

Antidepresivi: mitovi, činjenice i perspektive

Aleksandar Lj. Obradović i Miroslav M. Savić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Antidepresivi spadaju u lekove koji su u isto vreme najviše korišćeni i kritikovani. Dugotrajni efekti antidepresiva koji obezbeđuju kliničku efikasnost u indikacijama kao što su depresija ili anksiozni poremećaji slabo su razjašnjeni. Analiza rezultata kliničkih ispitivanja sugerise da antidepresivnom dejstvu ovih lekova, u znatnom obimu, doprinosi placebo efekat. Precipitacija misli o suicidu predstavlja mogućnost koja se mora temeljno razmotriti prilikom uvođenja antidepresiva, posebno kod mladih pacijenata. Simptomi diskontinuacije nakon prekida terapije javljaju se često, i suštinski predstavljaju manifestacije obustave. Višestruke modifikacije tretmana, a u cilju postizanja remisije i izbegavanja relapsa ili recidiva, zahtevaju brojni pacijenti, ako ne i većina njih. Uprkos svemu, ovi lekovi jesu neophodni u kliničkoj praksi, i precizno prilagođavanje tretmana antidepresivima i adjuvantnim lekovima od neprocenjivog je značaja u cilju postizanja optimalne efikasnosti sa minimumom neželjenih efekata. Dodatno, postoje očekivanja da bi novi lekovi sa brzim antidepresivnim dejstvom sličnim ketaminu mogli da budu uvedeni u skorijoj budućnosti, čime bi se prevazišao problem akutnog zbrinjavanja teških depresija.

Ključne reči: mehanizam dejstva; placebo efekat; suicidalnost; diskontinuacija

U antidepresive se klasifikuju oni lekovi koji ispoljavaju antidepresivni efekat kao osnovni element svog farmakološkog profila. Tako, psihoaktivne supstance kao što su amfetamin i drugi simpatomimetski stimulansi, iako mogu da ispolje izvesne antidepresivne efekte i u skladu s time bili su upotrebljavani i zloupotrebljavani u svrhu povećanja raspoloženja, ne bi mogli da se smatraju antidepresivnim lekovima (1, 2).

Broj antidepresivnih lekova koji su se našli u prometu je znatan (ukupno 63 lekovite supstance imaju međunarodni nezaštićeni naziv u farmakoterapijskoj klasi antidepresiva). Klinička primena ovih lekova je velika i vrlo često hronična, a širinu potencijala njihovog farmakološkog delovanja ilustruje i primena u nizu drugih indikacija, u kojima se očekuje ispoljavanje pojedinih dodatnih farmakoloških efekata, kao što su anksiolitički, hipnotički ili analgetički efekat. O sistematičnosti istraživanja i razvoja farmakoterapijske klase antidepresiva svedoči i činjenica da su, posle ranog (pedesetih i šezdesetih godina dvadesetog veka) uvođenja tricikličnih antidepresiva i inhibitora monoaminoooksidaze kao antidepresiva prve generacije, u poslednje tri decenije u široku kliničku praksu uvedeni brojni i raznorodni predstavnici druge generacije antidepresiva (u zagradama su godine odobravanja od strane američke Agencije za hranu i lekove, FDA): fluoksetin (1987), sertralin (1991), paroksetin (1992), venlafaksin (1993), nefazodon (1994), mirtazapin (1996), bupropion (1996), citalopram (1998), escitalopram (2002), duloksetin (2002), desvenlafaksin (2008), trazodon (2010), vilazodon (2011), levomilnacipran (2013), vortioksetin (2013). Interesantno, nakon pojedinih predstavnika inhibitora monoaminoooksidaze, retki su antidepresivi koji su povučeni zbog nepovoljnog bezbednosnog profila pri preporučenom doziranju; takav primer je zimeldin, najstariji selektivni inhibitor preuzimanja serotonina, povučen brzo nakon uvođenja u kliničku praksu zbog povezanih slučajeva Guillain-Barré-ovog sindroma (2, 3).

