



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Nacionalni vodič
dobre kliničke prakse

Depresija

Klinički vodič 1/11
Oktobar, 2011.

Izradila Republička stručna
komisija za izradu i implementaciju
vodiča dobre kliničke
prakse

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

**NACIONALNI VODIČ
DOBRE KLINIČKE PRAKSE ZA
DIJAGNOSTIKOVANJE I LEČENJE
DEPRESIJE**

Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

Izdavač: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije

Urednik: Prof. dr Goran Milašinović, predsednik Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

Lektor: Dr Dejan Vukićević

Tehnička priprema: Agencija Format

Štampa:

Tiraž: 1000 komada

ISBN 978-86-6235-000-8

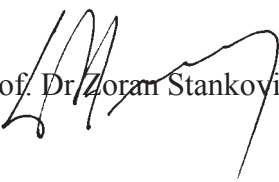
UVODNA REČ:

Istorija vodiča dobre kliničke prakse u Srbiji započeta je pre deset godina, zajedno sa uvođenjem principa reforme sistema zdravstvene zaštite. Do sada su realizovana tri projekta finansirana od strane Evropske unije, koja su podržala izradu vodiča dobre kliničke prakse.

Kroz projekat Ministarstva zdravlja Republike Srbije, „Razvoj zdravstva Srbije“ (2003-2008), koji se finansira iz kredita Svetske banke, prepoznata je nedostajuća karika i sačinjeno je Uputstvo za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, bazirano na principima medicine zasnovane na dokazima. Republička stručna komisija za izradu, razvoj i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse prihvatila je ovo Uputstvo kao osnovnu smernicu svoga rada i tokom 2011. godine, kroz projekat „Razvoj zdravstva Srbije – dodatno finansiranje“ sačinila novu seriju od 8 vodiča. Osnovni cilj bio je da se motivišu zdravstveni radnici svih nivoa pružanja zdravstvene zaštite da u svojoj svakodnevnoj praksi koriste preporuke zasnovane na dokazima i na taj način daju doprinos aktivnostima za unapređenje kvaliteta zdravstvene zaštite i bezbednosti pacijenata, koji se nalaze u fokusu sistema zdravstvene zaštite Srbije.

Prihvatanje vodiča dobre kliničke prakse, kao okosnice za rad u svakodnevnoj praksi predstavlja osnovu za dalji rad na razvoju i implementaciji kliničkih puteva, što će dalje doprineti povećanju delotvornosti sistema pružanja zdravstvenih usluga, na šta imaju pravo svi korisnici tog sistema.

MINISTAR ZDRAVLJA


Prof. Dr. Zoran Stanković

UVODNA REČ UREDNIKA:

NACIONALNI VODIČI DOBRE KLINIČKE PRAKSE delo su radnih grupa i recenzenata, sastavljenih od eminentnih domaćih stručnjaka, a imenovanih od strane Republičke stručne komisije za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, kojoj je stručnu, tehničku i organizacionu podršku u radu pružala Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije.

Ovakvi tipovi Nacionalnih vodiča dobre kliničke prakse već postoje u mnogim drugim zemljama (npr. NICE u Engleskoj), a cilj im je racionalna primena i dodatna analiza rezultata velikih, multicentričnih naučnih studija, koje su osnov globalnih preporuka za dobru kliničku praksu, kako bi se, inače, veoma veliki izdaci za savremenu medicinu doveli do nivoa korisnog i isplativog.

Prilikom izbora prioriternih tema u prvoj godini rada komisija se rukovala istraživanjem „Opterećenje bolestima u Srbiji“ iz 2000. godine, koje je koristilo metodu „Globalna opterećenost bolestima“ (Murray & Lopez, 1996). Međutim, već na prvom sastanku, komisija je zauzela stav da se rad na vodičima nastavi i kontinuirano odvija u narednim godinama kako bi se obuhvatila sva polja medicine i zdravstvene zaštite.

Osnovni zadatak koji su imale radne grupe bio je da tokom izrade vodiča ujedine sopstvenu stručnost, podatke dobijene pretragom literature i poznavanje domaćih posebnosti zdravstvene zaštite, kako bi obezbedili da se u vodičima nađu vrhunski dometi svetske medicine koji su, istovremeno, primenjivi na našu trenutnu socioekonomsku stvarnost i zdravstveni sistem.

Prilikom rada radne grupe imale su na raspolaganju „Uputstva za izradu, razvoj i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse“, da bi se postigla istovetnost u formi, kao i obavezujuću preporuku od strane Republičke komisije da pojedinačni vodič obuhvati ne samo sve vidove dijagnostike i lečenja, nego i sve nivoe zdravstvene zaštite, od primarne do tercijarne, kako bi vodič sveobuhvatno primenjivali svi akteri i faktori, uključeni u sistem domaćeg zdravstva. Radi što boljeg i efikasnijeg pristupa tekstu pojedinačnog vodiča, Republička komisija donela je odluku da se najpotpunija i najšira verzija vodiča, koja uključuje sve reference koje je radna grupa koristila prilikom rada, postavi na internet stranicu Agencije za akreditaciju, ada se, takođe, posebno prilagođena verzija vodiča objavi u domaćem naučnom časopisu „Srpski arhiv“, kakav je slučaj i u svetu.

Nacionalni vodiči dobre kliničke prakse nisu obavezujući ni za jednog lekara u Srbiji. Ali moralna obaveza svakog jeste da u procesu dijagnostike i lečenja primenjuje sva raspoloživa dostignuća i znanja savremene medicine, a ona se od sredine XX veka oslanjaju gotovo isključivo na činjenice i dokaze, dobijene iz velikih naučnih studija, što je, upravo, glavna teorijska osnovica za izradu ovih nacionalnih vodiča. Zbog toga Republička komisija misli da će uvažavanje i puna primena nacionalnih vodiča dobre kliničke prakse voditi ujednačenom i usaglašenom pristupu oboleloj osobi od strane svih aktera u lancu našeg zdravstvenog sistema, čime će se obezbediti bolja domaća medicina i efikasnije lečenje, te predlaže svima u zdravstvu na koje se pojedinačni vodiči odnose da ga uvrste u obaveznu medicinsku literaturu, a njegovu primenu svrstaju u budući moralni kodeks.

Onima koji budu postupili drugačije, preostaje da odgovaraju sopstvenoj savesti.

Beograd, 7. septembar 2011

Prof. dr Goran Milašinović

RADNA GRUPA ZA IZRADU VODIČA

Rukovodilac

Prof. dr Dušica Lečić Toševski, dopisni član SANU-a,
Institut za mentalno zdravlje, Medicinski fakultet u Beogradu

Sekretar

Dr Čedo D. Miljević, dr sci med.,
Institut za mentalno zdravlje, Beograd

Članovi

Prof. dr Slavica Đukić Dejanović,
Psihijatrijska klinika, Kliničko-bolnički centar Kragujevac, Medicinski fakultet u Kragujevcu

Prof. dr Aleksandra Nedić,
Klinika za psihijatriju, Klinički centar Novi Sad, Medicinski fakultet u Novom Sadu

Prof. dr Goran Mihajlović,
Psihijatrijska klinika, Kliničko-bolnički centar Kragujevac, Medicinski fakultet u Kragujevcu

Prof. dr Željko Špirić,
Psihijatrijska klinika, Vojno-medicinska akademija, Beograd

Doc. dr Aleksandar Damjanović,
Klinika za psihijatriju KCS, Medicinski fakultet u Beogradu

Asist. dr Milica Pejović Milovančević, dr sci med.,
Institut za mentalno zdravlje, Medicinski fakultet u Beogradu

Dr Cvetana Crnobarić, mr sci med.,
Institut za mentalno zdravlje, Beograd

Dr Albina Stanojević, mr sci med.,
Specijalna psihijatrijska bolnica Gornja Toponica, Niš

Prim. dr Bogdanka Čabak,
Dom zdravlja Zvezdara, Beograd

Prim. dr Slobodan Simić,
Institut za mentalno zdravlje, Beograd

Recenzenti

Prof. dr Grozdanko Grbeša,
Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, Klinički centar Niš

Prof. dr Ratomir Lisulov,
Klinika za psihijatriju, Klinički centar Novi Sad, Medicinski fakultet u Novom Sadu

Prim. dr Mirjana Velimirović, spec. ginekologije i akušerstva,
Dom zdravlja Savski Venac, član RSK za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse

KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Ovaj vodič zasnovan je na dokazima sa ciljem da pomogne lekarima u donošenju odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti. Svaka preporuka, data u vodiču, stepenovana je rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III) u zavisnosti od toga koji nivo dokaza je poslužio za klasifikaciju dokaza.

