

# Antidepressantide KÕRVALTOIMED

ANDRES SILD, psühhiaater

Tallinna Psühhiaatriaigla

Rohkem kui poole antidepressantidest ordineerivad tänapäeval arstid, kes ei ole psühhiaatrid (perearstid, neuroloogid, sisearstid jne). Antidepressante kasutatakse laialdaselt mitte ainult depressiooni raviks, vaid ka paljude teiste psühhiaatriliste probleemide (näiteks ärevushäired) raviks. Samas räägitakse ka depressiooni puhul säilitusravist ja profülaktilisest ravist. See aga tähendab, et antidepressant, mida saaks kasutada pikaajaliselt, peaks olema hästi talutav ja minimaalsete kõrvaltoimetega. On üldiselt teada, et antidepressantide antidepressiivne efekt algab alles pärast paari-kolme ravinädalat. Ravimi valikul ei ole tavaliselt probleemiks see, kas ravim ikka toimib, vaid ravimi kõrvaltoimed. Enamik antidepressante avaldavad head antidepressiivset efekti ootuspäraselt, kuid enne seda, juba ravi esimestel päevadel, võib patsient ravi katkestada just kõrvaltoimete tõttu.

Enamiku antidepressantide toimetehhanism põhineb serotonergilise ja noradrenergilise süsteemi mõjutamisel (stimuleerimisel). Samas võib see kaasa tuua ka soovimatuid nähte ehk kõrvaltoimeid. Järgnevas käsitlen lähemalt sagedamini esinevaid kõrvaltoimeid, mis on seotud erinevate närviülekanne süsteemide stimuleerimisega ajustruktuurides.

Erinevate antidepressantide afiinsus nendele närviülekanne süsteemidele on erinev. Tritsüklilistel antidepressantidel (TCA) on kõrge afiinsus histamiinile H1, muskariinile, ja alfa1 adrenergilistele. See tingib TCA suure hulga soovimatuid kõrvaltoimeid. Samas farmakoloogilise

toimetehhanismi selektiivsus ei pea tingimata viitama vähemale kõrvaltoimete sagedusele. Näiteks selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite (SSRI) ja serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI) kõrvaltoimed serotoniini süsteemis on seotud serotoniini 5HT2 ja 5HT3 retseptorite stimuleerimisega (kutsus esile näiteks iiveldust, insomniat). Nende retseptorite blokeerimine vähendab selliseid kõrvaltoimeid. See annab aluse ka teooriale, et spetsiifiline multiipelne toimetehhanism on parem kui lihtsalt selektiivne toime. SSRIde puhul tähendab selektiivne toime vaid selektiivselt serotoniini tagasihaarde blokeerimist. Samas ei tee SSRIid vahet erinevate serotoniini retseptorite mõjutamisel. Lisaks soovitatavale toimele 5HT1 retseptorisse toimivad SSRIid ka stimuleerivalt 5HT2 ja 5HT3 retseptoritesse, mis põhjustavad ravimi kõrvaltoimeid. Samas näiteks mirtasapiin ehk Remeron, lisaks oma üldisele toimele serotoniini vabanemisele, blokeerib 5HT2 ja 5HT3 retseptorid ja seega tekitab vähem kõrvaltoimeid. Lisaks on mirtasapiin ka vaba muskariinergilistest ja alfa1 adrenergilistest kõrvaltoimetest.

Siinkohal toon eraldi välja serotoniini-süsteemi olulisemate retseptorite stimuleerimisel tekkivad kliinilised nähud:

## 1. Serotoniini 5HT1A retseptorite stimuleerimine:

- 1.1 antidepressiivne toime
- 1.2 obsessiv-kompulsiiivse häire vastased omadused
- 1.3 paanikahäire ja sotsiaalfoobia vastased omadused
- 1.4 Buliimia-vastased omadused

**2. Serotoniini 5HT2 retseptorite stimuleerimine:**

- 2.1 agitatsioon
- 2.2 akatiisia
- 2.3 ärevus
- 2.4 paanikahood
- 2.5 insomnia
- 2.6 seksuaaldüsfunksioon

**3. Serotoniini 5HT3 retseptorite stimuleerimine:**

- 3.1 iiveldus
- 3.2 gastrointestinaalne distress
- 3.3 diarröa
- 3.4 peavalud

Järgnevas vaatlen lähemalt mõningaid antidepressantide gruppe selle järgi, milliseid kõrvaltoimeid nad võivad põhjustada.

