

Antidepresivi

Rajić, Zrinka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2010, 66, 133 - 146**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:516183>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Antidepresivi

ZRINKA RAJIĆ

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Uvod

Depresija je čest i ozbiljan mentalni poremećaj koji se manifestira osjećajem beznada, očaja, iscrpljenosti, bezvrijednosti i bespomoćnosti. Uključuje cijeli organizam, raspoloženje i misli, utječe na način kako pojedinac jede i spava, misli o sebi i o svemu što ga okružuje. Depresivna osoba ne može normalno funkcionirati u obitelji i društvu, što stvara dodatne probleme. Postoji nekoliko tipova depresivnih poremećaja koji se razlikuju u simptomima i njihovoj jačini.

Depresija pogađa 10 do 12% stanovništva razvijenih zemalja. Žene obolijevaju dva puta češće od muškaraca. Obolijevaju i djeca i starija populacija. Jedna od 20 djevojčica u pubertetu pati od depresije, što se pripisuje fizičkim i hormonskim promjenama. Predmenstrualni sindrom i postporođajna depresija također su stanja koja uključuju depresiju. Sve to čini depresiju jednom od najčešćih 5 bolesti u razvijenim zemljama (1, 2).

Depresija nije isto što i prolazno loše raspoloženje. Bez liječenja, simptomi mogu potrajati tjednima, mjesecima i godinama. Prikladno liječenje može pomoći većini ljudi koji pate od depresije, jer je ona jedna od mentalnih bolesti koja se može najbolje liječiti.

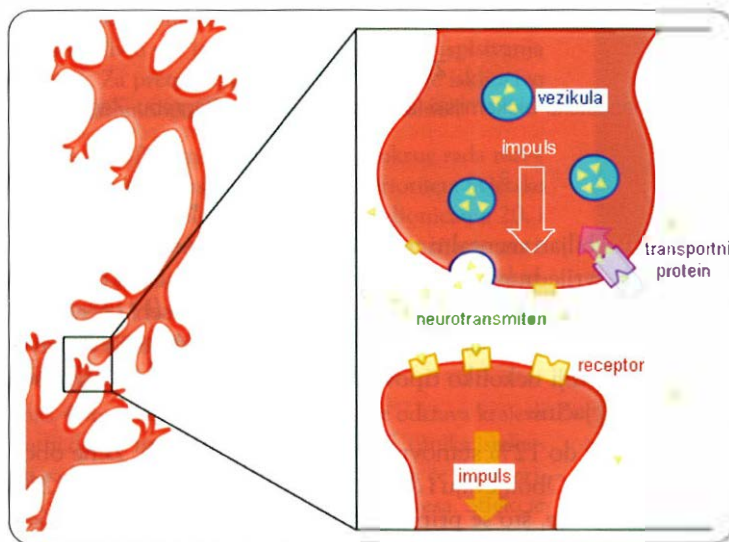
Hipoteze o nastanku depresije

Postoje brojne hipoteze o nastanku depresije. Prva je bila monoaminska hipoteza. Prema njoj depresija nastaje zbog manjka serotonina i/ili noradrenalina u sinaptičkoj pukotini. Uloga dopamina još je uvijek nepotpuno istražena. Kod nekih pacijenata je bitna te oni reagiraju samo na dopaminergične lijekove. Međutim, pomoću te hipoteze ne može se objasniti činjenica da se antidepresivi odmah vežu na aktivno mjesto, dok svoju kliničku učinkovitost ispoljavaju tek nakon 3–6 tjedana primjene. Zbog toga se razvila hipoteza o osjetljivosti receptora, koja pretpostavlja da je važnija osjetljivost postsinaptičkih receptora na neurotransmitore serotonin i noradrenalin od same količine neurotransmitora u sinaptičkoj pukotini. Manje noradrenalina i serotonina u sinaptičkoj pukotini ima za posljednicu povećanu osjetljivost receptora na postsinaptičkoj membrani i povećan broj receptora. Primjena antidepresiva povećava količinu neurotransmitora, što vodi do normalizacije osjetljivosti i broja receptora na postsinaptičkoj membrani (2).

Ponovna pohrana neurotransmitora

Kada se neurotransmitori otpuste iz presinaptičkog neurona, djeluju na receptore na postsinaptičkoj membrani i tako prenose impuls. Neurotransmitori u sinaptičkoj pukotini

podliježu apsorpciji i biotransformaciji, zbog čega je bitna ponovna pohrana neurotransmitora. To je proces kojim se već otpušteni neurotransmitori brzo apsorbiraju u presinaptički neuron i uklanjaju iz sinaptičke pukotine (slika 1).