Na osnovu navedenog, moglo bi se očekivati da su antidepresivi lekovi koji imaju dobro utemeljenu, široko prihvaćenu i nezamenljivu ulogu u savremenoj terapiji, za koju bi se moglo reći da je po utemeljenosti uporediva sa značajem nekih drugih šire zastupljenih medicinskih protokola, a koji nemaju neposredno vidljive efekte, kao što su vakcinacija ili lečenje hipertenzije. Međutim, detaljnija analiza ukazuje na pojedine neobične činjenice ili čak enigme u vezi sa antidepresivima. Naime, dok su u SAD ovi lekovi najpropisivanija farmakoterapijska klasa uopšte, a posebno u kategoriji pacijenata uzrasta 18 do 44 godine (4), istovremeno globalna analiza ukazuje na izuzetnu neujednačenost zastupljenosti ovih lekova u terapijskoj praksi. Posebno pobuđuju interesovanje podaci da je primena antidepresiva u zemljama kao što su Francuska ili Nemačka na primer, na oko 45%, a Južna Koreja ili Čile na samo oko 12% primene u SAD (5). Brojni su uzroci koji bi mogli, sa manjim ili većim udelom, da utiču na ovakav nalaz, polazeći od uticaja genetskih i geografskih razlika na osetljivost na lek u stanjima kod kojih se antidepresivi primenjuju, zatim nekonzistentnosti

sprovedenja dijagnostičkih i terapijskih smernica, nepouzdanosti postizanja terapijskih efekata ili bojzani samih lekara i farmaceuta od izazivanja ozbiljnih neželjenih efekata, zaključno sa marketinškim pritiskom farmaceutske industrije i sociološkim trendovima savremenog života.

Stoga smo u daljem tekstu pokušali da, u formi pitanja i odgovara, obradimo pojedine farmakološke dileme vezane za antidepresive, čije sagledavanje može da doprinese racionalnijoj primeni ove, za savremenu farmakoterapiju bez sumnje izuzetno važne, klase lekova.

Da li, analogno antipsihotičkom dejstvu antipsihotika u shizofreniji, postoji pojedinačno ciljno mesto čija je farmakološka manipulacija neophodna za postizanje antidepresivnog dejstva?

Iz medicinske prakse je poznato da je čak i tipična klinička slika depresije vrlo često profuzno opterećena brojnim preklapanjima simptoma, kako po pitanju njihove vrste, tako i po pitanju vremenske skale njihovog javljanja (6). Ova dinamička nestabilnost patološkog stanja predstavlja i jedan od najvećih izazova terapije antidepresivima i indirektno ukazuje na to da ne postoji molekulski mehanizam koji bi mogao uniformno da se poveže sa ispoljavanjem antidepresivnog dejstva, kao ni da izostanak nekog mehanizma nužno znači i izostanak antidepresivnog dejstva. Ipak, akumulirani podaci brojnih istraživanja ukazuju da, u određenom stepenu, ovo dejstvo može da se pripíše promeni u aktivnosti neuroloških mehanizama u vezi sa: inhibicijom monoaminooksidaze, inhibicijom transportera koji preuzimaju serotonin, noradrenalin i, u manjoj meri, dopamin, blokadom α_2 adrenergičkih receptora, kao i blokadom više tipova receptora za serotonin (među njima posebno: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃). Pojedini predstavnici antidepresiva imaju i dodatna dejstva kojima se pripisuje antidepresivni potencijal, kao što su aktivacija receptora za melatonin (agomelatin), ili prividno paradoksalno, povećanje aktivnosti transportera za serotonin (tianeptin) (2, 3). Jedan primer složenosti molekulskih dešavanja pokrenutih raznorodnim grupama antidepresiva, može da ilustruje i aktuelni nalaz da tianeptin, antidepresiv prisutan u više evropskih zemalja, pored svog atipičnog efekta na serotonin ispoljava i intenzivan dozno-zavisni efekat aktivacije μ opioidnih receptora (7), u toj meri da može da dovede i do razvoja tolerancije i izraženog apstinencijalnog sindroma (8).

Da li je efikasnost koju antidepresivi pokazuju u poređenju sa placebo klinički značajna?

