

Farmakologija antidepresiva

Radica M. Stepanović-Petrović

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet,
Vojvode Stepe 450, Beograd

Kratak sadržaj

Depresija je kompleksno psihijatrijsko stanje, za čije objašnjenje je postavljeno nekoliko neurohemijskih teorija, i u čijem se lečenju primenjuje veliki broj različitih lekova. I pored intenzivnih istraživanja, teorije koje pokušavaju da objasne mehanizam nastanka depresije su još uvek samo hipoteze koje čekaju da budu dokazane. To je područje u kojem prednjači terapijski empirizam, a mehanističko shvatanje zaostaje. Poteškoće leže u tome što se na životinjskim modelima ne mogu ispitivati promene raspoloženja koje karakterišu depresiju kod ljudi. Ovaj rad prikazuje lekove koji se koriste u savremenoj terapiji depresija dajući osnovne informacije o njihovim mehanizmima dejstva, farmakokinetičkim karakteristikama, indikacijama, kontraindikacijama, neželjenim efektima i interakcijama sa drugim lekovima.

Ključne reči: depresija, triciklični antidepresivi,
selektivni inhibitori preuzimanja serotonina,
inhibitori monoaminoooksidaze, novi antidepresivi.

Autor za korespondenciju: E-mail: racabbr@eunet.yu

Uvod

Depresije spadaju u afektivne poremećaje, tj. oboljenja čija je osnovna karakteristika poremećaj raspoloženja. Kod poremećaja afekta dominantno su oštećene emocije. Afektivni poremećaji mogu da se manifestuju kao depresija, manija, ili u nekim slučajevima kao bipolarni afektivni poremećaj (smenjivanje depresije i manije).

Unipolarna velika depresija se u svetu nalazi na četvrtom mestu među bolestima koje onesposobljavaju ljude u izvodjenju životnih i radnih obaveza, a prognozira se da će 2020. godine biti na drugom mestu (1).

Američko psihijatrijsko udruženje svoje dijagnostičke kriterijume bazira na opisu simptoma: oni su dostupni u okviru „*Dijagnostičkog i statističkog priručnika psihijatrijskih poremećaja*” (danas je na snazi četvrto izdanje – DSM IV), a nezaobilazni su sa aspekta procene efikasnosti terapije (1).

Kriterijumi za dijagnozu epizode velike depresije:

A. U kliničkoj slici velike endogene depresije treba da bude prisutno najmanje pet od sledećih simptoma, u periodu od dve nedelje:

1. depresivno raspoloženje,
2. gubitak interesovanja i zadovoljstva u svim ili skoro svim aktivnostima (uključujući i smanjivanje seksualnog nagona),
3. poremećaj apetita,
4. poremećaj sna,
5. psihomotorna agitiranost ili inhibiranost,
6. konstantan zamor i nedostatak energije,
7. osećaj bezvrednosti i krivice, nezavisno od realnosti,
8. usporeno mišljenje i smanjena sposobnost koncentracije i odlučivanja,
9. razmišljanje o smrti i prisustvo samoubilačkih ideja.

B. Simptomi ne zadovoljavaju kriterijume za agitirano-disforičnu epizodu kod bipolarnog afektivnog poremećaja.

C. Simptomi su prouzrokovali značajan poremećaj u socijalnom i profesionalnom životu.

D. Simptomi nisu povezani sa direktnim fiziološkim efektima egzogenih supstanci ili opšteg zdravstvenog stanja.

E. Simptomi se ne mogu objasniti nekom životnom nesrećom ili gubitkom (1).

Depresije mogu biti povezane i sa bolešću i/ili odgovarajućom terapijom.

Bolesti: depresija može biti prisutna kod srčanih pacijenata (20-30%), pacijenata koji boluju od kancera (25%), pacijenata sa neurološkim

poremećajima (cerebrovaskularni poremećaji, Parkinson-ova bolest, demencija, multipla skleroza, traumatske povrede mozga), dijabetesom melitusom, hipotireoidizmom, hepatitisom C i AIDS-om.

Terapija: antihipertenzivima (β -blokatori, Ca^{+2} -blokatori), hipolipemicima, antiartimicima, glukokortikoidima, antimikrobnim lekovima, sistemskim analgeticima, antiparkinsonicima i antikonvulzivima, može da izazove depresiju (1).