**1. TCA-d ehk tritsüklilised antidepressandid:**

1.1 Antikoliinergilised kõrvaltoimed: suukuivus, uriini peetus, nägemishäired, kõhukinnisus, siinustahhükardia, uimasus, nägemisteravuse hägunemine.

1.2 Antihistamiinsed kõrvaltoimed (H1 blokaad): kaalutõus, sedatsioon, unisus.

1.3 Alfa 1 adrenergilised kõrvaltoimed: ortostaatiline hüpotensioon, kardiotoksilisus.

**2. MAO inhibiitorite** ehk monoamiini oksüdaasi inhibeerimisel tekkivad kõrvaltoimed: ortostaatiline hüpotensioon, insomnia, seksuaaldüsfunksioon, dieedipiirangud, raviminteraktsioonid / ravimipiirangud.

**3. SSRI-de ehk selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitorite kõrvaltoimed** (vaata eelnenud serotoniinisüsteemi jaotust 5HT1, 5HT2 ja 5HT3 retseptoriteks): iiveldus, oksendamine, gastrointestinaalne distress, ärevus, paanikahood, seksuaaldüsfunksioon (huvi kadumine seksi vastu dopamiini hulga vähenemise tõttu mesolimbilistes „mõnu” keskustes, orgasmi või ejakulatsiooni vähenemine spinaalreflekside inhibeerimise tõttu), peavalud, agitatsioon, akatiisia.

**4. SNRI ehk seotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde blokaatori (esindaja Venlafaksiin ehk Efexor) kõrvaltoimed:**

4.1 Madalamatel doosidel SSRI-dele omased kõrvaltoimed: iiveldus, agitatsioon, seksuaaldüsfunksioon, insomnia.

4.2 Keskmistel ja kõrgetel doosidel (mõjutatud noradrenaliini, dopamiini ja serotoniini ainevahetus): hüpertensioon, insomnia, iiveldus, oksendamine, ärevus, agitatsioon, seksuaaldüsfunksioon, peavalu.

**Närviülekanne süsteemi seosed psühhotroopse toimega**

Närviülekanne süsteem	Serotoniin	Serotoniin	Serotoniin	Atsetüülkoliin	Histamiin
Retseptori tegevus	5HT 1 stimulatsioon	5HT 2 stimulatsioon	5HT 3 stimulatsioon	Atsetüülkoliini blokaad	H1 blokaad
Kliiniline toime	Anti-depressiivne Trankvilliseeriv	Serotoniinsed kõrvalnähud	Serotoniinsed kõrvalnähud	Antikolinergiline toime	Antihistamiinne toime
Kõrvalnähud		Agiteeritus Närvilisus Isutus Seksuaalhäired	Iiveldus Oksendamine Peavalu	Kõhukinnisus Suukuivus Südamepekslemine Uriinipeetus Uimasus Nägemisteravuse hägunemine Eakatel segasus-seisund	Sedatsioon Kehakaalu tõus Unisus

**5. NASSA** ehk noradrenergiline ja spetsiifiline serotonergiline antidepressant, alfa2 agonist koos serotoniin 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub> ja histamiin H1 retrseptorite antagonistlike omadustega (esindaja mirtasapiin ehk Remeron) kõrvaltoimed: sedatsioon, uimatus, mõningane kaalutõus. Paljudel juhtudel sobib mirtasapiin depressiooni raviks just oma sedatiivse „kõrvaltoime” tõttu depressiooniga kaasnevate unehäirete ja ärevuse ravimiseks.