Slika 1. Sinapsa i ponovna pohrana neurotransmitora

Prednosti ponovne pohrane neurotransmitora su sljedeće. Veći dio otpuštenih neurotransmitora se reciklira i nije potrebna njegova ponovna biosinteza. Isto tako, ponovna pohrana neurotransmitora je brži proces od pasivne difuzije kroz membranu (3). Proces se zbiva preko transportnog proteina, koji je zadužen za transport neurotransmitora iz sinaptičke pukotine preko presinaptičke membrane u intracelularnu tekućinu presinaptičkog neurona. Ti se proteini nalaze na membranama živčanih završetaka serotonergičnih, noradrenergičnih i dopaminergičnih neurona. Specifični su za pojedine neurotransmitore: SERT prenosi serotonin, NET noradrenalin, a DAT dopamin.

Podjela antidepresiva

Prema mehanizmu djelovanja antidepresivi se dijele na sljedeće skupine:

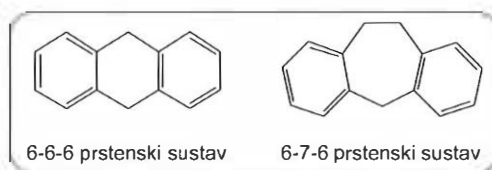
1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (*Selective norepinefrine reuptake inhibitors*, SNRI)
2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (*Selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI)
3. Neselektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i serotonina (*Norepinefrine and serotonin reuptake inhibitors*, NSRI)
4. Inhibitori ponovne pohrane dopamina i noradrenalina (*Dopamin and norepinefrine reuptake inhibitors*, DNRI)

5. Modulatori receptora za serotonin

6. Inhibitori monoamino oksidaze (*Monoamine oxidase inhibitors*, MAOI).

Triciklički amini

Triciklički su amini vrlo važna skupina spojeva, koji svoje djelovanje uglavnom ispoljava u SŽS-u. Triciklička struktura nastaje udruživanjem dva benzena u 6-6-6 ili 6-7-6 prstenasti sustav (slika 2). Središnji prsten može biti karbociklički ili heterociklički. Triciklička struktura odgovorna je za značajno povećanje lipofilnosti lijekova i brojne učinke u SŽS-u. Ti spojevi mogu posjedovati kolinergično ili antikolinergično djelovanje te mogu djelovati kao antihistaminici, antipsihotici i antidepresivi, što objašnjava brojne nuspojave koje se javljaju kod primjene tih lijekova.



Slika 2. Triciklički prstenasti sustavi

Triciklički amini s antidepresivnim djelovanjem imaju 6-7-6 prstenasti sustav. Središnji prsten može biti karbociklički ili heterociklički te može biti zasićen ili nezasićen. Postranični lanac može biti vezan na bilo koji atom središnjeg prstena, mora imati tri ugljikova atoma i terminalnu amino skupinu (sekundarnu ili terciarnu) te može biti zasićen ili nezasićen.

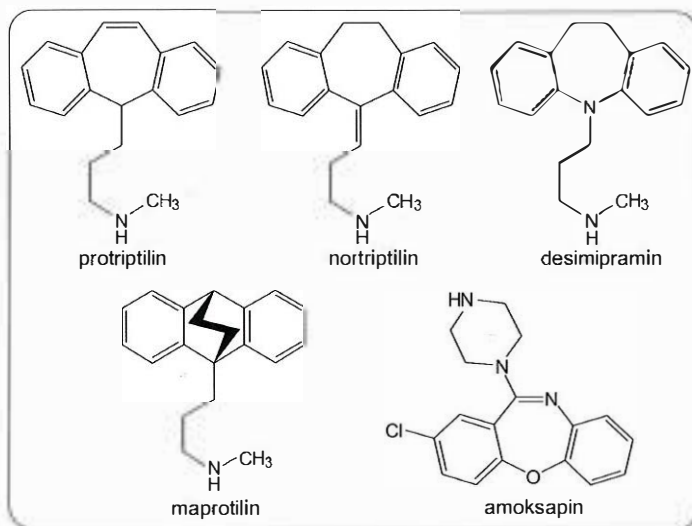
Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

Prva skupina lijekova su selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina. Koriste se sami ili kao pomoćno liječenje. Njihovo antidepresivno djelovanje temelji se na inhibiciji proteinskog transportera za noradrenalin, zbog čega dolazi do povećane koncentracije noradrenalina u sinaptičkoj pukotini. Dugotrajnom primjenom receptori za noradrenalin na postsinaptičkoj membrani se adaptiraju – smanjuje se njihova osjetljivost i broj.