Kriterijumi za nivo dokaza

- A. Dokazi iz najmanje dve randomizovane studije sa adekvatnom veličinom uzorka, uglavnom placebo kontrolisane i/ili meta analiza s niskim lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (visoka pouzdanost studija).
- B. Dokazi iz najmanje jedne randomizovane studije s adekvatnom veličinom uzorka, i/ili meta analiza s visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije).
- C. Dokazi iz nerandomizovanih, kontrolisanih prospektivnih studija ili studija slučajeva, ili visoko kvalitetnih retrospektivnih studija.
- D. Konsenzus eksperata.

Stepen preporuke

- I Tretman 1. reda – nivo dokaza A ili B
- II Tretman 2. reda – nivo dokaza C
- III Tretman 3. reda – nivo dokaza D

IZJAVA O NAMENI

Namena ovog dokumenta je da obezbedi opšti okvir za terapiju depresije. Vodič se odnosi na preporuke za adekvatno lečenje i zbrinjavanje osoba svih uzrasta s primarnom dijagnozom depresije, kao i za one osobe kod kojih se depresija javila udružena s nekim drugim mentalnim poremećajem ili telesnom bolešću. Vodič se oslanja na izbor najboljih istraživačkih dokaza, na današnjem nivou znanja, daje predloge za lečenje koji će biti primenljivi za najveći broj ljudi sa depresijom i predstavlja revidirane i značajno dopunjene Smernice iz 2004. godine.

Predlozi o lečenju i zbrinjavanju depresivnih osoba u Vodiču dati su na osnovu rezultata i analiza – „dokaza“ velikog broja randomizovanih kontrolisanih studija, naturalističkih kliničkih istraživanja, kao i na osnovu iskustava pojedinih kliničara/psihijatarata. Kako, međutim, statistički signifikantna razlika nije uvek jednaka klinički značajnoj razlici, niti su dokazi dobijeni u istraživanjima jedini oslonac u razmatranju i donošenju odluke o tretmanu (Baghai i sar., 2007), Vodič nije pisan s namerom da zameni stručnost/znanje, kliničko prosuđivanje i iskustvo psihijatarata. Vrlo često nisu dostupni dovoljno kvalitetni istraživački dokazi, ili dokazi dobijeni na adekvatnom metodološkom nivou. Pored toga, nalazi iz istraživanja neretko se ne mogu generalizovati jer je svaka osoba sa depresijom jedinstvena ličnost i posebna po nekim karakteristikama. Prema tome, uvek će biti depresivnih pojedinaca i situacija za koje Vodič nije lako ili nije moguće primeniti. Zato ovaj Vodič ne „preskače“ individualnu odgovornost psihijatra da donese adekvatnu odluku o lečenju u saradnji sa depresivnom osobom i ljudima koji o njoj brinu, u posebnim životnim okolnostima i posebnom trenutku života te osobe.

SADRŽAJ

1. Uvod	11
2. Depresivni poremećaji u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti	11
2.1 Karakteristike depresivnih ispoljavanja od posebnog značaja za lečenje	12
3. Epidemiološki podaci i onesposobljenost	13
4. Osnovni principi lečenja depresija	13
4.1. Dijagnoza	13
4.2. Terapijski savez i psihoedukacija	14
4.3. Suicidalni rizik	15
4.4. Hospitalizacija	15
4.5. Tok i ishod	15
4.6. Faze i ciljevi u lečenju depresivnih osoba	15
5. Farmakoterapija depresija kod odraslih	17
5.1. Izbor inicijalnog tretmana	17
5.1.1. Evaluacija odgovora na terapiju	18
5.1.2. Indikacije za primenu antidepresiva	19
5.1.3. Praktična pitanja prilikom primene antidepresiva	19
5.1.4. Antidepresivi i njihova povezanost sa suicidalnošću	19
5.1.5. Interakcije antidepresiva sa drugim lekovima	20
5.1.6. Doziranje i trajanje tretmana: dokazi iz dobre kliničke prakse	20
5.2. Terapija akutne faze	20
5.2.1. Izbor antidepresiva	20
5.3. Podtipovi depresije	23
5.3.1. Depresija sa somatskim simptomima (melanholijom)	23
5.3.2. Depresija sa psihotičnim simptomima	23
5.3.3. Atipične depresije	24
5.3.4. Sezonska depresija	25
5.3.5. Distimija	25
5.4. Neželjeni efekti antidepresiva i prekid terapije zbog njihovog nepodnošenja	25
5.5. Izostanak povoljnog odgovora na terapiju	29
5.6. Zamene antidepresiva i pojačavanje dejstva antidepresiva	31
5.7. Kombinovano medikamentozno lečenje i mogućnost potenciranja efekata antidepresiva	32
5.8. Trajanje antidepresivne terapije	33
6. Psihoterapija u lečenju depresije	34
7. Terapija depresije tehnikama moždane stimulacije	37
7.1. Elektrokonvulzivna terapija	38
7.2. Transkranijalna magnetna stimulacija	39
8. Komplementarne i alternativne terapije u lečenju depresije	40
9. Komorbiditet depresije i drugih psihijatrijskih i somatskih poremećaja	41
9.1. Neafektivni psihijatrijski poremećaji	41
9.2. Somatske bolesti	43
10. Posebne populacije pacijenata	46
10.1. Lečenje depresije kod dece i adolescenata	46
10.2. Lečenje depresije u pojedinim generativnim fazama žena	51
10.3. Depresivni poremećaji kod starijih osoba	53
11. Literatura	56

1. UVOD¹

Depresivni poremećaji (depresije) smatraju se jednim od najvećih zdravstvenih problema od javnog značaja zbog više razloga: 1) visoke prevalentnosti – depresija je najčešći mentalni poremećaj u opštoj populaciji; 2) težine posledica – u najvećem broju slučajeva (67%) depresije su rekurentne (Kenedy i sar., 2004) ili hroničnog toka; 3) značajno narušavaju kvalitet života; 4) relativno često (kod 10% do 15% depresivnih osoba) završavaju se suicidom (Andreasen, 2001); 5) neretko se javljaju udruženo sa drugim mentalnim poremećajima i telesnim bolestima i povećavaju ukupni morbiditet i mortalitet.

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (SZO, 1990) depresija je četvrti najčešći uzrok „godina života izmenjenih zbog invalidnosti“, a procenjuje se da će do 2020. godine biti na drugom mestu. Povećana učestalost depresivnih poremećaja u narednim dekadama očekuje se zbog sledećih činilaca: 1) produžava se životni vek a samim tim i broj telesnih oboljenja koja su često praćena depresivnim poremećajima; 2) veća je učestalost jatrogeno izazvanih depresija; 3) kontinuirano se povećava nivo stresa i u razvijenim, a naročito u zemljama u razvoju kakva je i naša, a ubrzane promene savremenog doba donele su promene u porodicama i zajednicama, što istovremeno slabi socijalnu podršku (Sartorius, 2007). Pored toga, prospektivne studije pokazuju da oko polovina populacije (možda čak i većina) može očekivati jednu ili više epizoda u toku života (Moffitt i sar., 2010). Uzimajući u obzir evolutivnu perspektivu, moglo bi se spekulisati da je tendencija ka nesreći i nezadovoljstvu inherentna humanoj vrsti (čovjek je „nesrećni primat“), što je jedan od faktora koji je doprineo uspehu naše vrste, vodeći homo sapiensa napred, u potrazi za novim teritorijama i izazovima. Primena evolutivnih teorija može, takođe, dovesti do novih pristupa tretmanu i novim etiološkim teorijama (Kelleher i sar., 2010).

Procenjuje se da je depresija u Evropi nedovoljno lečena, a različite opcije tretmana nedovoljno korišćene (Henrikson i sar., 2006). Istraživanja iz naše zemlje upućuju da je depresija najčešće neprepoznata, a samim tim i nelečena (Lisulov i Nedić, 2006), što ima visoku socijalnu i ekonomsku cenu. Zbog svega toga, rana dijagnostika i pravovremeno, adekvatno i efikasno lečenje i zbrinjavanje depresije od ključnog značaja je za smanjenje ozbiljnih posledica do kojih ovi poremećaji mogu dovesti kod pojedinca, njihove porodice i zajednice u celini.