## Toime südamele

Antidepressantide toimed kardiovaskulaarsüsteemi on olulisel kohal antidepressantide üldises talutavuses. Koronaararterite haigused on sage probleem (prevalents 18–26%) ja pärast müokardi infarkti on vähemalt 16% patsientidel väljendunud depressioon, see omakorda suurendab surevust infarktjärgses perioodis. Näiteks TCA norrüptiiliini kasutamine võib tõsta olulisel määral südame löögisagedust. SSRIdest paroksetiini seostatakse süstoolse vererõhu tõusuga. Enamik uuemaid antidepressante ei mõjuta kardiovaskulaarsüsteemi tegevust.

## Seksuaaldüsfunktsioon

Eraldi käsitleme siinkohal seksuaalelu häireid seoses antidepressantide kasutamisega.

Tänapäeval pööratakse seksuaalelu

häiretele üha enam tähelepanu. Hiljutised uuringud Ameerikas (andmed: *National Health and Social Life Survey*) leidsid, et kümnest naisest 4 ja kümnest mehest 3 kannatavad mingit laadi seksuaalse düsfunktsiooni all. Depressiooni all kannatavatel patsientidel on need näitajad veelgi kõrgemad. Uuring näitas, et umbes pooled depressiivsetest patsientidest kogevad mingit laadi seksuaalseid probleeme.

Seksuaaldüsfunktsioon ei ole mitte ainult depressiooni sümptom, vaid ka antidepressantide kõrvaltoime. Kui 1986 aastal leiti, et SSRI fluoksetiin põhjustab seksuaaldüsfunksiooni 2,7%-l patsientidest, siis 1993 aastal leiti ühes uuringus fluoksetiini põhjustatud seksuaaldüsfunksioone 75%-l patsientidest (Baldwin DS et al 1997). Erinevuse põhjused on tõenäoliselt selles, et kui ei esitata konkreetseid küsimusi seksuaaldüsfunksiooni kohta, siis neist probleemidest ka ei räägita. Tuleb ka lisada et seksuaaldüsfunksiooni ei põhjusta mitte ainult SSRI-d vaid ka paljud teised rohud, mida kasutatakse meeoluhäirete raviks: stabilisaatorid, bensodiasepiinid, tritsüklilised antidepressandid, monoamiini oksüdaasi inhibiitorid.

Seksuaaldüsfunksioon muutub probleemiks just pikemaajalisel ravil, kui depressiooni äge faas on ravitud ja jätkatakse säilitusravi või preventiivset ravi pikka

## Uute antidepressantide mõju neurotransmissioonile ja retseptoritele

Vahendaja liik	Noradrenaliin	Serotoniin		
		5-HT <sub>1</sub>	5-HT <sub>2</sub>	5-HT <sub>3</sub>
Retseptor				
TCA	+	+	+	+
Venlafaksiin	+	+	+	+
Mianseriin	+	+	+	+
SSRI	0	+	+	+
Remeron (mirtasapiin)	+	+	-	-

+ = stimulatsioon, 0 = mõju puudub, - = blokaad

### Leia viga!

Eelmises ajakirja numbris oli tabelis “Uute antidepressantide mõju neurotransmissioonile ja retseptoritele” viga. Kõigi vea avastajate ja õige vastuse saatjate vahel loosime välja 10

Stephen M. Stahl'i raamatut “Psychopharmacology of Antidepressants”. Vastus ja kontakttelefon palun saata järgneval aadressil: Organon, Saku 15, 11314 Tallinn või e-posti aadressil [anne.palm@organon.ee](mailto:anne.palm@organon.ee)

aega. Selliseid probleeme püütakse lahendada antidepressantide doosi alandamisega, ravis vaheaja tegemisega, lisaks võetakse johimbiini, amantadiini, tsüproheptadiini, ka viagrat.