Ti se lijekovi mogu podijeliti u dvije kemijske skupine: tricikličke sekundarne amine i fenoksifenilpropilamine.

Triciklički sekundarni amini su protriptilin, nortriptilin, desimipramin, maprotilin i amoksapin (slika 3). Maprotilin se razlikuje od ostalih tricikličkih antidepresiva po etilenskom mostu u središnjem prstenu, zbog čega nastaje rigidni biciklički sustav. On jedini nema 6-7-6 prstenasti sustav. Ima daleko najveći afinitet prema NET-u te je 530 puta selektivniji prema NET-u u odnosu na SERT (2).

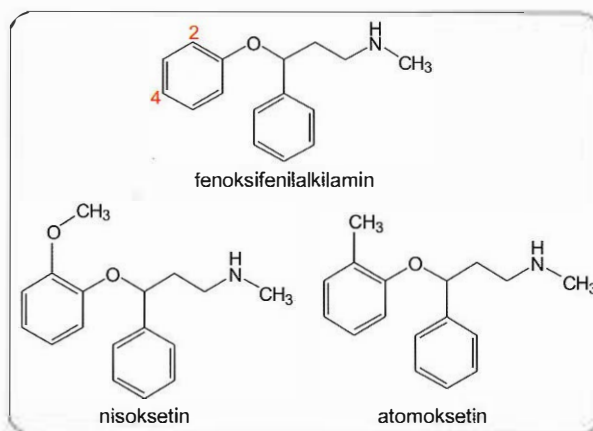
Ova skupina lijekova ima brojne nuspojave. Osim blokiranja ponovnog unosa noradrenalina i serotonina, također blokiraju muskarinske receptore (antikolinergici), α_1 -adrenergičke receptore, H_1 -receptore i kanale iona natrija. Najvažnije nuspojave su kardiotoksičnost i ventrikularne aritmije. Među ostale nuspojave ubrajaju se suha usta,



Slika 3. Triciklički sekundarni amini

konstipacija, problemi s mokraćnim mjehurom, seksualna disfunkcija, zamagljeni vid, vrtoglavica i dnevna omamljenost. Stupaju u brojne interakcije s lijekovima i imaju uski terapijski indeks. Zbog svega toga nisu lijekovi prvog izbora u liječenju depresije (4).

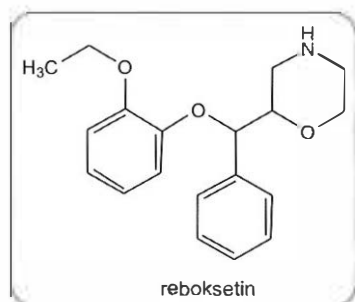
Druga kemijska skupina lijekova su fenoksifenilpropilamini (slika 4). Nesupstituirana molekula je slabi SSRI. Uvođenjem supstituenta u položaj 2 fenoksi-prstena, nastaju jaki i selektivni inhibitori NET-a. Iznimka je supstitucija trifluormetilne skupine u položaj 2, jer tada nastaje slabi SSRI. Uvođenjem supstituenta u položaj 4 fenoksi-prstena nastaju snažni i selektivni inhibitori SERT-a. Kao najbolji inhibitor pokazao se derivat s trifluor-



Slika 4. Nesupstituirani fenoksifenilpropilamin, nizoksetin i atomoksetin (selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina)

metilnom skupinom, fluoksetin (slika 6) (5, 6). Skupine u položaju 2 smanjuju fleksibilnost aromatskog prstena i povećavaju sposobnost vezanja akceptora vodikovih veza s donorskim skupinama u mjestu vezanja NET-a. Takvih skupina nema u aktivnom mjestu SERT-a. Lijekovi iz ove skupine su nizoksetin i atomoksetin, koji u položaju 2 fenoksi-prstena imaju supstituiranu metoksi, odnosno metilnu skupinu (slika 4).

Reboksetin je srodan fenoksifenilpropilaminima (slika 5). Postranični propilaminski lanac nalazi se u morfolinskom prstenu. On je jaki i selektivni ligand NET-a i stupa u manje interakcija s lijekovima, te uzrokuje manje nuspojave (7, 8).