2. DEPRESIVNI POREMEĆAJI U MEĐUNARODNOJ KLASIFIKACIJI BOLESTI

Depresivni poremećaji u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti podeljeni su na: **depresivnu epizodu**, različitog intenziteta i kvaliteta – sa „somatskim simptomima“, sa „psihotičnim simptomima“, **rekurentni depresivni poremećaj** koji podrazumeva najmanje dve depresivne epizode koje razdvaja interval bez simptoma u trajanju od 2 meseca i perzistentni depresivni poremećaj – **distimiju**.

Iako su svrstani zajedno u grupu poremećaja raspoloženja (afektivnih poremećaja), u MKB-10 **jasna je podela između depresivnih i bipolarnih poremećaja**, iako se depresivna epizoda često javlja u okviru bipolarnih poremećaja (videti u daljem tekstu).

Neke manifestacije depresije, prema MKB-10, obuhvaćene su grupama: organski mentalni poremećaj (organski depresivni poremećaj) i neurotski, sa stresom povezani i somatoformni poremećaji, kao i podgrupom drugi anksiozni poremećaji – mešoviti anksiozni i depresivni poremećaj i reakcija na težak stres i podgrupom poremećaji prilagodjavanja – kratkotrajna depresivna reakcija, produžena depresivna reakcija i mešovita anksiozna i depresivna reakcija.

¹ * Zbog ograničenja prostora u ovu verziju Vodiča uključen je ograničen izbor referenci. Celokupan spisak korišćenih referenci nalazi se u proširenoj verziji, na sajtu Ministarstva zdravlja.

2.1. Karakteristike depresivnih ispoljavanja od posebnog značaja za lečenje

Poslednje dve decenije istraživanja sve više obraćaju pažnju na prepoznavanje takozvanih **subsindromskih depresija** koje ne ispunjavaju sve kriterijume za dijagnostiku depresivne epizode, a slične su stanjima koja su u prošlosti bila poznata kao „neurotska“ ili „karakterološka“ depresija. Pokazano je da subsindromska depresija izaziva značajan morbiditet, dovodi do psihosocijalne i radne onesposobljenosti i apsentizma i povećava ekonomsku cenu depresije. Važno je istaći da se ona mnogo češće javlja kod osoba koje imaju istoriju o depresiji, često prethode ispoljavanju „pune“ kliničke slike depresivne epizode ili perzistiraju između epizoda (Ayuso-Mateos i sar., 2010).

Teška depresivna epizoda s psihotičnim simptomima. Ovaj oblik depresije može izazvati diferencijalno dijagnostičke probleme, naročito ako psihotični simptomi nisu saglasni raspoloženju, što može dovesti i do neadekvatnog lečenja. Psihotične depresivne epizode najčešće su indikator suicidalnog rizika, što zahteva dodatno brižljivo planiranje tretmana.

Depresivna epizoda sa suicidalnim rizikom – 2/3 svih suicida izvršavaju depresivne osobe. Depresija povećava rizik od suicida, u poređenju s opštom populacijom četiri puta, a 20 puta kod osoba s teškim oblicima depresije. Faktori rizika za suicid kod depresivnih osoba su: prisustvo anksioznosti, agitacije i paničnih napada; perzistentna insomnija; anhedonija i loša koncentracija; osećanja bespomoćnosti i beznadežnosti; impulsivnost; zloupotreba psihoaktivnih supstanci; muški pol uzrasta između 20 i 30 godina i stariji od 50 godina; ženski pol između 40 i 60 godina; starije životno doba; prethodni suicidalni pokušaji; porodična istorija o suicidalnom ponašanju (Thorpe i sar., 2001). Depresivne osobe sa suicidalnim rizikom najčešće se zbrinjavaju hospitalno.

Bipolarna depresija – oko 10% osoba sa depresijom tokom vremena će doživeti spontanu (neprovoćiranu antidepresivima) hipomaničnu ili maničnu epizodu i tada će biti redijagnostikovano u bipolarni poremećaj. Ova činjenica, zbog potpuno drugačijeg načina lečenja depresije u okviru bipolarnog poremećaja, naglašava potrebu da se pacijentu ili informantu postavi pitanje o periodu/periodima u životu s povišenim raspoloženjem, hiperaktivnošću, smanjenom potrebom za spavanjem i drugim simptomima (hipo)manije. Istraživanja nisu potvrdila razlike u ispoljavanju depresivne epizode kod bipolarnog i depresivnog poremećaja (Angst, 2006).

Atipična depresija – u MKB-10 pominje se samo kao uključujuća kategorija kod dijagnostičkih kriterijuma za „druge depresivne epizode“. Ovde se ističe zbog teškoća u prepoznavanju. Naime, pored smanjenja aktivnosti, osoba s atipičnom depresijom ima povećanu potrebu za spavanjem, povećavaju se apetit i telesna težina, a žudnja za unosom ugljenih hidrata je uobičajeni simptom (Magnusson i Partonen, 2005). Početak je obično u trećoj deceniji života.

Sezonska depresija (sezonski afektivni poremećaj) – karakteriše se sezonskim obrascem javljanja. Nove epizode depresije javljaju se u isto doba godine, mnogo češće zimi nego u letnjem periodu. Istraživanja pokazuju da sezonskoj depresiji u najvećem broju slučajeva ne prethodi psihosocijalni stres, a između epizoda javljaju se pune remisije. Klinička slika odgovara onoj kod atipične depresije (Magnusson i Partonen, 2005).

3. EPIDEMIOLOŠKI PODACI I ONESPOSOBLJENOST

Životna prevalenca za depresivne poremećaje različita je u različitim studijama i zemljama. Procene su da se kreće između 4 i 10% za depresivnu epizodu, a između 2,5 i 5% za distimiju (Waraich i sar., 2004). Point-prevalenca za depresivnu epizodu među adolescentima (16 do 17 godina) u Velikoj Britaniji bila je 2,6%, ali ako se uključe i subsindromske depresije, ovaj procenat dramatično raste na 11,4% (Singelton i sar., 2001).

Podaci iz istraživanja konstantno ukazuju da je depresija 1,5 do 2 puta češća kod osoba ženskog pola i ovaj podatak je prilično stabilan između 18-te i 64-te godine života (Waraich i sar., 2004). Mnogi socio-ekonomski faktori značajno utiču na stopu prevalence, a u istraživanjima se najčešće pominju: nezaposlenost, siromaštvo (pripadnost nižoj socio-ekonomskoj klasi), niža formalna edukacija i kvalifikacija, lošiji uslovi života, kao i život u urbanim sredinama (Singelton i sar., 2001). Ovi podaci od velikog su značaja i za našu sredinu.

Depresija značajno utiče na svakodnevno funkcionisanje i kvalitet života pacijenata (čak više nego hronične somatske bolesti, kao što su angina, artritis, astma i dijabetes). Komorbiditet depresije sa hroničnim telesnim bolestima značajno pogoršava tok osnovne somatske bolesti (Moussavi i sar., 2007). Depresija utiče na porodično funkcionisanje i partnerske odnose a ispitivanja ukazuju da depresija kod roditelja može dovesti do zanemarivanja i pojave značajnih poremećaja kod dece (Ramachandani i Stein, 2003).

4. OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA DEPRESIJA

4.1. Dijagnoza

Ispravna dijagnoza neophodna je za koncipiranje plana lečenja. Pored poznavanja psihopatologije i dijagnostičkih kriterijuma kliničar treba da sagleda pojavu simptoma u kontekstu bioloških, psiholoških i socijalnih činilaca koji predisponiraju ili precipitiraju nastanak poremećaja ili održavaju njegovo prisustvo. Dijagnoza se postavlja na osnovu podataka dobijenih od pacijenta, kliničke slike, kao i informacija dobijenih od bliskih osoba.

Psihijatrijska procena podrazumeva i rutinsku upotrebu skrining instrumenata za detekciju depresivnih simptoma. Jedan od najčešće korišćenih upitnika za detekciju simptoma i merenje težine depresivne epizode je Upitnik o zdravlju pacijenta (The Patient Health Questionnaire – PHQ-9-9) – upitnik samo-procene od 9 pitanja. Ukupni skor od 10 ili više s velikom verovatnoćom ukazuje da se može postaviti dijagnoza depresivne epizode. Pored toga, ovaj upitnik sadrži i pitanja o eventualnoj suicidalnosti, a jedna od najvećih prednosti je što može biti popunjen i skorovan za veoma kratko vreme (obično do 3 minuta).

