranje storitev duševnega zdravja na ravni skupnosti, z usmerjanjem več pozornosti na vsakdanje življenje pacientov ter brezpogojnemu sledenju načela varovanja človekovih pravic (20). Učinkovita skupnostna obravnava povezuje storitve za otroke, mladostnike in odrasle, se osredotoča na preprečevanje duševnih motenj ter uporablja vrstniško podporo in izkušnje iz življenja ljudi z osebno izkušnjo duševne stiske (16, 17). Ti pristopi vključujejo spoznanje, da se potrebe ljudi skozi življenjsko obdobje spreminjajo in da so za preprečevanje in obravnavanje depresije ključne podporne mreže, integrirane v lokalno okolje.

Pandemija COVID-19 je izpostavila pomen modelov, ki temeljijo na skupnosti. Kriza je razkrila, da so bile težave na področju duševnega zdravja med pandemijo pogosto razumne reakcije na nepričakovan stres (18). Razkrila je tudi, kako so ljudje, ki živijo v psihiatričnih in ustanovah za dolgotrajno oskrbo, epidemijo preživljali slabše kot tisti v domačem okolju: prebivalci v socialnih ustanovah so bili bolj izolirani, osamljeni in bolj izpostavljeni tveganju bolezni in zanemarjanja (19). Te lekcije so utemeljile potrebo po okrepitvi modelov obravnave v skupnosti in močnejših socialnih podpornih mrežah.

6. POTREBA PO PARADIGMATSKEM PREMIKU

Stroka izpostavlja, da je na področju duševnega zdravja potreben nujen paradigmatški premik. To pomeni opuščanje ozkih, zgolj medicinskih modelov zdravljenja depresije in krepitev večdisciplinarnih, psihosocialnih pristopov (20). V praksi to pomeni širitev ambulantnih in preventivnih oblik oskrbe, krepitev povezovanja storitev med različnimi starostnimi skupinami in sektorji, to je zdravstvo, socialnim varstvom, izobraževanjem, stanovanjsko politiko, gospodarstvom.. ter aktivno vključevanje oseb z izkušnjo duševne stiske v načrtovanje in izvajanje storitev (21). Med pandemijo so strokovnjaki prepoznali tudi povečano potrebo po inovativnih komunikacijskih strategijah, še posebej za doseganje mladih ljudi (22).

Predvsem pa paradigmatški premik usmerja pogled na človekove pravice. Zdravljenje mora temeljiti na pravicah, biti v največji možni meri brez prisile, pri obravnavi naj sodelujejo ljudje z lastno izkušnjo duševne stiske, treba je biti občutljiv na teme travme in kulturne raznolikosti (23). Pri večini primerov depresije bi morale biti psihosocialne in socialne intervencije temeljni in prednostni pristop, ne pa le izbirni dodatek k

farmakološkemu zdravljenju (24). Nova paradigma torej priznava, da duševno trpljenje pogosto izvira iz neugodnih življenjskih okoliščin, pri čemer je okrevanje odvisno tako od izboljšanja teh pogojev kot od obravnave simptomov (25).

7. IZZIVI IN PRILOŽNOSTI

Izvajanje celostnega modela obravnave depresije, ki temelji na človekovih pravicah, se sooča tako z ovirami kot s priložnostmi. Izzivi vključujejo usklajevanje obravnave pri sočasnih zdravstvenih težavah (npr. vključevanje nutricionistov, endokrinologov itd.) (26), premagovanje ideoloških napetosti (kot so razprave med zagovorniki protipsihiatričnih gibanj in tradicionalne biološke psihiatrije) (27) ter zmanjševanje omejitev virov (pomanjkanje osebja, finančne vrzeli in naraščajoče neenakosti) (28). Priložnosti predstavljajo nove komunikacijske tehnologije in digitalna orodja, ki lahko razširijo podporo v skupnosti in dosežejo ljudi tam, kjer živijo (29). Sprejemanje kulturno raznolikih razumevanj duševnega blagostanja in vključevanje življenjskih izkušenj oseb, ki so preživele duševno motnjo v izobraževanje, lahko pomembno obogatita oskrbo. Učinkovita obravnava depresije prinaša tudi širše zdravstvene koristi: ljudje s hudimi duševnimi motnjami so pogostejše telesno bolni in imajo krajšo življenjsko dobo, na kar je mogoče odgovoriti le z integriranimi, celostnimi pristopi (30).

8. SKLEP

Depresije ni mogoče obvladovati zgolj z zdravili. Empirični dokazi in strokovne smernice podpirajo celostni pristop, ki v središče obravnave postavlja potrebe, pravice in življenjski kontekst posameznika. Tak pristop vključuje sistematično integracijo psihosocialne podpore, mobilizacijo družbenih virov in zaščito človekovih pravic v okviru zdravstvene in širše družbene oskrbe. Pandemija COVID-19 je dodatno opozorila na nujnost te preobrazbe. Z razvojem modelov, ki temeljijo na pravicah in se osredotočajo na posameznika – ob vztrajnih naložbah v skupnostno obravnavo in preventivne ukrepe – se lahko učinkoviteje odzovemo na kompleksne izzive, povezane z depresijo. Takšna strategija ni le dokazano uspešna, temveč tudi skladna z mednarodnimi zavezami na področju človekovih pravic.