Očekivanja pacijenata su važan medijator placebo efekata u kliničkim studijama lekova, i ovaj fenomen je jako zastupljen u slučaju terapije antidepresivima (9). Dodatno, ako se uzme u obzir i određeni stepen pristrasnosti u prezentovanju rezultata kliničkih ispitivanja (u smislu favorizovanja publikovanja pozitivnih rezultata), zapravo

se pokazuje da je empirijski utvrđena efikasnost lekova manje povoljna nego što sugeriše publikovana literatura, a ova konstatacija je posebno primenljiva na primeru antidepresiva, kod kojih su fenomeni placebo, ali i nocebo efekta značajni i široko klinički ispitivani i analizirani (10). Analiza 74 randomizovane kontrolisane studije podnete FDA u registracionoj proceduri vezanoj za antidepresive druge generacije pokazuje da je u 38 ispitivanja (51,4%), ispitivani lek ispoljio značajno bolji efekat od placeba, a u 36 (48,6%) razlika nije bila statistički značajna (11). Analiza dobija dodatnu nijansu značenja ako se zna da procenjena učestalost statistički značajnog spontanog poboljšanja u periodu sprovođenja kliničkih studija sa ovim lekovima iznosi oko 20%, placebo značajno smanjuje simptome kod oko 30% pacijenata, a učestalost povoljnog odgovora sa antidepresivima, u toku sprovođenja kliničke studije, iznosi oko 50%. Prema tome, lako se može zaključiti da je u kliničkom kontekstu potrebno antidepresivima lečiti 5 do 6 pacijenata sa simptomima *major* depresije, kako bi se postigao dodatni pozitivan odgovor, a koji se ne bi ostvario samim placebom, naravno ukoliko bi se inertna replika leka zaista i primenjivala, što u savremenoj svakodnevnoj praksi nije slučaj (2, 12). Broj pacijenata koje treba lečiti da bi se dobio povoljan klinički efekat (eng. *Number needed to treat*, NNT) još je veći kada se analiza ograniči na primarnu lekarsku praksu, i iznosi između 7 i 8, što korespondira sa apsolutnom razlikom od 13% koja postoji između udela pacijenata koji odgovore na primenjeni antidepresiv (53%) i udela pacijenata koji odgovore na placebo (40%) (13). Iako ove vrednosti potvrđuju da samo manjina lečenih pacijenata ima željene efekte antidepresiva, one ne smeju da se tumače kao nepovoljne *per se*. Brojne terapijske intervencije sa dobro utemeljenom primenom imaju NNT vrednosti veće ili znatno veće nego što je slučaj sa kliničkom efikasnošću antidepresiva. U kardiovaskularnoj medicini na primer, kao posebno uspešna intervencija ističe se kontrola krvnog pritiska u slučaju vrednosti dijastolnog pritiska ≥ 115 mm Hg, koja obezbeđuje prevenciju smrtnog ishoda, infarkta miokarda ili moždanog udara sa NNT na godišnjem nivou od 14; s druge strane, NNT za smanjenje smrtnosti bez obzira na ishod pri primeni statina u primarnoj prevenciji iznosi 690 (14). Međutim, potrebno je uočiti i da praćeni klinički ishodi mogu da imaju veoma neujednačeni značaj za pacijenta, i nisu vezani samo za definitivne ishode kao što su prevencija smrti ili izlečenje. Dok se kod antidepresivnog dejstva kliničkim efektom većinom proglašava smanjenje skora na standardizovanoj skali procene za 50%, ilustrativan je primer variranja NNT (3, 4, 5 ili 8) u zavisnosti od toga da li je prilikom 6 nedelja primene iste doze lurasidona kod shizofrenije prag za proglašenje efekta klinički značajnim bio smanjenje skora na skali procene za 20%, 30%, 40% ili 50% (15).

Koji su argumenti istraživača koji negiraju kliničku značajnost razlike između antidepresiva i placeba?