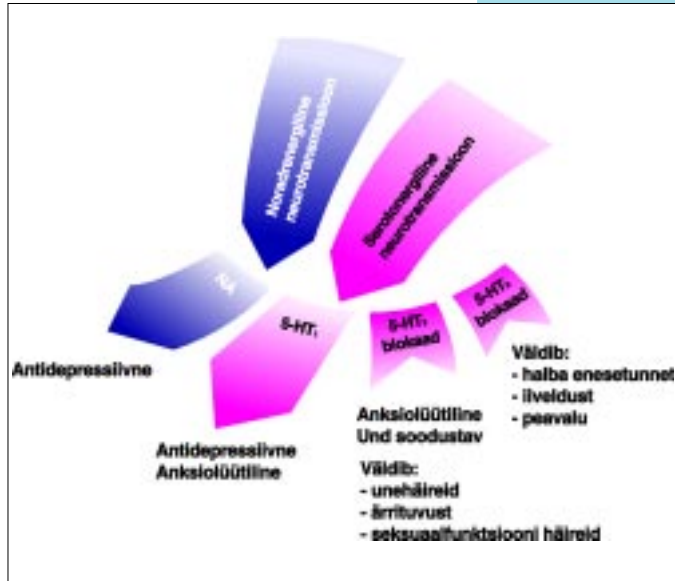
Parim viis selliseid probleeme vältida on siiski antidepressandi õige valik. Arvatakse et seksuaaldüsfunksiooni põhjustab 5HT<sub>2</sub> retseptori stimulatsioon. On olemas kaks antidepressanti, mis spetsiifiliselt blokeerivad 5HT<sub>2</sub> retseptori, need on Remeron ehk mirtasapiin ja nefazodoon. Ühes uuringus (Gelenberg et al 1997) SSRIdel poolt esile kutsutud seksuaaldüsfunksiooniga depressivsetel patsientide üleminekul SSRIdelt Remeronile täheldati 75%-l normaalse seksuaalse funktsioneerimise taastumist ja lisaks 15%-l märkimisväärset seksuaalse funktsiooni paranemist, seda juba 6 nädalat pärast ravimi vahetamist. Teises uuringus (Bojarski et al 1998), kus raviti depressiivseid patsiente Remeroniga, ei leitud ühelgi patsiendil ravimi poolt tekitatud seksuaalhäireid, samas täheldati märkimisväärset seksuaalse funktsioneerimise paranemist naispatsientidel ja mõõdukat paranemist meespatsientidel.

## Lõpetuseks

Kui rääkida veel mirtasapiinist ehk Remeronist siis on sel ravimil väga soodne kõrvaltoimete profiil. Uuringutes, kus võrreldi Remeroni platseeboga, oli Remeroni tarvitanutel kokkuvõttes kõrvaltoimeid vähem kui platseebot saanutel.

On selge, et kõrvaltoimed avalduvad erineva sagedusega ja intensiivsusega. Kõrvaltoimete avaldumine ja subjektiivne talumine on alati suuresti individuaalne olenedes sageli patsiendi informeeritusest ja arsti-patsiendi suhtest.

Nagu nähtub ka viimasest näitest platseebo kontrolliga, selgub et „kõrvaltoimed“ võivad avalduda ka siis, kui patsient tõelist ravimit ei saagi. Seega on oluline piisav informeeritus, parimal juhul toimub see arsti ja patsiendi vestluse käigus, enne ravi alustamist, kuna siis saab tekkivaid küsimusi ja kahtlusi kohe arutada.



## Kasutatud kirjandus

- 1) Stahl, Stephen M. Psychopharmacology of Antidepressants. United Kingdom: Martin Dunitz; 1997
- 2) Frazer A. Antidepressants. Depression 1994; 2: 1-19
- 3) Stimmel G, Dopheide J, Stahl S. Mirtazapine: An Antidepressant with Noradrenergic and Specific Serotonergic Effects. Pharmacotherapy 1997; 17 (1): 10-21
- 4) Beth K. Bojarsky, M.D., Waheedul Haque, M.D., Mark R. Rouleau, M.Ed., and Robert M.A. Hirschfeld, M.D. Sexual Functioning in Depressed Outpatients Taking Mirtazapine. Depression and Anxiety 9: 175-179 (1999)
- 5) Steven P Roose, M.D. Tolereability and Patient Compliance. Scientific expert meeting: Antidepressants in Clinical Practice. The Journal of Clinical Psychiatry Volume 60, Supplement 17, 1999