Tokom postavljanja dijagnoze treba voditi računa o prisustvu drugih psihijatrijskih ili telesnih poremećaja koji mogu uticati na ispoljavanja i tok depresivnog poremećaja i biti veoma značajni u koncipiranju plana lečenja. Tokom lečenja depresije dijagnoza i plan lečenja podložni su revizijama, u skladu sa naknadno dobijenim informacijama (na primer: novo dijagnostikovana telesna bolest, razvoj hipomanije).

Osnovni principi lečenja depresije prikazani su u tabeli 1.

Tabela 1. Osnovni principi lečenja depresije

Detaljna dijagnostička procena pacijenta
Procena suicidalnog rizika pri svakoj kontroli
Cilj lečenja je remisija – potpuno povlačenje simptoma i povratak na premorbidni nivo funkcionisanja
Glavne faze lečenja: akutna faza produžena terapija faza održavanja profilaktička terapija
Praćenje odgovora na terapiju
Revizija dijagnoze i dosadašnjeg lečenja svake četiri nedelje ukoliko valjan odgovor na terapiju izostane

Dobra klinička praksa podrazumeva primenu i drugih skala procene na početku i kraju lečenja (tabela 2).

Tabela 2. Skale koje se najčešće koriste u proceni težine depresivnog poremećaja / evaluaciji toka lečenja

Hamiltonova skala za depresiju – Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) – verzija od 17 pitanja	
0–6	Bez znakova i simptoma depresije
7–17	Blaga depresija
18–24	Umereno teška depresija
≥24	Teška depresija
Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) – verzija od 10 pitanja	
0–6	Bez znakova i simptoma depresije
7–19	Blaga depresija
30–34	Umereno teška depresija
35–60	Teška depresija

4.2. Terapijski savez i psihoedukacija

Veoma je važno da se između pacijenta i terapeuta uspostavi terapijski savez zasnovan na uzajamnom poverenju, slaganju oko ciljeva lečenja i terapijskih procedura. Potrebno je pacijenta edukovati o prirodi i osobinama depresivnog poremećaja, ukazati mu na očekivani oporavak, kao i na potrebu za pridržavanjem preporučene terapije. Psihoedukacija treba da uključi i razgovor o tome kakve mogu biti posledice depresije u odnosu na profesionalno i socijalno funkcionisanje i kakav tok poremećaj može imati. Važno je edukovati i bliske osobe (članove porodice), koje tokom lečenja mogu pružiti podršku pacijentu i na taj način poboljšati komplijansu. U toku ambulantnog lečenja, pogotovo u akutnoj fazi, potrebno je obezbediti česte kontrole radi procene kliničke slike, suicidalnog rizika i reagovanja na terapiju.

4.3. Suicidalni rizik

Rizik od suicida je među psihijatrijskim pacijentima najveći kod osoba sa depresijom. Pitanja koja kliničar postavlja tokom evaluacije suicidalnog rizika su: oseća li se pacijent očajno, beznadežno, bespomoćno, da li je umoran od „neprekidne borbe”, ima li želju za smrću? Da li je razmišljao o samoubistvu? Koliko su te misli intenzivne ili česte? Da li je bilo konkretnih planova? Ima li mogućnosti i sredstava da pokuša suicid? Koliko je pacijent impulsivan? Ima li podataka o životnim događajima kao što su gubitak posla, smrt bliske osobe? Da li pacijent „podvlači crtu” (na primer piše testament)? Ima li u anamnezi pokušaja suicida, i ukoliko ima, da li žali što nisu uspeali. Pacijenti koji su u stanju da identifikuju više razloga za življenje iskazuju manji rizik suicidalne ideacije i podsticaja na samouništenje.

4.4. Hospitalizacija

Glavni razlozi za bolničko lečenje depresivnih pacijenata su sledeći: 1) bezbednost pacijenata, odnosno suicidalnost; 2) dijagnostička evaluacija (pogotovo kada su u pitanju komorbidni poremećaji, psihijatrijski ili telesni); 3) brzo pogoršavanje stanja ili težina kliničke slike (suicidalna ideacija, psihotični simptomi); 4) nemogućnost pacijenta da funkcioniše u svojoj sredini; 5) nagli gubitak socijalne podrške; 6) teška socijalno-egzistencijalna stanja.

4.5. Tok i ishod

Prva depresivna epizoda obično se dešava u periodu od ranih 20-ih do 30-ih godina života. Danas postoji saglasnost da se remisija uspostavlja kod otprilike 50% obolelih nakon jedne godine ispoljavanja depresivne epizode. Depresija se najčešće ispoljava ponovljenim epizodama (Paykel, 2001). Akutni kratkotrajni ishod obično je povoljan, pri čemu većina pacijenata pokazuje poboljšanje, a 20–30% manifestuju parcijalnu remisiju s rezidualnim simptomima.

Ponovno pojavljivanje depresivne epizode kod ljudi koji su se prethodno u potpunosti oporavili od prve epizode depresije je veoma često. Oko 30% osoba doživi relaps tokom prve godine, dok 70–80% ima još najmanje jednu depresivnu epizodu posmatrano dugotrajno (Paykel i sar., 2005). Novu epizodu depresije doživljava čak 58% pacijenata koji su bili asimptomatični tokom najmanje pet godina nakon potpunog oporavka (Mueller i sar., 1999). Prediktori pojave nove epizode depresije uključuju: ženski pol, duže trajanje depresivne epizode pre početka lečenja, veći broj prethodnih epizoda i odsustvo bračnog partnera. Pacijenti koji su usled prve epizode depresije morali da budu hospitalizovani imaju životni rizik od 50% za ponovnu hospitalizaciju. Subsindromska depresija je još češća: pacijenti su ispoljavali bar dva simptoma depresije tokom najmanje 59% vremena. Kao što je već rečeno 10–15% depresivnih osoba izvrši suicid, odnosno 60–70% od svih suicida izvrše depresivne osobe (Stahl, 2000).

4.6. Faze i ciljevi u lečenju depresivnih osoba

Precizno definisanje ishoda antidepresivne terapije i evaluacija njenih efekata značajni su, ne samo za istraživanja, nego i za svakodnevnu kliničku praksu. Step postignutog oporavka ima prognostički značaj, i zato bi trebalo bitno da utiče na strategiju lečenja. U okviru razmatranja ishoda antidepresivne terapije koriste se termini: remisija, terapijski odgovor (response), parcijalni terapijski odgovor (partial response), izostanak odgovora na terapiju (nonresponse), rezidualni simptomi, oporavak (recovery), relaps, recidiv i depresivni proboj (depressive breakthrough) (Nierenberg i DeCecco, 2001).

Remisija – podrazumeva stanje bez depresivnih simptoma, tzv. „normalnost“. U istraživanjima remisija se najčešće definiše skorom manjim od 8 na HDRS, mada kod ovih pacijenata mogu postojati rezidualni simptomi. U kliničkoj praksi remisija bi podrazumevala ne samo odsustvo depresivnih simptoma, nego i oporavak u kontekstu svakodnevnog funkcionisanja.

Terapijski odgovor – najčešće se definiše kao redukcija od najmanje 50% skora na HDRS, ili kao „mnogo bolje i značajno bolje“ (na skali globalnog kliničkog utiska – CGI ocena 1 i 2}. Iako se radi o klinički značajnom poboljšanju, kod ovih pacijenata rezidualni simptomi mogu biti veoma izraženi i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje.

Parcijalni terapijski odgovor – redukcija između 25 i 50% na HDRS, ili „minimalno poboljšanje“ na CGI skali. Kod ovih pacijenata često se savetuje pojačavanje (augmentacija) započetog tretmana, pošto zamena antidepresiva nosi rizik od gubitka (minimalnih) efekata već primenjene terapije.

Izostanak odgovora na primenjenu antidepresivnu terapiju – redukcija skora na HDRS za manje od 25%, ili ocena 4 ili više na CGI skali. Kod ovih pacijenata preporučuje se zamena antidepresivne terapije.