Monoaminska teorija nastanka poremećaja raspoloženja

Ne postoji jasno definisana veza između diskretne biološke lezije u mozgu sa krajnjim stanjem - depresijom. Zato postoji mnogo teorija o nastanku depresija, među kojima je monoaminska teorija najodrživija sa aspekta farmakološke manipulacije i uspešnosti terapijskog pristupa depresiji. Prema ovoj teoriji depresija je rezultat funkcionalnog deficita monoaminergičke transmisije (noradrenalina - NA i/ili serotonina - 5HT) u određenim delovima centralnog nervnog sistema (CNS-a), dok je manija rezultat njihove hiperfunkcije (1-7).

Farmakološki dokazi koji podržavaju ovu teoriju:

triciklični antidepresivi (TCA) i inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) olakšavaju monoaminergičku transmisiju i deluju kao antidepresivi, dok sa druge strane rezerpin prazni depoe NA i 5-HT-a i izaziva depresiju (3).

Farmakološki dokazi koji ne podržavaju ovu teoriju:

amfetamini povećavaju oslobađanje NA i blokiraju preuzimanje NA, ali nisu antidepresivi. Kokain blokira preuzimanje NA, ali nije antidepresiv. Odložen terapijski efekat antidepresiva je više u vezi sa inhibicijom nego facilitacijom monoaminskog transporta. Biohemijske promene u depresiji su u nekim studijama identične promenama u maničnih pacijenata (3).

Deficit noradrenergičke i serotonergičke neurotransmisije samo je jedan od momenata u složenom patološkom procesu koji se odvija u CNS-u, a manifestuje u vidu depresije. Prema najnovijim istraživanjima značajne uloge u ovom procesu bi mogli da imaju i dopamin, -aminobuterna kiselina, acetilholin, peptidi... Fokus se pomera na dugoročne efekte agenasa koji stimulišu ili inhibiraju transmitterske funkcije, efekte u kojima posreduju faktori rasta i promene u ekspresiji gena (npr. ushodna/nishodna regulacija receptora ili promene u njihovoj osetljivosti). Složenost ovih modela i dalje ostavlja monoaminsku hipotezu kao najznačajniju tačku u kojoj je moguća farmakološka manipulacija (2-7). Dakle, mada monoaminska hipoteza u svom jednostavnom

obliku nije održiva kao objašnjenje depresije, farmakološke manipulacije monoaminskom transmisijom ostaju najuspešnije terapijsko sredstvo.

Terapija depresije

Prvi uslov za adekvatan terapijski pristup jednom depresivnom pacijentu jeste tačno i precizno postavljena dijagnoza. Naime, različiti oblici depresije (somatogeni, psihogeni, endogeni) zahtevaju različitu terapiju. Depresivni simptomi somatskog porekla će se povući sa izlečenjem primarnog somatskog poremećaja; rešenje izbora u slučaju psihogene depresije predstavlja psihoterapija; a ako je utvrđeno da konkretna depresivna slika izražava endogeno depresivno zbivanje počinje se sa terapijom čiju osnovu čine antidepresivni lekovi. Poboljšanju kliničke slike endogene depresije doprinose i psiho- i socioterapija, u specijalnim slučajevima se pribegava elektrokonvulzijama (1,5).

Sve terapijske strategije imaju isti cilj: ublažiti ili eliminisati simptome bolesti i funkcionalne nesposobnosti, povećati subjektivno „dobro osećanje” (well being) i kvalitet života i sprečiti ponovna javljanja bolesti, tj. relapse (5).

Glavne grupe antidepresivnih lekova, prema mehanizmu dejstva su:

1. *Triciklični i njima slični antidepresivi (TCA)*
2. *Selektivni inhibitori preuzimanja 5-HT (SSRI)*
3. *Inhibitori monoamino oksidaze (MAOI)*
4. *„Atipični” antidepresivi*

Triciklični i njima slični antidepresivi

Mehanizam dejstva: inhibicija preuzimanja („reuptake”) NA i 5-HT iz sinaptičkog prostora u presinaptičke nervne završetke. Pri dužoj primeni dolazi do adaptivnih promena pre- i post-sinaptičkih receptora – nishodna regulacija β , α_2 , kao i 5-HT₂-receptora. Takođe blokiraju i histaminske H₁, muskarinske receptore i α_1 receptore.