Analiza koja je uključila rezultate kliničkih ispitivanja 16 antidepresiva u 85 studija sa 23109 pacijenata, sprovedenih između 1987. i 2013. godine, pokazala je da je, tokom tri decenije razvoja antidepresiva druge generacije, bio prisutan stalan trend rasta kako kliničkog efekta tretmana placebo (za 6,4%), tako i obima odgovora na tretman antidepresivom (za 6,0%), tako da su apsolutne razlike između aktivnih i kontrolnih grupa, u proseku, bile suštinski istovetne tokom vremena (16). Međutim, postoji argumentovana kritika kliničkog smisla upravo razlike koja se konsistentno može dobiti između leka i placeba. Najistaknutiji kritičar, američki psiholog Irving Kirsch, ukazuje na prividnu paradoksalnost dublje analize rezultata kliničkih studija. Naime, klinički je prihvaćeno da, na Hamiltonovoj skali procene, razlika između leka i placeba od 3 poena i više, pored statističke značajnosti, poseduje i kliničku relevantnost sa aspekta praćenja toka bolesti. Međutim, razlika koja se dobija između efekta antidepresiva i placeba je obično manja od 3 poena, i to obično na nivou oko 2 poena (na skali sa maksimalno 51 poenom), s time da su razlike kod pacijenata sa umerenom, i posebno blagom, depresijom još i manje. U tom smislu, analiza ukazuje na izostanak kliničkog značaja razlike koju antidepresivni lek obezbeđuje u poređenju sa placebo efektom (17, 18). Ipak, ovakav matematički ispravan pristup ne prihvata nužnost sagledavanja svakog leka kao kombinacije farmakološkog efekta aktivne supstance i pratećih placebo i nocebo dejstava koje sa sobom nosi sam proizvod (najčešće tableta ili kapsula) sa kojim pacijent stupa u psihološku interakciju. Ovde je važno pomenuti i to da je, u okviru savremenog pogleda na terapiju depresije, veliki broj pacijenata pored farmakološke terapije često aktivno uključen i u program kognitivno-bihevioralne, psihoanalitičke i drugih oblika radne terapije (19, 20), čiji rezultati često značajno utiču, preklapaju se i menjaju robustnost depresivnog sindroma, u odnosu kako na inicijalne, tako i hronične odgovore na osnovni medikamentozni tretman. Dodatno, treba imati u vidu da izostanak značajnosti u pojedinačnom ispitivanju ne ukazuje nužno na izostanak efikasnosti uopšte, te da svaki antidepresiv, podvrgnut meta-analizi, pokazuje superiornost u odnosu na placebo (11). Konačno, Cipriani i saradnici su u sistematskom pregledu i mrežnoj meta-analizi koja je uključila 522 studije sa 116.477 učesnika 2018. godine potvrdili statističku značajnost efikasnosti svih ispitivanih antidepresiva u poređenju sa placebo, s tim da je odnos šansi za ispoljavanje efikasnosti varirao u širokom rasponu između 2,13 (95%-ni interval poverenja 1,89-2,41) za amitriptilin, i 1,37 (95%-ni interval poverenja 1,16-1,63) za reboksetin (21).

Da li antidepresivi povećavaju rizik od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida?

U randomizovanim studijama sprovedenim na populaciji mladih pacijenata (do 25 godina) pokazano je statistički značajno (u literaturi obično klasifikovano kao blago) povećanje rizika od suicidalnih događaja u poređenju sa placebom pri primeni antidepresiva druge generacije; nivo povećanog rizika varira od studije do studije i od meta-analize do meta-analize, ali je nalaz konzistentan. Rizik je posebno izražen kod dece i adolescenata (<18 godina). Suicidalni događaji imaju tendenciju javljanja rano tokom tretmana i zato su kod mladih potrebne učestale kontrole (jednom nedeljno tokom prve 4 nedelje) i započinjanje terapije sa polovinom inicijalne ciljne doze. Povezanost terapije antidepresivima sa suicidom kod mladih nije zabeležena ni u farmakoepidemiološkim studijama, što se delom povezuje sa činjenicom da randomizovane studije rutinski isključuju pacijente sa velikim rizikom od suicida i da traju mnogo kraće od epidemioloških (22).

Ipak, treba istaći da postoje i legitimne kritike koje ukazuju na izvesnu nepouzdanost praćenja ponašanja povezanih sa suicidalnošću u kliničkim studijama, delom i zbog korišćenja eufemizama koji mogu da prikriju realno stanje, kao što je kodiranje pokušaja suicida kao „emocionalne labilnosti“ (23). Ovde je vredno pomenuti i jedno epistemološko razmatranje ovog problema, a u cilju podrške neophodnom razvoju novih statističkih, analitičkih, *omics* i drugih srodnih modela-protokola, sa inherentnim kapacitetom za direktnu kontekstualizaciju velikog broja, često disjunktnih varijabli, a u cilju postizanja maksimalnog okvira za prikladnu holističku interpretaciju dobijenih rezultata. Ovaj pristup bi mogao da „otvori“ mnoge skrivene domene u kontekstu depresivnog sindroma, kao što je recimo pitanje deficita kognitivnih funkcija, i pomogne u boljem tumačenju ne samo patologije, već i potencijalnih pravaca terapije.