Rezidualnim simptomima u novije vreme poklanja se sve više pažnje. Mogu obuhvatiti: nesanicu, umor, psihičku i somatsku anksioznost, izraženu reaktivnost na psihosocijalne stresore, pesimizam, disforiju, promene ličnosti i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje. Ipak, najveći značaj rezidualnih simptoma ogleda se u tome da njihovo prisustvo upućuje na visok rizik od relapsa ili pojave nove epizode poremećaja (Judd i sar., 1998).

Oporavak od depresivne epizode – definicije ovakvog ishoda su nejasne, nekonzistentne, kako u odnosu na kriterijume koji se tiču simptomatologije (skor manji od graničnog na nekoj od skala, neispunjavanje dijagnostičkih kriterijuma operacionalizovanih sistema, ili odsustvo depresivnih simptoma), tako i u odnosu na trajanje (nakon kog vremenskog perioda se može reći da se pacijent „oporavio“ od depresije). Jedna od mogućih definicija oporavka je odsustvo i neraspoloženja i redukovano interesovanja, uz prisustvo ne više od tri preostala simptoma velike depresije tokom tri nedelje.

Relaps – ponovno javljanje depresivnih simptoma u periodu kraćem od 9 meseci nakon akutnog odgovora na terapiju i smatra se delom prethodne epizode depresivnog poremećaja.

Recidiv – javljanje depresivnih simptoma nakon više od 9 meseci od oporavka od prethodne epizode – nova epizoda depresivnog poremećaja (Kay i Tasman, 2006).

Na depresiju se u novije vreme sve češće gleda kao na rekurentni ili hronični, više nego kao na akutni poremećaj – kod najvećeg broja pacijenata viđaju se recidivi i/ili hronični-rezidualni simptomi (Angst i sar., 1999). Ova shvatanja bitno utiču na koncipiranje lečenja, terapijskih ciljeva i primene terapijskih strategija.

Postavljanjem dijagnoze depresivne epizode, prve ili u okviru rekurentnog depresivnog poremećaja, započinje se lečenje. U prvoj fazi lečenja (naziva se još i **akutna** ili **faza inicijacije**), uvode se antidepresivi, ili započinje lečenje nekom drugom metodom (na primer psihoterapijom). Cilj ove faze je uspostavljanje remisije i vraćanje pacijenta na premorbidni nivo funkcionisanja. U zavisnosti od odgovora na izabrani antidepresiv ova faza najčešće traje 4–8 nedelja (NICE, 2010) ili od 6 do 12 nedelja (Stahl, 2008).

Ukoliko je pacijent povoljno reagovao na datu farmakoterapiju, nastavlja se s istim medikamentom, u istoj dozi i u narednih 6 meseci nakon uspostavljanja remisije i/ili oporavka (NICE, 2010) ili 4 do 9 meseci (Stahl, 2008). Ova faza lečenja naziva se **faza produženog lečenja i prevencije relapsa (profilaktička terapija)**. Dakle, cilj ove faze u lečenju je sprečavanje pogoršanja (relapsa), odnosno održavanje remisije.

Ako se procenjuje da i dalje postoji rizik od relapsa ili nove epizode, lečenje se, nakon uspostavljanja remisije, nastavlja u naredne dve godine. Doza medikamenata ostaje ista kao i u akutnoj fazi, a smanjuje se ako se jave neželjeni efekti. Ovo je **faza održavanja**, čiji je cilj prevencija novih epizoda depresije. Faza održavanja preporučuje se osobama: koje su imale dve ili više depresivnih epizoda sa značajnim psihosocijalnim onesposobljenjem; koje imaju druge faktore rizika za rekurenciju, kao što su rezidualni simptomi, veći broj prethodnih epizoda, prisustvo psihosocijalnih stresora, početak poremećaja u mlađem životnom dobu, istorija teških ili dugačkih epizoda ili podaci o ranijem neadekvatnom odgovoru na terapiju.

5. FARMAKOTERAPIJA DEPRESIJE KOD ODRASLIH

5.1. Izbor inicijalnog tretmana

Terapijski cilj u akutnoj fazi je postizanje remisije i potpuni povratak pacijenta na bazični nivo funkcionisanja. Kako je efikasnost pojedinih grupa antidepresivnih lekova (AD), kao i AD unutar jedne terapijske grupe globalno podjednaka (Stahl, 2008), odabir antidepresiva umnogome je zasnovan na sledećem (NICE, 2010): 1) istorija prethodnog povoljnog odgovora na određeni AD; 2) komorbidno psihijatrijsko oboljenje koje specifično reaguje na terapiju određenom klasom AD (npr. opsesivno-kompulzivni sindrom i SSRI ili klomipramin); 3) konkomitantno somatsko oboljenje zbog kojeg određeni AD može biti škodljiviji ili se znatno lošije podnositi; 4) podnošljivost, tj. odsustvo neželjenih efekata tokom prethodne primene AD; 5) pretpostavljeni profil neželjenih efekata (tj. sedacija, seksualni neželjeni efekti, povećanje telesne težine); 6) niska letalnost prilikom predoziranja; 7) primena konkomitane medikacije koja može interreagovati s ordiniranim AD; 8) farmakološke osobine leka (tj. poluvreme života, dejstvo na citohrom P450 izoenzime, interakcije s drugim lekovima); 9) cena, uz mesto na pozitivnoj listi lekova (dostupnost).

U Tabeli 3. prikazane su početne i uobičajene doze AD za koje je pokazano da su nesumnjivo efikasne u tretmanu depresivnog poremećaja. Za većinu pacijenata SSRI, SNRI, NDRI, NaSSA su optimalni lekovi prvog izbora. Primenu ireverzibilnih MAO inhibitora treba ograničiti na pacijente koji nisu reagovali na druge tretmane.

Tabela 3. Početne i dnevne doze antidepresiva

Generički naziv	Početna doza (mg/dan)	Dnevna doza (mg/dan)
SSRI		
Citalopram®	20	20–60
Escitalopram®	10	10–20
Sertralin®	50	50–200
Fluoksetin®	20	20–60
Paroksetin®	20	20–80
Fluvoxamin*	50–100	100–300
NDRI		
Bupropion®	150	300–450
SNRI		
Venlafaxin®	37,5	75–375
Desvenlafaxin®	50	50

Milnacipran*	50	100–200
Duloxetine®	40–60	60–120
SARI		
Trazodon®	150	150–600
Nefazodon*	50	150–300
NaSSA		
Mirtazapin®	15	15–45
NaRI		
Reboksetin*	4–8	8–10
TCA		
Amitriptilin®	25–75	150–300
Klomipramin®	25–50	100–250
TETRACIKLIČNI AD		
Maprotilin ®	25–75	100–225
Mianserin ®	30–60	60–120
MAOI		
Reverzibilni MAOB		
Selegilin (transdermalni oblik)*	6	6–12
Reverzibilni MAOA		
Moklobemid®	150–300	300–600
Ostali AD		
Tianeptin®	37,5	37,5
Agomelatin®	25	25–50

Legenda: SSRI – selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina; DNRI – inhibitori ponovnog preuzimanja dopamina i noradrenalina; SNRI – inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina; SARI – inhibitori antagonista ponovnog preuzimanja serotonina; NaSSA – selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina; TCA – triciklični antidepresivi; MAOI – inhibitori enzima monoaminooksidaze; reverzibilni MAOB – reverzibilni inhibitori enzima monoaminooksidaze tip B; reverzibilni MAOA – reverzibilni inhibitori enzima monoaminooksidaze tipa A; * – nije registrovan u našoj zemlji; ® – registrovan u našoj zemlji.

5.1.1. Evaluacija odgovora na terapiju

Neophodno je da pacijent prima ordiniranu terapiju u adekvatnoj dozi tokom dovoljno dugog vremenskog perioda. Potrebno je oko 4–8 nedelja pre donošenja zaključka o efikasnosti primenjene terapije. Smatra se da ni jedan tretman ne treba nastaviti nepromenjen ukoliko ne postoji poboljšanje nakon jednog meseca primene.

Ukoliko je odgovor na primenjenu terapiju manji od očekivanog, neophodna je ponovna procena sledećih faktora i modifikacija terapijskog plana: 1) dijagnoza (kritička procena adekvatnosti dijagnoze); 2) neželjeni efekti terapije; 3) prisustvo komorbidnih oboljenja; 4) psihosocijalni faktori; 5) kvalitet terapijskog saveza; 6) komplijantnost; 7) analiza farmakokinetičkih faktora u cilju propisivanja optimalne doze AD; 8) ukoliko se pacijent nalazi na psihoterapiji, treba proceniti učestalost seansi, ali i primerenost primenjene psihoterapije za konkretnog pacijenta.