Slika 5. Reboksetin (selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina)

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina najčešće su korišteni lijekovi u liječenju depresije. Njihov mehanizam djelovanja je inhibicija transportera za serotonin, SERT-a. Imaju mali afinitet prema NET-u i DAT-u. Zbog inhibicije SERT-a dolazi do povećanja koncentracije serotonina u sinaptičkoj pukotini, što vodi do promjene na receptorima: desenzitizacije i smanjenog broja receptora na postsinaptičkoj membrani te do smanjenog broja veznih mjesta za serotonin na SERT-u (9).

Lijekovi iz ove skupine bolje se podnose od SNRI-a i imaju manje nuspojave. Najčešće nuspojave su mučnina, proljev, anksioznost, uznemirenost, nesаница i seksualna disfunkcija. Isto tako, SSRI povećavaju rizik od samoubojstva iz još nerazjašnjenih razloga (10).

Serotoninski sindrom je najznačajnija interakcija u koju mogu stupiti ovi lijekovi. Do njega može doći ako se u isto vrijeme primjenjuje još jedan serotonergični lijek ili inhibitor monoamino oksidaze. Simptomi uključuju uznemirenost, znojenje, dijareju, groznicu, zbunjenost, tremor, drhtanje i nekoordinirane pokrete (11).

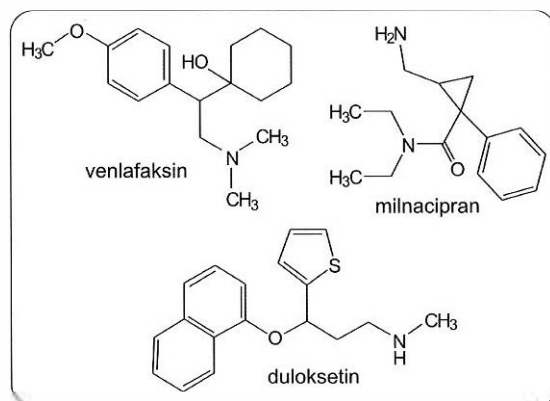
Prema kemijskoj građi, SSRI se dijele u tri skupine: fenoksifenilalkilamine, fenilalkilamine i inhibitore različite građe.

Predstavnici skupine fenoksifenilalkilamina su fluoksetin, paroksetin i citalopram (slika 6). Fluoksetin je jedan od prvih registriranih lijekova te skupine i 30 puta je selektivniji prema SERT-u u odnosu na NET. Paroksetin je ukrućeni analog fluoksetina, u kojem linearna propilaminska skupina tvori piperidin (2). Struktura citaloprama je nešto drukčija, ali ipak se mogu uočiti propilaminski lanac i benzenski prstenovi. Citalopram

Ti lijekovi imaju složen mehanizam djelovanja. Triciklički amini su neselektivni inhibitori NET-a i SERT-a, pri čemu su neki od njih selektivniji prema SERT-u. Međutim, u organizmu se brzo *N*-demetiliraju u sekundarne tricikličke amine koji preferirano inhibiraju NET. Kao i kod selektivnih inhibitora, povećanje koncentracije neurotransmitora u sinaptičkoj pukotini vodi do desenzitizacije receptora na postsinaptičkoj membrani i smanjenja njihovog broja (2).

Nuspojave su kod ove skupine spojeva jednake kao i kod sekundarnih tricikličkih amina, ali su jače izražene. Veća kardiotsičnost i češći srčani udari kod tercijarnih tricikličkih antidepresiva u odnosu na sekundarne tricikličke amine posljedica su jače inhibicije kanala natrija i promjena u provođenju živčanih impulsa (2, 4).

Netriciklički inhibitori razvili su se zbog dva razloga. Jedan razlog je činjenica da lijekovi s dvojnim inhibitornim djelovanjem imaju brže, bolje i jače antidepresivno djelovanje. Drugi razlog je potreba za uklanjanjem nuspojava tercijarnih tricikličkih amina. U tu skupinu lijekova ubrajamo venlafaksin, milnacipran i duloksetin (slika 10). Ti lijekovi imaju mali afinitet prema drugim receptorima i uzrokuju neznatan broj nuspojava (15-17).