Da li ima specifičnih razloga/opravljanja da se simptomi koji se mogu javiti pri nagloj obustavi antidepresiva označavaju terminom sindrom diskontinuirane, a ne obustave?

Uopšteno, simptomi koji se mogu javiti pri nagloj obustavi antidepresiva jesu blagi do umereni, ali mogu da budu i velikog intenziteta. U svakom slučaju, pre potpunog prekida primene antidepresiva treba postepeno u dužem periodu smanjivati dozu, iz dva razloga. Prvo, rizik od manifestovanja simptoma fizičke zavisnosti zavisi od više faktora, uključujući poluvreme eliminacije leka, trajanje terapije, dozu i u svakom slučaju brzinu smanjivanja doze. Drugo, ukoliko je terapija bila u fazi postepenog obustavljanja i dođe do relapsa ili javljanja nove epizode depresije (recidiv), ponovno uvođenje pune terapijske doze može da obezbedi brzo postizanje terapijskog odgovora. Nema farmakološkog ili biološkog opravdanja da se simptomi koji se mogu sresti pri obustavi antidepresiva označavaju prividno eufimističkim terminom simptoma

diskontinuacije: termin je suštinski istovetan terminu obustave i ne bi trebalo unositi zabunu njegovim korišćenjem (24).

Šta spada u prepoznate praznine u znanju vezano za antidepresive druge generacije?

Brojna pitanja i teme ne mogu biti jasno sagledani kroz dosadašnje rezultate i klinička ispitivanja antidepresiva. U takva pitanju spadaju opšta efikasnost antidepresiva u tretmanu distimije i subsindromalne depresije; razlike u koristima i rizicima u podgrupama kao što su vrlo stari ili pacijenti sa čestim internističkim komorbiditetima; optimalno trajanje tretmana antidepresivima za održavanje remisije; efekti doze primenjenog antidepresiva na rizik od relapsa ili recidiva; izbor najefikasnijeg antidepresiva druge generacije kod pacijenata koji nisu odgovorili ili nisu tolerisali lek prvog izbora; efekti kombinovanja antidepresiva u poređenju sa monoterapijom kod depresije rezistentne na tretman; kako se ishodi terapije razlikuju u populacijama sa pratećim simptomima kao što su anksioznost, insomnija, bol ili zamor; komparativni rizici sa aspekta retkih ali ozbiljnih neželjenih efekata kao što su suicidalnost, hiponatrijemija, hepatotoksičnost, konvulzije, kardiovaskularni neželjeni događaji i serotoniniski sindrom (23, 25).

Da li je ketamin rodonačelnik nove generacije antidepresiva brzog nastupa dejstva?

Iako smo u uvodu pomenuli da brojne psihoaktivne supstance mogu da ispolje izvesne antidepresivne efekte, često sa terapijski poželjnim brzim nastupom (1, 2), u kontekstu trenutne medicinske prakse čini se da jedino ketamin pokazuje realan klinički potencijal. Od trenutka kada je primećen antidepresivni potencijal ketamina kod pacijenata (26), ovaj lek je u brojnim animalnim i kliničkim studijama pokazao značajnu antidepresivnu aktivnost (27, 28), i sposobnost da veoma brzo i profuzno poboljša čak i veoma komplikovanu kliničku sliku depresije. Ovo je od posebnog značaja, jer pored toga što je ketamin sa farmakodinamskog aspekta posebno interesantan za istraživanje u cilju otkrivanja novih ciljnih mesta u terapiji depresije, on istovremeno predstavlja i novi oblik terapije, sa posebnim značajem u slučaju rezistentne, debilitirajuće forme depresije, za čije lečenje je do sada gotovo jedino na raspolaganju bila elektrokonvulzivna terapija.