Pokušavajući da pronadju odgovor na pitanje kako su ovi celularni efekti povezani sa konačnim terapijskim efektom, naučnici danas vrše intenzivna istraživanja usmerena na intracelularna dešavanja pokrenuta „informacijama” koje primaju receptori. Do sada je dokazana pojava povišenog nivoa cAMP-a, kao i izmenjena aktivnost proteinskih kinaza, uključujući i one koje kontrolišu citoskeletne i druge strukturne proteine, a dokazani su i izvesni efekti na neke transkripcione faktore i faktore rasta. Sve ovo upućuje na pretpostavku da se

terapijski efekat ustvari zasniva na rastu i grananju neurona, odnosno „remodelovanju mozga” (2-4).

Predstavnici ove grupe antidepresiva su: amitriptilin, klomipramin (Anafranil®), doksepin, amoksapin, imipramin, nortriptilin, maprotilin (Maprotilin, Maprotilin®), mianserin (Miansan®), trazodon (Trittico®) i lofepramin (9).

Farmakokinetika: TCA se relativno brzo resorbuju nakon oralne primene, pri čemu je biološka raspoloživost nepotpuna i promenljiva, a koncentracije u plazmi dostižu maksimum u periodu od nekoliko sati. U visokom stepenu se vezuju za proteine plazme, a usled prilično velike lipofilnosti, ova jedinjenja imaju veliki afinitet vezivanja za ekstravaskularna tkiva, pa otuda veliki prividni volumeni distribucije. Sve TCA karakteriše dugačko poluvreme eliminacije, koje se kreće od 10-20 sati, ili do ekstremnih 80 sati (protriptilin). Ovo znači moguću postepenu akumulaciju i, shodno tome, moguć postepen razvoj neželjenih efekata (2,7).

Indikacije: depresija, noćno mokrenje u dece iznad 7 godina, neuropatski bolovi, fobična i opsesivna stanja (7,8).

TCA su posebno efikasni u lečenju umerenih do ozbiljnih endogenih depresija koje su povezane sa gubitkom apetita i poremećajem spavanja. Poboljšanje spavanja je obično prvi terapijski efekat. Sa manjim dozama treba otpočeti terapiju posebno u starijih pacijenata, a onda postepeno povećavati dozu. Zbog dugog poluvremena eliminacije obično je potrebno doziranje jednom dnevno, najčešće pred spavanje. Za agitirane i anksiozne depresivne pacijente preporučuju se TCA sa sedativnim dejstvom kao što su: amitriptilin, klomipramin (Anafranil®), maprotilin (Maprotilin®), mianserin (Miansan®), trazodon (Trittico®). Za apatične depresivne pacijente preporučuju se TCA sa manje izraženim sedativni efektima kao što su: amoksapin, imipramin, nortriptilin, lofepramin.

Kontraindikacije su: nedavno preležani infarkt miokarda, aritmije, manična faza, ozbiljna oštećenja jetre (7,8).

Neželjena dejstva mogu biti: sedacija (H_1 – blokada), posturalna hipotenzija (α_1 blokada), antimuskarinski efekti (suva usta, zamućen vid, konstipacija, retencija urina), manija, konvulzije (retko, oprez kod pacijenata sa epilepsijom, posebno maprotilin), kardiovaskularni efekti (EKG-promene, aritmije, tahikardija, trenutna smrt), povećanje apetita, hepato- i hematotoksičnost (mianserin), impotencija.

Hiponatrijemija (obično kod starijih, i verovatno je posledica neodgovarajuće sekrecije antidiuretičkog hormona - ADH) povezana je sa svim antidepresivima, ali se češće zapaža kod SSRI nego kod drugih. Savet: treba

sumnjati na hiponatrijemiju kada se jave pospanost, konfuzije ili konvulzije tokom primene antidepresiva. Na neke od neželjenih efekata se javlja tolerancija. Neželjeni efekti se mogu smanjiti i kada se postepeno povećava doza, onda kada je to moguće (2-8, 9).