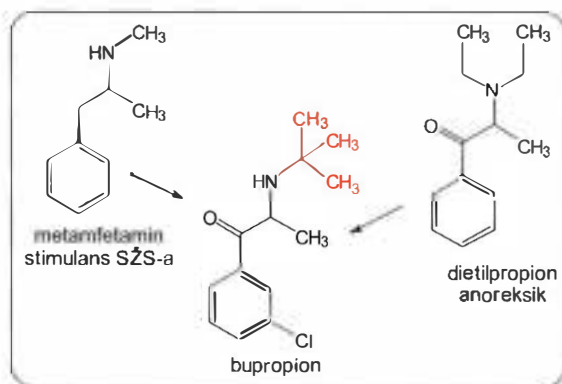
Slika 10. Venlafaksin, milnacipran i duloksetin (neselektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i serotonina)

Inhibitori ponovne pohrane dopamina i noradrenalina

Predstavnik skupine inhibitora ponovne pohrane dopamina i noradrenalina je bupropion. Strukturno je sličan metamfetaminu, stimulansu SŽS-a, i dietilpropionu, anoreksiku (slika 11).

Unatoč strukturnim sličnostima, bupropion ima potpuno drugačije djelovanje. On je selektivni inhibitor transportera za dopamin i antagonist nikotinskih receptora. Djelovanje na NET nešto je slabije, dok na SERT gotovo uopće ne djeluje (18).

Upotrebljava se za liječenje depresije koja je otporna na druge skupine lijekova i za odvikavanje od pušenja. Zbog antagonističkog djelovanja na nikotinske receptore smanjuje simptome apstinencije i želju za pušenjem (19).

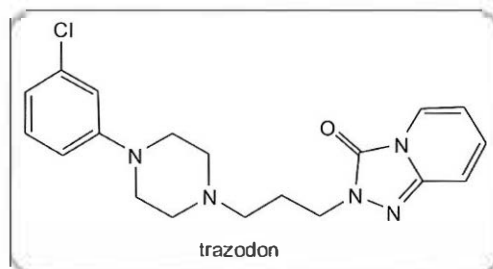


Slika 11. Bupropion i njegova sličnost s amfetaminom i dietilpropionom (inhibitor ponovne pohrane dopamina i noradrenalina)

Modulatori receptora za serotonin

Modulatori receptora za serotonin su klasa lijekova koja mijenja koncentraciju serotona u mozgu i ekspresiju serotoninских receptora. Dijele se na dvije skupine: 5-HT₂ antagonisti/inhibitori ponovne pohrane serotonina (*serotonin antagonist/reuptake inhibitors*, SARI) i noradrenergične/specifične serotoninergične antagoniste (*noradrenergic/specific serotonergic antagonists*, NaSSA).

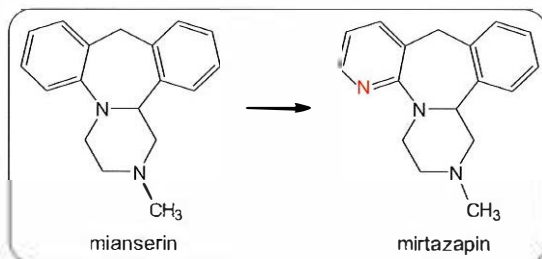
Trazodon je lijek iz skupine SARI (slika 12). Djeluje kao antagonist presinaptičkih receptora za serotonin i kao inhibitor ponovne pohrane serotonina. Osim toga, on je antagonist histamina i centralnih α_1 -receptora, zbog čega ima sedativno djelovanje (20).



Slika 12. Trazodon (5-HT₂ antagonisti/inhibitori ponovne pohrane serotonina)

Mirtazapin je predstavnik noradrenergičnih/specifičnih serotoninergičnih antagonista. Razvio se iz mianserina (slika 13). Mala promjena u strukturi mianserina, izosterička zamjena CH skupine benzena atomom dušika, dovela je do promjena u fizikalno-kemijskim svojstvima (povećanje polarnosti i smanjenje bazičnosti molekule), u farmakokinetici lijeka i do drugačijeg mehanizma djelovanja (21). Dok je mianserin selektivni inhibitor NET-a, mirtazapin ima vrlo kompleksan mehanizam djelovanja. Zbog blokiranja presinaptičkih α_2 -receptora u SŽS-u, dolazi do inhibicije negativne povratne sprege i

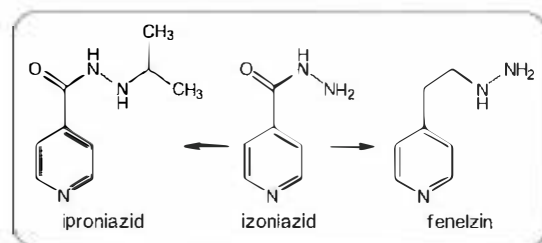
povećanja otpuštanja noradrenalina u sinaptičku pukotinu. Snažni je antagonist 5-HT_2 i 5-HT_3 receptora serotonina i ne pokazuje značajni afinitet prema 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} receptorima. Također ima antikolinergično i sedativno djelovanje (antagonist H_1 -receptora histamina). Zbog umjerene inhibicije perifernih α_1 -receptora, uzrokuje ortostatsku hipotenziju (2).