5.1.2. Indikacije za primenu antidepresiva

Antidepresivi (AD) su lekovi prvog izbora u terapiji: umerene i teške epizode depresije kod odraslih bez obzira na prisustvo spoljašnjih faktora; subsindromske depresije koja traje dve godine ili duže (distimija); blage depresivne epizode odraslih – kratkotrajni tretman, i to posebno u slučajevima kada postoji prethodna istorija epizoda depresije umerenog ili teškog intenziteta ili kada je trajanje depresije duže od 2–3 meseca.

AD **nisu** lekovi prvog izbora u tretmanu kratkotrajne, subsindromske depresije odraslih, kao ni za blage oblike depresivne epizode; depresije kod dece i adolescenata (treba ih razmotriti kada drugi tretmani ne dovedu do značajnog terapijskog odgovora ili ukoliko postoji istorija prethodnih epizoda depresije umerenog ili teškog intenziteta).

Odabir AD uvek treba uskladiti sa zahtevima i potrebama individualnog pacijenta, pri čemu posebnu pažnju treba pokloniti očekivanim kratkotrajnim i dugotrajnim neželjenim efektima. U slučaju odsustva specifičnih faktora prednost treba dati AD koji imaju bolju podnošljivost i veću sigurnost prilikom predoziranja (namernog ili zadesnog). U tom smislu prednost imaju SSRI, NASSa, SNRI, NDRI i tianeptin. Primenu starijih AD (TCA) treba ograničiti na slučajeve neuspeha pri primeni AD prvog izbora.

5.1.3. Praktična pitanja prilikom primene antidepresiva

Uspostavljanje dobre saradnje i edukacija pacijenta (pitanja o prirodi depresivnog poremećaja, toku i ishodu, suicidalnosti, mogućim neželjenim efektima, opravdanosti/koristi primene AD, dužini trajanja tretmana, kao i problemima koji se mogu javiti u slučaju naglog obustavljanja terapije) od izuzetne su važnosti.

Prilikom svakog kontrolnog pregleda (na 7/14 dana) neophodno je utvrditi odgovor na terapiju, komplikaciju, prisustvo neželjenih efekata i suicidalni rizik. Preporučuje se korišćenje jednostavnih, standardizovanih psihijatrijskih skala procene za svaku od navedenih oblasti (PHQ-9 naveden ranije). Ako značajno poboljšanje izostane nakon 2–4 nedelje tretmana smanjuje se verovatnoća kasnijeg, tzv. odloženog odgovora na terapiju.

Pravilo je da uvek treba primeniti dozu AD za koju je ustanovljena efikasnost, a uzimajući u obzir starost i opšte zdravstveno stanje pacijenta. Kada pacijent odreaguje na nižu dozu AD neophodno je povećati dozu do one koja je potvrđene efikasnosti, a u cilju smanjenja mogućnosti nastanka relapsa tokom faze kontinuiranog tretmana. Ukoliko usled pojave neželjenih efekata nije moguće povišati dozu AD, potrebno je nastaviti terapiju sa dozom koju pacijent podnosi i na koju je odreagovao, ali uz pomno praćenje zbog moguće pojave simptoma relapsa.

Treba naglasiti da izbor AD prvog reda i dalje zavisi od individualne procene i uklapanja kliničkih faktora poput podnošljivosti, individualnih karakteristika pacijenta i cene, odnosno, dostupnosti leka.

5.1.4. Antidepresivi i njihova povezanost sa suicidalnošću

Poslednjih godina velika pažnja javnosti usmerena je na pitanje učestalije pojave suicidalnosti tokom primene AD. Sumarno, kod odraslih, meta-analize randomizovanih kliničkih studija nisu pružile dokaze za ovakvu tvrdnju (Hammad i sar., 2006). Ni farmakoepidemiološke studije nisu pokazale vezu između povećanja suicidalnosti i primene AD (Moller, 2006). Opservacione studije pokazale su i protektivne efekte primene SSRI na pokušaje suicida (Barbui i sar., 2009).

5.1.5. Interakcije antidepresiva sa drugim lekovima

Istovremena primena više medikamenata (polifarmacija) česta je kod depresivnih pacijenata, a uslovljena većim brojem faktora: dugotrajnošću lečenja, visokom prevalencom somatskih oboljenja, kao i ograničenim odgovorom na primenu monoterapije AD. Zbog svega navedenog, interakcije ostalih lekova s AD predstavljaju važan klinički problem. Ove interakcije mogu dovesti do klinički značajnih neželjenih efekata, gubljenja terapijske efikasnosti, a ponekad i do fatalnih ishoda (Preskorn i Werder, 2006). Većina interakcija lekova s AD uključuje citohrom P450 (CYP) enzimski metabolički put ili p-glikoprotein membranski transporter (Ereshefsky i sar., 2005).

Budući da se većina AD prvog reda metaboliše putem nekoliko CYP izoenzimskih puteva, obično ne dolazi do klinički značajnih interakcija s drugim lekovima koji deluju kao inhibitori ili induktori CYP izoenzima. Nekoliko AD deluju kao inhibitori specifičnih CYP izoenzima, kao što su na primer fluoksetin i paroksetin potentni inhibitori CYP 2D6, što može dovesti do povišenja nivoa TCA i beta-blokatora prilikom zajedničke primene.

P-glikoprotein je važna komponenta krvno-moždane i intestinalne barijere i odgovorna je za efluks nekoliko AD, citostatika i kardioloških preparata. Paroksetin i sertralin su potentni inhibitori p-glikoproteina i mogu dovesti do povećanja nivoa određenih medikamenata poput digoksina, ciklosporina, blokatora kalcijumskih kanala i nekih citostatika.

5.1.6. Doziranje i trajanje tretmana: dokazi iz dobre kliničke prakse

Doziranje

Studije pokazuju da je efikasna doza TCA 125 mg (izuzev lofepramina). U pogledu SSRI, to su doze koje se navode u uputstvima za upotrebu. Prihvaćeno je da je odgovor na primenu TCA delimično dozno zavistan, dok takav efekat nije pokazan za SSRI. Za SSRI se konstantno potvrđuje da se ordiniraju u optimalnim dozama daleko češće nego što je to slučaj sa TCA. Studija izvedena u Velikoj Britaniji na 20.195 pacijenata pokazala je da najmanje 72% pacijenta koji primaju TCA nikada nisu primili delotvornu dozu leka u odnosu na svega 8% pacijenata kojima je propisan SSRI antidepresiv (MacDonald i sar., 1996).

Trajanje tretmana

Tretman depresije ima nekoliko faza: akutna faza (traje do 16 nedelja). Kada akutna faza ne dovede do remisije, započinje se sa sledećom fazom tretmana. Ova faza naziva se produženom fazom lečenja i tipično traje 9 do 12 meseci nakon akutne faze lečenja. Ukoliko je remisija uspostavljena, i ako se radi o prvoj epizodi depresije, može se oprezno i postepeno pristupiti isključivanju medikamenata. Ako se radi o ponovnoj epizodi depresije (posebno ukoliko je pacijent imao dve ili više epizoda depresije u poslednje tri godine), indikovana je faza održavanja. Ova faza može trajati i više godina, nekada i doživotno.

5.2. TERAPIJA AKUTNE FAZE

5.2.1. Izbor antidepresiva

Od devedestih godina naovamo sintetisani su i u upotrebu uvedeni mnogi antidepresivi (AD). Ni za jednu od „novih supstanci“, međutim, do sada nije nedvosmisleno dokazano da je efikasnija od prvog primenjivanog AD. Ipak, neka od novijih ispitivanja ukazuju na mogućnost da su AD iz pojedinih klasa

efikasniji u lečenju pojedinih oblika depresija. AD različitih klasa bitno se razlikuju prevashodno u pogledu neželjenih efekata koje mogu da izazovu.

Skorašnja sistematska analiza 117 randomizovanih kliničkih studija (s ukupno 25.928 pacijenata u periodu 1991–2007) poredila je efikasnost 12 novih AD (bupropiona, citaloprama, duloksetina, escitaloprama, fluoksetina, fluvoksamina, milnaciprana, mirtazapina, paroksetina, reboksetina, sertralina i venlafaksina) u tretmanu unipolarne depresije kod odraslih. Nalazi su pokazali da su mirtazapin, escitalopram, venlafaksin i sertralin značajno efikasniji nego duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin i reboksetin. Reboksetin je bio značajno manje efikasan u odnosu na sve druge AD. Escitalopram i sertralin pokazali su najbolji profil neželjenih efekata, što je za posledicu imalo i znatno manje prekida uzimanja terapije nego kod drugih AD (Cipriani i sar., 2009).