Doze TCA treba postepeno smanjivati u periodu od najmanje nedelju dana do čak nekoliko nedelja, jer ukoliko bi se terapija naglo prekinula mogli bi se javiti znaci blagog fizičkog apstinencijalnog sindroma: osećaj nelagodnosti, drhtavica, bolovi u mišićima, poremećaj sna (2-8).

Treba propisivati ograničene količine TCA zbog opasnosti od predoziranja (2-8, 9).

Simptomi **predoziranja** su: suva usta, koma, hipotenzija, hipotermija, hiperrefleksija, konvulzije, respiratorna insuficijencija, aritmije, retencija urina, metabolička acidoza, delirijum sa konfuzijom, halucinacije.

Lečenje: aktivni ugalj, obezbediti prohodnost disajnih puteva, diazepam *iv*, NaHCO₃ *iv* (7,8).

Interakcije: Alkohol + TCA = mogućnost respiratorne depresije. Hipotenzivni lekovi + TCA = moguće potenciranje hipotenzije.

MAOI ili SSRI + TCA = mogućnost preterane stimulacije CNS-a i kardiotskičnost.

Antipsihotici + TCA = mogućnost nastanka ventrikularnih aritmija.

Aspirin + TCA = vezivanje za iste proteine plazme, povećanje slobodne frakcije leka u plazmi.

Selektivni inhibitori preuzimanja 5-HT (SSRI)

Mehanizam dejstva: selektivna inhibicija preuzimanja („reuptake”) 5-HT iz sinaptičkog prostora u nervni završetak. Pri dužoj primeni dolazi do adaptivnih promena - nishodne regulacije pre- i postsinaptičkih 5-HT receptora. Važna je izgleda, nishodna regulacija postsinaptičkih 5-HT_{2A} receptora, koja se može dovesti u vezu sa antidepresivnim efektom ako se uzme u obzir da ona ustvari indirektno predstavlja stimulaciju noradrenergičke transmisije (stimulacijom 5-HT_{2A} receptora na adrenergičkim neuronima serotonin inhibira njihovu aktivnost). Kao i kod TCA, nakon dugotrajne terapije SSRI-a nadjen je povišen nivo intracelularnog cAMP-a, kao i promene u aktivnosti nekih nuklearnih transkripcionih faktora rasta (2-4).

Dejstvo na druge neurotransmitterske sisteme je zanemarljivo. Dakle, postoje manje mogućnosti za izazivanje neželjenih efekata (antimuskarinskih, antihistaminskih, antiadrenergičkih), pa su samim tim ovi lekovi manje opasni pri predoziranju i akutnoj toksičnosti. Efikasnost im je slična sa TCA u lečenju

umerenih depresija, ali su izgleda manje efikasni u lečenju najtežih oblika depresije u poredjenju sa TCA (2-8).

Predstavnici ove grupe antidepresiva su: fluoksetin (Flunirin®), Flunisan®, Flusetin®), fluvoksamin, citalopram, escitalopram (Cipraleks®), paroksetin (Seroxat®), sertralin.

Farmakokinetika: SSRI se dobro resorbuju iz gastrointestinalnog trakta, pri čemu prisustvo hrane nema uticaja na brzinu i stepen resorpcije, ali ublažava želudačne tegobe koje mogu da prate primenu ovih lekova. Vrednosti farmakokinetičkih parametara su uglavnom slične onima kod TCA (1-4,7).

Indikacije: depresija, a izvesni predstavnici ove grupe antidepresiva mogu se koristiti i za panična stanja, opsesivno-kompulzivne poremećaje, socijalne fobije, posttraumatski stresni poremećaj, generalizovanu anksioznost i bulimiju.

Kontraindikacije: ne primenjuju se u maničnij fazi. Kontraindikovana je primena sertralina, citaloprana, escitaloprana, paroksetina, sertralina, fluvoksamina mladima od 18 godina (7).

Neželjena dejstva mogu biti: nauzeja, povraćanje, insomnija, seksualne disfunkcije, hiponatrijemija, gubitak apetita i telesne mase.

I ovde je poželjno postepeno smanjivanje doze, jer u suprotnom mogu da se jave znaci apstinencijalnog sindroma slični kao kod TCA (1-9).

Interakcije: MAOI + SSRI → serotoninski sindrom (mioklonus, agitiranost, abdominalni grčevi, hipertermija, hipertenzija, kardiovaskularni kolaps), koji nastaje usled stimulacije 5HT1 receptora u moždanom stablu (2).

Inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI)

Mehanizam dejstva: ireverzibilna ili reverzibilna inhibicija MAO. MAOI uzrokuju odloženu nishodnu regulaciju adrenergičkih i 5HT receptora, sličnu onoj koju stvaraju TCA.

Predstavnici

Ireverzibilni inhibitori MAO: fenelzin, izokarboksazid, tranilcipromin. Dejstvo im dugo traje.

Reverzibilni inhibitor MAO-A: moklobemid (Auromid®, Aurorix®)

MAO-A – supstrat su uglavnom: adrenalin, noradrenalin i serotonin.

MAO-B – supstrat su uglavnom: adrenalin, noradrenalin i dopamin.

Indikacije: druga linija antidepresiva. Primenuju se za atipične depresije koje su često povezane sa hipohondrijom, histerijom i fobijom, i one koje ne odgovaraju na druge AD.

Neželjena dejstva mogu biti: posturalna hipotenzija (dopamin ili oktopamin se akumuliraju unutar perifernih simpatičkih nervnih završetaka i istisnu NA iz vezikularnih depoa, i na taj način redukuju oslobađanje NA stimulirano simpatičkom aktivnošću), centralna stimulacija: insomnija, ekscitiranost, povećanje telesne mase, antimuskarinski efekti, hepatotoksičnost (retko) (1-10).

Interakcije su najveći problem kod ove grupe AD, a kod moklobemida – manje.

Može se javiti opasna hipertenzija u interakciji sa hranom bogatom tiraminom (stari kačkavalj, koncentrovani proizvodi kvasca, fermentisana soja, pivo) ili indirektnim simpatikomimeticima (efedrin, amfetamini) (1-10).

Petidin + MAOI → CNS ekscitacija ili depresija (hipertenzija ili hipotenzija).

Predoziranje:

Simptomi **predoziranja** su : kao posledica stimulacije CNS-a – agitiranost, hiperrefleksija, porast telesne temperature, halucinacije sa konvulzijama kao najozbiljnijom manifestacijom.

Lečenje: održavanje vitalnih funkcija uz dodatak sedativnih fenotiazina tipa hlompromazina, koji imaju i dodatni efekat blokade α receptora (1-7).

„Atipični” antidepresivi

Mehanizmi dejstva, predstavnici i neželjena dejstva

Glavni nedostaci tradicionalnih antidepresiva na čijem prevazilaženju se radi sintezom novih jedinjenja su: neželjena dejstva, velika opasnost od letalnog ishoda akutnog predoziranja, dug period potreban za manifestaciju terapijskog efekta, izostanak terapijskog odgovora kod nekih pacijenata (1-7,10).

Kao i tradicionalni, i svi novi trenutno dostupni antidepresivi na neki način interreaguju sa centralnim noradrenergičkim ili serotonergičkim sistemom. Među njima postoje mnogi koji su u velikoj meri slični tricikličnim antidepresivima (manje po strukturi, više po mehanizmu dejstva), uključujući i relativno selektivni inhibitor preuzimanja NA kao što je *reboksetin* (Edronax®) (nema izražena antimuskarinska dejstva), a tu je i *venlafaksin* (Efectin®) koji ima podjednak afinitet i za noradrenergički i za serotonergički transportni sistem. Za razliku od TCA terapiju venlafaksinom ne komplikuju neželjeni efekti triciklika i akutna toksičnost. Eventualno mogu da se jave tegobe slične onima koje izazivaju SSRI, a najveću opasnost predstavlja potencijalni rizik od skoka krvnog pritiska. U ovoj grupi AD su i oni čije se dejstvo bazira na različitim interakcijama sa brojnim adrenergičkim i serotoninskim receptorima.

Jedan od mogućih načina stimulacije monoaminergičke neurotransmisije jeste blokada inhibitorynih α_2 -receptora, kako presinaptičkih autoreceptora tako i postsinaptičkih heteroreceptora na serotonergičkim neuronima, na koji način ostvaruje svoje antidepresivne efekte *mirtazapin* (Remeron®). Mirtazapin je jedini među trenutno klinički dostupnim antidepresivima za čiji terapijski efekat se može reći da nastupa nešto brže. Karakteristika ovog leka je i snažna sedacija usled H_1 blokade, i zanemarljiva antimuskarinska aktivnost. Među atipične AD se ubraja i *bupropion* koji ima izvestan antagonistički uticaj na preuzimanje NA, 5-HT i dopamina. Do sada se bupropion uglavnom koristio za odvikavanje od pušenja, zajedno sa psihoterapijom (1-10).