Slika 13. Izosterička zamjena CH skupine mianserina atomom dušika u mirtazapinu (noradrenergični / specifični serotoninergični antagonist)

Inhibitori monoaminooksidaze

Otkriće ove skupine antidepresiva prati zanimljiv događaj. Primjećeno je da su tuberkulozni bolesnici liječeni izoniazidom bili neobično dobro raspoloženi. Zbog toga je izoniazid poslužio kao spoj-uzor za buduće antidepresive (22). Prvi predstavnici su bili iproniazid i fenelzin (slika 14).



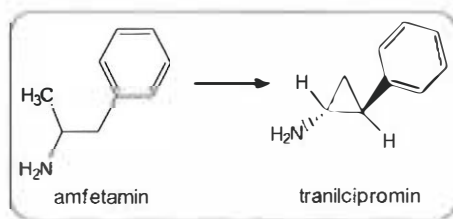
Slika 14. Izoniazid i prvi antidepresivi iz skupine MAOI

MAO je enzim koji katalizira deaminaciju adrenalina, noradrenalina, serotonina, tiramina i drugih monoamina. Inhibicija enzima dovodi do smanjene razgradnje neurotransmitora i povećanja njihove koncentracije u sinaptičkoj pukotini i u mjestima pohranjivanja. Njihova kronična primjena uzrokuje desenzitizaciju receptora na postsinaptičkoj membrani (2).

MAOI mogu izazvati sljedeće nuspojave: probleme sa spavanjem, dnevnu pospanost, uzrujanost, ortostatsku hipotenziju, suha usta, tremor, sinkopu, palpitacije, tahikardiju, vrtoglavicu, glavobolju, zbunjenost, slabost, konstipaciju, povećanje tjelesne mase i seksualnu disfunkciju (23).

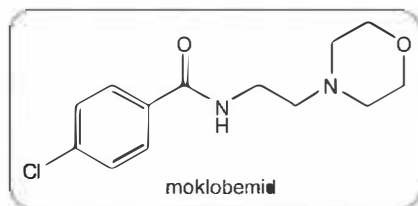
Najznačajnija interakcija MAOI su interakcije s hranom bogatom tiraminom. To je uglavnom proteinska hrana u kojoj je došlo do razgradnje proteina starenjem, fermentacijom, kiseljenjem, dimljenjem ili kontaminacijom bakterijama (dimljeno meso, sirevi, jogurt, čokolada, incuni, kavijar). Slabi vazokonstriktor tiramin se više ne može razgraditi zbog ireverzibilne inhibicije intestinalne i hepaticke MAO te može doći do povećanja krvnoga tlaka. Ono može biti u rasponu od blagog povećanja, pa sve do vrlo brzog povećanja tlaka unutar 20 minuta, koje može dovesti do krvarenja u mozgu i zatajenja srca. Osim toga, razgradnja lijekova monoamina je također smanjena, te je prisutna njihova povećana koncentracija u plazmi (2, 24).

Neselektivni inhibitori MAO su fenelzin (slika 14) i tranilcipromin (slika 15). Tranilcipromin je razvijen kao ciklopropilni analog amfetamina. Međutim, dobiveni spoj imao je potpuno drukčiji mehanizam djelovanja.



Slika 15. Tranilcipromin – ciklopropilni analog amfetamina

Reverzibilni inhibitori MAO-A razvijeni su radi sprječavanja hipertenzivnih reakcija. MAO postoji u obliku dva izoenzima: MAO-A i MAO-B. Serotonin je supstrat za MAO-A, a feniletilamini supstrati za MAO-B. Adrenalin, noradrenalin, dopamin i tiramin su supstrati za oba izoenzima (25). S obzirom na tu činjenicu, iako je MAO-A inhibirana, tiramin se i dalje može razgraditi uz MAO-B. Osim toga, on može istisnuti reverzibilni inhibitor s aktivnog mjesta MAO-A. Predstavnik je moklobemid (slika 16).