Od posebnog interesa je svakako pitanje o mehanizmu antidepresivnog dejstva ketamina, koji pokazuje kompleksnu i višedimenzionalnu interakciju sa nekoliko različitih elemenata glutamatergičkog sistema. U pokušaju da se rastumači mehanizam antidepresivnog delovanja ketamina, ali i da se otkriju potencijalno nova mesta terapijske intervencije, vredno je pomenuti više pravaca aktuelnih istraživanja: u vezi sa antagonizmom NMDA receptora i kaskadom događaja posredovanih azot monoksidom

kao sekundarnim glasnikom, koji kao krajnji efekat imaju povećano oslobađanje glutamata; blokadom NMDA receptora na GABA ergičkih inter neuronima; aktivacijom AMPA receptora, i posledično aktivacijom TrkB–Akt–mTOR puta i uticajem na neurotropnu aktivnost BDNF-a; kao i praćenjem inhibicije glikogensintazakinaze 3 (GSK-3), posredovane ketaminom, preko već pomenutog mTOR sistema (3). Treba ovde pomenuti da i drugi, sa aspekta terapije depresije manje poželjni efekti ketamina, a u vezi sa njegovom primenom kao disocijativnog anestetika, koriste iste ili vrlo bliske biohemijske puteve, pa stoga razvoj selektivnijih liganada na bazi mehanizama ketamina ima poseban značaj.

Iako su u međuvremenu razvijeni ligandi poput Ro 25-6981 (29), koji su u znatnoj meri lišeni psihomimetičkog efekta koji prati ketamin i njemu slične supstance, ostaje pitanje u kom stepenu je efekat ketamina čisto antidepresivni, u klasičnom smislu te reči, a u kojoj meri je zapravo, u farmakološkom smislu, stimulantni. Čini se da kako god se odlučimo da definišemo ove efekte, i shodno studijama koje će se tek raditi u kontekstu drugih srodnih i liganada sa sličnim efektom, biće nužne određene promene u tumačenju pojma „antidepresivno“, ali i u pristupu samoj terapiji depresije. Na ovo upozorava činjenica da, iako ketamin nije na listi antidepresiva koji se mogu koristiti rutinski u kliničkoj praksi, broj lokacija na kojima se može dobiti *off-label* terapija ketaminom ekspanzivno raste (30).

U zaključku, antidepresivi spadaju u one farmakoterapijske klase koje imaju ogroman značaj i uticaj na savremenog čoveka, ali sa otvorenim pitanjima vezanim za racionalnost njihovog korišćenja. Jedno od novijih jeste i ono o mogućoj biološkoj povezanosti koincidencije velikih stopa porasta korišćenja antidepresiva i učestalosti gojaznosti u zemljama zapadnog društva (31). Pravi pravac ispitivanja ove hipoteze i brojnih drugih dilema jeste konzistentan rad na translacijskim istraživanjima koja mogu da povežu prekliničku i kliničku stranu znanja (25). Ovaj pravac podrazumeva i povećanje broja i obima transparentnih kliničkih istraživanja čije finansiranje, sprovođenje i/ili publikovanje ne zavise od profitnih interesa, već samo i isključivo od jasno prepoznatih zdravstvenih potreba savremenog čoveka s jedne, i naučno-istraživačkih principa s druge strane. Ova istraživanja bi morala da obuhvate i do sada nedostajuće dizajne dugotrajnog praćenja svih pacijenata, a ne samo onih koji su u inicijalnoj fazi pod dejstvom terapije postigli remisiju (23).