TCA se preporučuju kao lekovi drugog izbora usled profila neželjenih efekata i opasnosti prilikom predoziranja. Trazodon se, takođe, smatra za AD drugog izbora zbog izraženog sedativnog efekta. MAOI preporučuju se kao lekovi trećeg izbora zbog problema sa bezbednošću primene.

Tabela 4. Smernice za lečenje depresivne epizode

Nivo dokaza	Depresivna epizoda		Stepen preporuke
A	Lek prvog izbora	SSRI, AD dvostrukog mehanizma delovanja (venlafaksin, milnacipran, bupropion, duloksetin, mirtazapin), tianeptin, agomelatin	I
A	Lek drugog izbora	TCA – amitriptilin, maprotilin i klomipramin (efikasniji u lečenju hospitalizovanih pacijenata)	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost
A	Lek trećeg izbora	Ostali TCA MAOI	I

SSRI

SSRI se danas smatraju lekovima prve linije u lečenju depresija. Iako SSRI 'selektivno' inhibiraju ponovno preuzimanje serotonina, njihov mehanizam dejstva nije vezan samo za serotonin. Neki od lekova iz ove klase u manjem obimu inhibiraju i ponovno preuzimanje noradrenalina i/ili dopamina. Kao grupa povezani su s manjom učestalošću antiholinergičkih neželjenih efekata a imaju i zanemarljivu mogućnost izazivanja posturalne hipotenzije ili sedacije. Podešavanje doze praktično nije potrebno, tako da je mogućnost propisivanja subterapijskih doza mala. Kao grupa ovi AD su manje kardiotsični i mnogo sigurniji prilikom predoziranja nego TCA ili MAOI. Najvažniji neželjeni efekti ove grupe AD su mučnina, dijareja glavobolja i seksualne smetnje.

SNRI

Venlafaksin je prvi sintetisani AD dvostrukog mehanizma dejstva, s osobinom inhibicije ponovnog preuzimanja i serotonina i noradrenalina. U slučaju primene manjih doza (75 mg dnevno) deluje kao SSRI, dok se dvostruki mehanizam dejstva pojavljuje tek u slučaju korišćenja viših doza (iznad 150 mg dnevno). Pri višim dozama on inhibira i ponovno preuzimanje dopamina. Venlafaksin ima široki spektar neželjenih efekata, nalik profilu neželjenih efekata SSRI i TCA – može dovesti do povećanja krvnog pritiska u slučaju primene viših doza, a povezan je i s većom incidencom simptoma diskontinuirane. Prilikom predoziranja, toksičniji je od AD iz klase SSRI.

Duloksetin hidrohlorid je selektivni SNRI. Povezan je s većim rizikom porasta serumskih transaminaza i povećanja krvnog pritiska. Iako je na osnovu prekliničkih studija očekivano da je duloksetin efikasniji od SSRI u tretmanu unipolarne depresije, komparativne meta-analize kliničkih studija pokazale su da je duloksetin nešto manje efikasan od SSRI (Cipriani i sar., 2009).

Milnacipran je treći AD iz grupe SNRI. Prekliničke studije ukazuju da je to AD s najizbalansiranim odnosom inhibicije ponovnog preuzimanja serotonina prema noradrenalinu. Kliničke studije pokazuju da milnacipran nije ni više ni manje efikasan od drugih AD u tretmanu unipolarne depresije.

NaSSA

Mirtazapin je noradrenergički i specifični serotoninski AD (NaSSA). Mirtazapin blokira presinaptičke alfa 2 receptore na noradrenergičkim i serotonergičkim neuronima, a blokira i postsinaptičke 5HT₂ (što rezultuje smanjenjem učestalosti seksualnih neželjenih efekata, ali i mogućim pogoršanjem simptoma opsesivno-kompulzivnog poremećaja) i 5HT₃ receptora (što rezultuje manjom učestalošću mučnine). Mirtazapin može dovesti do povećanja telesne mase i sedacije.

Tianeptin

Skorašnja meta-analiza (Kasper i Olie, 2002) ispitivala je efikasnost tianeptina u poređenju sa SSRI u kratkotrajnom tretmanu depresije na ukupno 1.348 pacijenata. Rezultati su ukazali da ne postoji razlika između dveju grupa tretmana prema skorovima na Montgomery-Asberg skali za procenu depresije (MADRAS). Mnoge studije pokazale su da je tianeptin efikasan bar koliko i SSRI, ali s tendencijom bolje podnošljivosti.

Bupropion

Bupropion je inhibitor ponovnog preuzimanja i noradrenalina i dopamina. Ovo je trenutno jedini registrovani AD koji selektivno deluje putem ova dva kateholamina, bez značajnog efekta na ponovno preuzimanje serotonina, uz odsustvo dejstva na monoamino oksidazu. Bupropion je snažan inhibitor CYP2D6 izoenzima, tako da istovremena primena lekova koji se metabolišu ovim izoenzimom rezultuje u povišenju njihove koncentracije. Oprez je potreban kod primene: SSRI i TCA, beta-blokatora, propafena i flekainida, risperidona i tioridazina, kao i kod lekova koji snižavaju konvulzivni prag (neki AD, antipsihotici, hinoloni, antihistaminici, kortikosteroidi, teofilin i tramadol). Kombinacija bupropiona i MAO inhibitora je kotraindikovana usled potencijalne prekomerne stimulacije kateholaminergičkog sistema s potencijalno značajnim neželjenim efektima.

Agomelatin

Agomelatin je poslednji od registrovanih AD, odnosno najnoviji AD. Agomelatin ima potpuno novi mehanizam dejstva koji uključuje dejstvo na melatonergičke i serotonergičke receptore – deluje kao agonist melatoninskih 1 i 2 receptora i kao antagonist 5-HT_{2C} receptora (San i Arranz, 2008). S obzirom na jedinstven mehanizam dejstva, može predstavljati korisnu alternativu klasičnim AD. Njegov povoljan efekat na spavanje i uopšte ciklus san–budnost, kao i odsustvo značajnijih neželjenih efekata, uključujući i seksualne, može biti posebno značajan (Dolder i sar., 2008).

TCA kao lekovi drugog izbora

Amitriptilin

Iako amitriptilin nije ni prvi sintetisan TCA niti je najbolje podnošljivosti, a ni najpropisivaniji AD, on predstavlja standardni lek prema kojem se porede novi AD po svim parametrima. Smatra se da je amitriptilin nešto efikasniji u odnosu na SSRI, ali se ova efikasnost gubi usled slabijeg podnošenja leka (Barbui i Hotopf, 2001). Veća efikasnost naglašenija je prilikom tretmana težih oblika depresije kod

hospitalizovanih pacijenata (Anderson i sar., 2005). U našoj zemlji najčešće se koristi maprotilin (tetraciklik iz ove grupe) i klomipramin.

Sumarno, TCA imaju podjednaku efikasnost u odnosu na druge AD, ali se znatno lošije podnose (posebno kod dispanzerskih pacijenata), što umnogome ograničava njihovu primenu. Glavni problem ove grupe je profil neželjenih dejstava i opasnost prilikom predoziranja.

5.3. PODTIPOVI DEPRESIJE

5.3.1. Depresija sa somatskim simptomima (melanholijom)

Kod velikog broja pacijenata kod kojih je depresivna epizoda praćena somatskim simptomima radi se o teškoj depresivnoj epizodi, mada prisustvo somatske simptomatologije nije pravilnost.

Placebom kontrolisane studije pokazale su da su SSRI efikasniji od placeba u lečenju depresija s melanholijom: fluoksetin (Heiligenstein i sar., 1994), citalopram (Mendels i sar., 1999), paroksetin, sertralin, escitalopram. Efikasnost moklobemida u lečenju ovih pacijenata je, takođe, potvrđena (Angst i Stabl, 1992). Treba istaći, međutim, da je veći broj ispitivanja ukazao da su triciklici efikasniji od SSRI u lečenju hospitalizovanih melanholičnih depresivnih pacijenata kada se efekat terapije evaluira na osnovu stopa postignutih remisija (klomipramin vs paroksetin (DUAG, 1990), citalopram (DUAG, 1986) i moklobemid (DUAG, 1993), nortriptilin vs fluoksetin (Roose i sar., 1994), amitriptilin vs ostali (Barbui i Hotopf, 2001). Novija istraživanja ukazuju da su i AD dvostrukog mehanizma delovanja efikasniji od SSRI u lečenju pacijenata s melanholijom. Tako je pokazano da su stope remisija postignute tokom primene venlafaksina (Montes i sar., 2004), mirtazapina i bupropiona veće nego tokom lečenja SSRI.