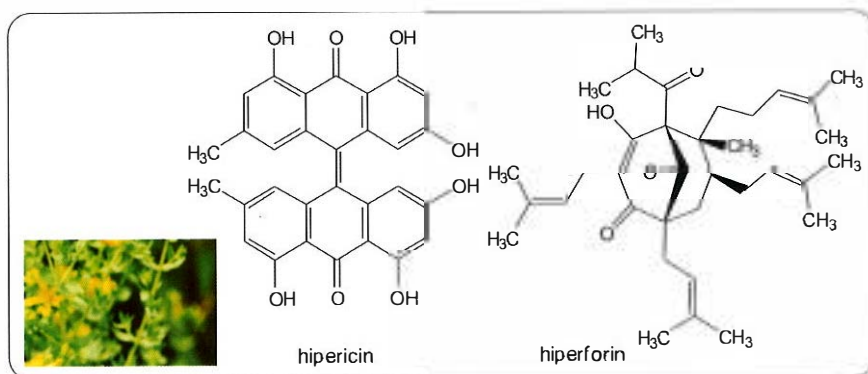


Slika 16. Moklobemid (MAO-A inhibitor)

Liječenje biljem

Posljednjih godina mnogo interesa je privuklo biljno liječenje depresije i anksioznih poremećaja (26). Najpoznatija biljka koja se koristi u tu svrhu je gospina trava (*Hypericum perforatum*), čija je upotreba u medicinske svrhe bila zabilježena još u antičkoj Grčkoj.

Djelatne komponente su hipericin i hiperforin (slika 17). Njihov mehanizam djelovanja je inhibicija ponovne pohrane dopamina, noradrenalina i serotonina te inhibicija unosa inhibitornih neurotransmitora GABA-e i L-glutamata (2).



Slika 17. Gospina trava i djelatne komponente – hipericin i hiperforin

Znanstveni dokazi o učinkovitosti gospine trave u liječenju depresije su nekonzistentni. Analiza 37 kliničkih studija pokazala je da gospina trava ima samo minimalno djelovanje na teže oblike depresije, ali i da su njezini učinci u slučajevima blažih oblika depresije vrlo slični učincima standardnih sintetskih antidepresiva. Neke druge studije također su potkrijepile tu tezu (27).

Najčešće nuspojave povezane s primjenom gospine trave su suha usta, dijareja, mučnina, povećana osjetljivost na sunce i vrtoglavica. Također treba upozoriti da može stupiti u brojne interakcije s lijekovima i smanjiti njihovo djelovanje (antidepresivi, antikonceptivi, ciklosporin, digoksin, indinavir, irinotekan i varfarin). U kombinaciji s određenim

Tablica Antidepresivi registrirani u Republici Hrvatskoj.

| Generički naziv lijeka | Registrirani naziv lijeka | Skupina |
|------------------------|---|---------|
| reboksetin | Edronax | SNRI |
| fluoksetin | Fluval, Flusetin, Portal, Prozac | SSRI |
| citalopram | Citalon, Sarcitin | SSRI |
| escitalopram | Cipraleks | SSRI |
| paroksetin | Deprozel, Seroksat | SSRI |
| sertralin | Asentra, Halea, Luxeta, Sonalia, Tralin, Zoloft | SSRI |
| fluvoksamin | Fevarin | SSRI |
| venlafaksin | Alventa, Velafax | NSRI |
| duloksetin | Cymbalta | NSRI |
| mirtazapin | Calixta, Mirtazen | NaSSA |
| moklobemid | Aurorix | MAOI |

antidepresivima može doći do povećane učestalosti i pojačanja nuspojava, kao što su mučnina, anksioznost, glavobolja i zbunjenost (27).

Lijekovi registrirani u Republici Hrvatskoj

Većina registriranih lijekova u Republici Hrvatskoj su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Od selektivnih inhibitora ponovne pohrane noradrenalina registriran je samo reboksetin, a od neselektivnih inhibitora ponovne pohrane oba neurotransmitora samo nove generacije: venlafaksin i duloksetin.