Postoje i „prirodni” antidepresivi: L-triptofan i kantarion.

L-triptofan je aminokiselina, prekurzor serotonina, koji se nekad propisuje kao dodatak ishrani, ali čija su antidepresivna svojstva, ipak, prilično ograničena. Ekstrakt kantariona sadrži najmanje 10 aktivnih supstanci, između ostalog i *hiperforin*, za koji je dokazano da deluje kao inhibitor monoaminskog transporta. Klinička ispitivanja su potvrdila efikasnost ekstrakta kantariona u terapiji blagih i umerenih depresija, a pokazana je i mnogo bolja prihvatljivost od strane pacijenata u odnosu na standardne lekove, obzirom na skoro potpuno odsustvo neželjenih dejstava. Jedino na šta posebno treba obratiti pažnju jeste sposobnost ovog leka da indukuje mikrozomalne enzime, što znači da postoji mogućnost interakcija sa drugim lekovima.

Umesto zaključka

Osobnosti kliničke primene antidepresiva:

- Najčešće se primenjuje samo jedan antidepresiv. Samo u izuzetnim slučajevima može se pribeci kombinovanoj terapiji, što se mora raditi pod strogim nadzorom lekara specijaliste.
- Izbor antidepresiva je individualan, jer će neki pacijenti bolje reagovati na jedan, a drugi na neki drugi antidepresiv.
- Antidepresivi deluju tek posle latentnog perioda od 2-4 nedelje, i u tom periodu treba pacijenta zbrinuti drugim metodama lečenja (psihoterapija) i držati ga pod nadzorom zbog rizika od samoubistva.
- Kada se antidepresivima postigne poboljšanje stanja pacijenta, treba ih primenjivati još 6-9 meseci. Terapija održavanja se primenjuje u rekurentnim depresijama i tokom nekoliko godina. Prekid primene antidepresiva mora biti veoma postepen.

Literatura

1. Reus VI. Mental disorders. U: Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. McGraw-Hill, Health Professions Division, 2005: 2547-2561.
2. Baldessarini RJ. Drugs therapy of depression and anxiety disorders. U: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds., New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006: 429-459.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Drugs used in affective disorders. U: Pharmacology. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007: 535-550.
4. Potter WZ, Hllister LE. Antidepressant agents. U: Basic & Clinical Pharmacology. 9th ed. Katzung BG ed., New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2004: 482-496.
5. Pratt JP. Affective disorders. U: Walker R, Edwards C. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2nd ed. Edinburgh: Churchil Livingstone, 1999: 409- 423.
6. Varagić VM, Milošević MP. Antidepresivni lekovi. U: Farmakologija. 18. izd., Elit Medica, Beograd, 2003: 115-122.
7. Martindale: The Complete Drug Reference, The Pharmaceutical Press, 2007, Electronic version.
8. BNF 53 March 2007. British National Formulary. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Electronic version.
9. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2006. Efekt Print, Beograd, 2006.
10. Marić J. Klinička psihijatrija. 9. izd., Megraf-Beograd, 2001:150-17.

Antidepressants pharmacology

Radica M. Stepanović-Petrović

Institute of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

Depression is complexly psychiatric condition, and in order to explain it there are a variety of neurochemical theories, and for which a corresponding variety of different types of drugs are used in treatment. Although there is intensive research in this field, theories that try to explain the mechanism of depression are still hypothesis waiting to be proven. It is a field in which therapeutic empiricism has led to way, with mechanistic understanding tending to lag behind. Difficulties are that animal models cannot address the mood change that defines the human condition. This paper presents the drugs used in current clinical practice, by giving the main information about their mechanisms of action, pharmacokinetic characteristics, indications, contra-indications, side effects and interactions with the other drugs.

Key words: depression, tricyclic antidepressant drugs,
selective serotonin uptake inhibitors,
monoamine oxidase inhibitors, new antidepressants