9. LITERATURA

1. WHO Depression Factsheet. Geneva 2022. Dostopno na: https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1. Vpogledano 03.08.2025.

2. Long E, Patterson S, Maxwell K, Blake C, Bosó Pérez R, Lewis R, et al. COVID-19 pandemic and its impact on social relationships and health. *J Epidemiol Community Health*. 2022 Feb;76(2):128–132.
3. Remes O, Mendes JF, Templeton P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci*. 2021 Dec 10;11(12):1626.
4. Garzonis K, Mann E, Wyrzykowska A, Kanellakis P. Improving Patient Outcomes: Effectively Training Healthcare Staff in Psychological Practice Skills: A Mixed Systematic Literature Review. *Eur J Psychol*. 2015 Aug 20;11(3):535–56.
5. Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet*. 2018 Oct;392(10157):1553–98.
6. Compton MT, Shim RS. The social determinants of mental health. *Focus*. 2015 Apr;13(4):419–25.
7. Cosgrove L, Karter JM. The biopsychosocial model and its limits. *Psychiatr Clin North Am*. 2018 Mar;41(1):11–25.
8. Kendrick T, Pilling S, Mavranetzouli I, Megnin-Viggars O, Ruane C, Eadon H et al. Management of depression in adults: summary of updated NICE guidance BMJ 2022; 378 :o1557 doi:10.1136/bmj.o1557 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.o1557> (Published 20 July 2022). Dostopno na Management of depression in adults: summary of updated NICE guidance BMJ 2022. Vpogledano 03.08.2025.
9. Andersson G, Titov N, Dear BF, Rozental A, Carlbring P. Internet-delivered psychological treatments: from innovation to implementation. *World Psychiatry*. 2019 Jun;18(1):20–8.
10. Bower P, Gilbody S. Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency. *Br J Psychiatry*. 2005 Jan;186(1):11–7.
11. Thornicroft G, Deb T, Henderson C. Community mental health care worldwide: current status and further developments. *World Psychiatry*. 2016 Feb;15(3):276–86.
12. van Ginneken N, Tharyan P, Lewin S, Rao GN, Meera SM, Pian J, et al. Non-specialist health worker interventions for the care of mental, neurological and substance-abuse disorders in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 19;(11):CD009149.
13. Kola L, Kohrt BA, Hanlon C, Naslund JA, Sikander S, Balaji M, et al. COVID-19 mental health impact and response in low-income and middle-income countries: reimagining global mental health. *Lancet Psychiatry*. 2021 Jun;8(6):535–50.
14. UN Special Rapporteur on the Right to Health. Report on mental health and human rights. Geneva: United Nations Human Rights Council; 2017. Report No.: A/HRC/35/21. Dostopno na: <https://digitallibrary.un.org/record/1298436?v=pdf>. Vpogledano 03.08.2025
15. Lebowitz MS, Ahn WK. Effects of biological explanations for mental disorders on clinicians' empathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Jul;111(50):17786–90.

16. WHO. Mental health policy and service guidance package: community mental health services. Geneva: World Health Organization; 2003.
17. Slade M, Amering M, Oades L. Recovery: an international perspective. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2008 Dec;17(2):128–37.
18. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul;7(6):547–60.
19. Iaboni A, Cockburn A, Marcil M, Rodrigues K, Marshall C. COVID-19 pandemic and long-term care: a call for policy reforms. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Dec;68(12):2587–90.
20. Bracken P, Thomas P, Timimi S, Asen E, Behr G, Beuster C, et al. Psychiatry beyond the current paradigm. *Br J Psychiatry.* 2012 Sep;201(6):430–4.
21. Faulkner A, Kalathil J. The Freedom to Be, the Chance to Dream: Preserving User-Led Services in Mental Health. *Lancet Psychiatry.* 2019 May;6(5):365–7.
22. Gopalan G, Lee SJ, Harris R, Acri M, Munson MR. Youth mental health service engagement: Using participatory methods to improve outcomes. *Child Youth Serv Rev.* 2017 Mar;73:76–85.
23. Minkowitz T. Rethinking mental health laws to foster rights-based approaches. *Health Hum Rights.* 2015 Dec;17(1):44–9.
24. WHO and UNHCR. Mental health and human rights: guidance note. Geneva: WHO; 2019. Dostopno na: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240080737>. Vpogledano 03.08.2025
25. Kleinman A. Global mental health: a failure of humanity. *Lancet.* 2009 Jul;374(9690):603–4.
26. De Hert M, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. *World Psychiatry.* 2011 Feb;10(1):52–77.
27. Thomas P, Bracken P. Critical psychiatry in practice. *Adv Psychiatr Treat.* 2004 May;10(5):361–70.
28. Saxena S, Funk M, Chisholm D. WHO's Mental Health Gap Action Programme: scaling up care for mental, neurological and substance use disorders. *World Psychiatry.* 2013 Feb;12(1):23–7.
29. Naslund JA, Aschbrenner KA, Araya R, Marsch LA, Unützer J, Patel V, et al. Digital technology for treating and preventing mental disorders in LMICs: a narrative review. *Lancet Psychiatry.* 2017 Jun;4(6):486–500.
30. Firth J, Siddiqi N, Koyanagi A, Siskind D, Rosenbaum S, Galletly C, et al. The Lancet Psychiatry Commission: a blueprint for protecting physical health in people with mental illness. *Lancet Psychiatry.* 2019 Aug;6(8):675–712.