Antidepressants

by Z. Rajić

Abstract

Depression is a mental condition in which one feels exhausted, worthless, helpless, hopeless and desperate. It affects 10–12% population of the Western countries. Without treatment, symptoms can last for weeks, months and years. Appropriate treatment can help most people who suffer from depression. The antidepressant class of drugs are well-known and widely used today. They are classified according to their principal mechanism of action: selective norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors (NSRI), dopamin and norepinephrine reuptake inhibitors (DNRI), serotonin receptor modulators (SARI and NaSSA) and monoamine oxidase inhibitors (MAOI). New generations of antidepressants, such as SSRIs, have more favourable side effect and pharmacokinetic profiles than the older generations of antidepressants, which has resulted in improved patient compliance and therapeutic outcomes for patients with major depressive disorder.

Literatura – References

1. Depression. National Institutes of Health Publication 00-3561 (2000).
2. D. A. Williams, Antidepressants. U: T. L. Lemke, D. A. Williams, ur., Foye's principles of medicinal chemistry, Wolters Kluwer / Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia 2008, 547–600.
3. G. E. Torres, R. R. Gainetdinov, M. G. Caron, Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function, *Nat. Rev. Neurosci.* 4 (2003) 13–25.
4. <http://www.rxlist.com/script/main/art.asp?articlekey=95236>, pristupljeno 1.3.2010.
5. J. Hyttel, Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), *Int. Clin. Psychopharmacol.* 9 Suppl 1 (1994) 19–26.
6. C. Sanchez, J. Hyttel, Comparison of the Effects of Antidepressants and Their Metabolites on Reuptake of Biogenic Amines and on Receptor Binding, *Cell Mol. Neurobiol.* 19 (1999) 467–489.
7. J. S. O'lover, G. D. Burrows, T. R. Norman, Third-generation antidepressants: do they offer advantages over the SSRIs?, *CNS Drugs* 15 (2001) 941–954.
8. E. Eriksson, Antidepressant drugs: does it matter if they inhibit the reuptake of noradrenaline or serotonin?, *Acta Psychiatr. Scand. Suppl* 42 402 (2000) 12–17.

9. R. H. Lenox, A. Frazer, Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. U: K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, et al., ur., *Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*, Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore 2002, 1139–1164.
10. http://www.health.harvard.edu/press_releases/ssri_side_effects, pristupljeno 1.3.2010.
11. E. W. Boyer, M. Shannon, The serotonin syndrome, *New Engl. J. Med.* **352** (2005) 1112–1120.
12. C. Sanchez, K. P. Bogeso, B. Ebert, E. Heldbo Reines, C. Braestrup, Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer, *Psychopharmacology* **174** (2004) 163–176.
13. M. J. Owen, D. L. Knoght, C. B. Nemeroff, Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine, *Biol. Psychiatry* **50** (2001) 345–350.
14. W. M. Welch, Discovery and development of sertraline, *Advan. Med. Chem.* **3** (1995) 113–148.
15. S. M. Holliday, P. Benfield, Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression, *Drugs* **49** (1995) 280–294.
16. <http://www.rxlist.com/savella-drug.htm>, pristupljeno 1.3.2010.
17. D. T. Wong, F. P. Bymaster, Dual serotonin and noradrenaline uptake inhibitor class of antidepressants – Potential for greater efficacy of just hype?, *Prog. Drug Res.* **58** (2002) 169–222.
18. S. M. Stahl, J. F. Pradko, B. R. Haight, J. G. Modell, C. B. Rockett, S. LearnedCoughlin, A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor, *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* **6** (2004) 159–166.
19. <http://www.rxlist.com/zyban-drug.htm>, pristupljeno 1.3.2010.
20. <http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/trazodone.html>, pristupljeno 1.3.2010.
21. K. O. Haustein, Bupropion: pharmacological and clinical profile in smoking cessation *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **41** (2003) 56–66.
22. J. Kelder, C. Funke, T. De Boer, et al., *J. Pharm. Pharmacol.* **49** (1997) 403–411.
23. <http://www.drugs.com/cons/antidepressant-monoamine-oxidase-mao-inhibitor.html>, pristupljeno 1.3.2010.
24. <http://www.mayoclinic.com/health/drug-information/DR602071>, pristupljeno 1.3.2010.
25. G. L. Patrick, *An introduction to medicinal chemistry*, Oxford University Press, Oxford 2009, 206.
26. B. Oliver, W. Soudjin, I. Van Wijngaarden, Serotonin, dopamine and norepinefrine transporters in the CNS and their inhibitors. U: E. Jucker, ur., *Progress in drug research*, vol. **54**, Birkhäuser-Verlag, Basel 2000, 59–120.
27. <http://nccam.nih.gov/health/stjohnswort/sjwanddepression.htm>, pristupljeno 1.3.2010.

Primljeno 19. siječnja 2010.