Literatura

1. Berger FM. Commentary. Depression and antidepressant drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:241-8.
2. Boland RJ, Gaud KG, Keller MB. Antidepressants. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB, eds. *Psychiatry*, 4th ed. Wiley Blackwell, Chichester; 2015; 2052-2087.
3. Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr* 2018;1-16.
4. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005–2008 NCHS Data Brief No. 76, October 2011. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76.pdf>
5. Gould S, Friedman LF. Something startling is going on with antidepressant use around the world. *Business Insider*. Dostupno na: <http://www.businessinsider.com/countries-largest-antidepressant-drug-users-2016-2>
6. van Loo HM, de Jonge P, Romeijn JW, Kessler RC, Schoevers RA. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med* 2012; 10:156.
7. Samuels BA, Nautiyal KM, Kruegel AC, Levinstein MR, Magalong VM, Gassaway MM, Grinnell SG, Han J, Ansonoff MA, Pintar JE, Javitch JA, Sames D, Hen R. The Behavioral Effects of the Antidepressant Tianeptine Require the Mu-Opioid Receptor. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42:2052-2063.
8. Gupta S, Wallace R, Slosower J. Online Sales of Unscheduled Pharmaceutical Agents: A Case Report of Tianeptine Use in the United States. *J Addict Med* 2017; 11:411-412.
9. Rutherford BR, Wall MM, Brown PJ, Choo TH, Wager TD, Peterson BS, Chung S, Kirsch I, Roose SP. Patient Expectancy as a Mediator of Placebo Effects in Antidepressant Clinical Trials. *Am J Psychiatry*. 2017; 174:135-142.
10. Meister R, Jansen A, Härter M, Nestoriuc Y, Kriston L. Placebo and nocebo reactions in randomized trials of pharmacological treatments for persistent depressive disorder. A meta-regression analysis. *J Affect Disord* 2017;215:288-298
11. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358:252-60.
12. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, Dickens C, Ferrier IN, Geddes J, Gilbody S, Haddad PM, Katona C, Lewis G, Malizia A, McAllister-Williams RH, Ramchandani P, Scott J, Taylor D, Uher R; Members of the Consensus Meeting. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 459-525.
13. Linde K, Kriston L, Rucker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K, Sigterman K, Schneider A. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann Fam Med* 2015; 13:69-79.
14. Bittl JA, Maron DJ. Using absolute event rates to see what works in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:1376-1378.

15. Citrome L, Ketter TA. When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int J Clin Pract* 2013;67:407-11.
16. Khan A, Fahl Mar K, Faucett J, Khan Schilling S, Brown WA. Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987-2013. *World Psychiatry*. 2017;16:181-192.
17. Kirsch I. Antidepressant drugs 'work', but they are not clinically effective. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69:359.
18. Kirsch I. Challenging received wisdom: antidepressants and the placebo effect. *Mcgill J Med* 2008; 11:219-22.
19. Driessen E, Hollon SD. Cognitive behavioral therapy for mood disorders: efficacy, moderators and mediators. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33:537-55.
20. Krogh J, Hjorthøj C, Speyer H, Gluud C, Nordentoft M. Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Open* 2017; 7:e014820.
21. 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 in press. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
22. Brent DA. Antidepressants and Suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2016; 39:503-12.
23. Hengartner MP. Methodological Flaws, Conflicts of Interest, and Scientific Fallacies: Implications for the Evaluation of Antidepressants' Efficacy and Harm. *Front Psychiatry* 2017;8:275.
24. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5:357-68.
25. Goldberg JF, Rush AJ. Addressing the unmet needs of current antidepressants: does neuroscience help or hinder clinical psychopharmacology research? *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18:1417-1420.
26. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47:351-4.
27. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol Psychiatry*. 2013; 73:1133-41.
28. 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;66:509–523.
29. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010; 329:959-64.
30. Ault A. US Ketamine Clinics Continue to Mushroom With No Regulation. Dostupno na: <https://www.medscape.com/viewarticle/886750>

31. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl Psychiatry* 2016;6:e759.

Antidepressants: myths, facts and perspectives

Aleksandar Lj. Obradović and Miroslav M. Savić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Antidepressants are one of the most widely used and criticized drug classes. Long-term effects leading to clinical efficacy of antidepressants in indications such as depression or anxiety disorders are poorly understood. The analysis of clinical trials suggests that, to a substantial degree, listening to antidepressants means hearing placebo. The precipitation of suicidal ideation is a possibility that needs to be considered when introducing antidepressants, especially in young patients. The discontinuation symptoms following cessation of treatment emerge frequently, and essentially are manifestations of withdrawal. Many, if not most, patients require multiple modifications in treatment in order to reach remission and avoid relapse or recurrence. However, these drugs are needed in clinical practice, and it is of paramount importance to precisely tailor treatment with antidepressants and adjunctive drugs to achieve optimal efficacy with minimal adverse effects. There are also hopes that novel drugs with rapid ketamine-like antidepressant actions may be introduced in the near future, thus solving the issue of acute management of severe depressions.

Keywords: mechanism of action; placebo effect; suicidality; discontinuation