Tabela 5. Smernice za lečenje depresivne epizode s melanholijom

Nivo dokaza	Depresivna epizoda		Stepen preporuke
A	Lek prvog izbora	SSRI, AD dvostrukog mehanizma delovanja (venlafaksin, milancipran, duloksetin, mirtazapin), bupropion	I
A	Lek drugog izbora	TCA – amitriptilin, maprotilin i klomipramin, moklobemid, tianeptin, agomelatin	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost
A	Lek trećeg izbora	Fluoksetin, MAOI	I

5.3.2. Depresija s psihotičnim simptomima

Depresija s psihotičnim karakteristikama često je neprepoznata i nedijagnostikovana. Najčešće se radi o teškoj depresiji (sa HDRS skorom oko 30), a pored psihotičnih simptoma (sumanute ideje i halucinacije, koje mogu, ali ne moraju biti u skladu s osnovnim raspoloženjem), u kliničkoj slici često se viđaju poremećaji psihomotorike: agitacija ili retardacija, osećanje krivice i suicidalne misli i namere (Schatzberg, 2003).

Pri izboru AD neophodno je obratiti pažnju na već pomenutu činjenicu da je deo ispitivanja ukazao na to da su TCA, kao i novi AD dvostrukog mehanizma delovanja efikasniji od SSRI u lečenju teških, melahnoličnih depresija, tako da se većina američkih autora opredeljuje za pomenute AD kao terapiju prvog izbora i kod psihotičnih depresija.

U lečenju psihotičnih depresija veoma je važno i uvođenje antipsihotika. Na osnovu pregleda literature (Sackeim, 2001) zaključuje se da se efikasne doze antipsihotika u terapiji psihotičnih depresija kreću do 400 mg ekvivalenata hlorpromazina dnevno. Poslednjih godina antipsihotici druge generacije sve više se primenjuju u tretmanu depresije s psihotičnim simptomima, pre svega zbog povoljnijeg profila neželjenih dejstava, kao i zbog činjenice da bi blokada postsinaptičkih 5HT₂ receptora mogla imati antidepresivne efekte. U svakom slučaju, zlatni standard lečenja psihotične depresije je kombinovana primena antipsihotika i antidepresiva. Pri tome primena TCA i novih AD dvostrukog mehanizma dejstva ima jasno pokazanu efikasnost.

Velikim brojem ispitivanja nesumnjivo je potvrđena efikasnost elektrokonvulzivne terapije (EKT) u lečenju psihotičnih depresija.

Tabela 6. Smernice za lečenje psihotičnih depresija

Nivo dokaza			Stepen preporuke
A	Lek prvog izbora	Antipsihotik druge generacije + antidepresiv (prednost: SNRI, NaSSA, TCA)	I
		Monoterapija EKT-om	I
B	Lek drugog izbora	Antipsihotik prve generacije + antidepresiv (prednost: SNRI, NaSSA, TCA)	I
C	Lek trećeg izbora	Monoterapija klorzapinom	I

5.3.3. Atipične depresije

Poznato je da atipične depresije tipa A (s anksioznošću) i V (s obrnutim vegetativnim simptomima) bolje reaguju na primenu MAOI nego na terapiju triciklicima. Novija ispitivanja pokazala su da su fluoksetin i imipramin podjednako efikasni u lečenju ovih oblika depresija, pri čemu pacijenti bolje tolerišu primenu fluoksetina (McGrath i sar., 2000). Pokazano je, takođe, da se u lečenju atipičnih depresija dobri rezultati postižu primenom RIMA, moklobemida (Sogaard i sar., 1999).

Tabela 7. Smernice za lečenje atipičnih depresija

Nivo dokaza	Depresivna epizoda		Stepen preporuke
A	Lek prvog izbora	SSRI, MAOI	I
A	Lek drugog izbora	Imipramin	I

Moklobemid je reverzibilni selektivni inhibitor monoamino oksidaze tipa A (RIMA) nasuprot tradicionalnim MAOI koji ireverzibilno inhibiraju i MAO-A i MAO-B. Njegova prednost nad tradicionalnim MAOI ogleda se u nepotrebnosti primeni striktnih dijetarnih restrikcija, manjoj mogućnosti interakcija sa drugim lekovima (koje bi vodile ka nastanku hipertenzivnih kriza) i kraćem periodu ispiranja (wash out) u slučajevima kada je potrebno promeniti moklobemid drugim antidepresivom.

5.3.4. Sezonska depresija

Metaanalize i randomizovane kliničke studije pokazuju da je terapija svetlom efikasna u tretmanu sezonske depresije, dok je brojnost ispitivanja lekova daleko manja. Randomizovane kliničke studije pokazale su da su fluoksetin i moklobemid nesumnjivo efikasni (Ruhrmann i sar., 1998), dok su otvorene studije pokazale efikasnost bupropiona (Dilsaver i sar., 1992) i citaloprama (Thorell i sar., 1999).

Tabela 8. Smernice za lečenje sezonske depresije

Nivo dokaza	Depresivna epizoda		Stepen preporuke
A	Terapija prvog izbora	Terapija svetlom	I
A	Tretman drugog izbora	Fluoksetin, moklobemid	II
A	Tretman trećeg izbora	Bupropion, citalopram	III

5.3.5. Distimija

Lečenje distimije zasniva se na istim principima kao i lečenje akutne depresivne epizode. Sve grupe AD koje su do sada korišćene u lečenju distimije pokazale su efikasnost (TCA, SSRI, AD nove generacije – mirtazapin, venlafaksin, bupropion, moklobemid). Svi važni parametri lečenja (dužina lečenja, doze, stopa odgovora na terapiju) uporedivi su s onim kod depresivne epizode (APA, 2002). Novi AD, zahvaljujući boljoj podnošljivosti, tj. blažem spektru neželjenih dejstava i većoj sigurnosti primene i ovde imaju prednost.

Tabela 9. Smernice za lečenje distimija

Nivo dokaza	Depresivna epizoda		Stepen preporuke
A	Lek prvog izbora	SSRI, RIMA, NaSSA, SNRI	I
A	Lek drugog izbora	TCA	I

5.4. NEŽELJENI EFEKTI ANTIDEPRESIVA I PREKIDI TERAPIJE ZBOG NJIHOVOG NEPODNOŠENJA

Tretman neželjenih efekata AD je različit. Savetovanje, objašnjavanje njihove prirode uz eventualno smanjenje doze od koristi je u slučajevima pojave prolaznih neželjenih efekata (npr. mučnina tokom primene SSRI).

U slučajevima pojave perzistentnih, ozbiljnih ili izrazito neprijatnih neželjenih efekata mogućnosti su sledeće: 1) smanjenje doze; 2) farmakološki tretman neželjenog efekta (npr. primena benzodiazepina u slučaju pojave agitacije/anksioznosti/nesanice ili primena sildenafil u slučaju erektilne disfunkcije ili modafinila u slučaju pojave perzistentne pospanosti); 3) promena AD i uključivanje AD koji ima manju verovatnoću nastanka datog neželjenog efekta; 4) nefarmakološki tretman neželjenog efekta (npr. dijeta i fizička aktivnost u slučaju povećanja telesne težine);

Ne postoje kontrolisane studije posvećene ispitivanju neželjenih efekata AD. Poznato je da se AD međusobno bitno razlikuju prema vrsti, intenzitetu i učestalosti javljanja pojedinih neželjenih efekata. Tako su, na primer, kardiovaskularni i antiholinergični efekti bitno obeležje triciklika i tetracikličnog maprotilina, dok se tokom primene SSRI registruju gastrointestinalni i seksualni neželjeni efekti.

Prekidi terapije ili neredovno uzimanje lekova zbog javljanja neželjenih efekata nisu retki. Meta-analize su pokazale da se stope prekida terapije za TCA kreću između 19 i 31%, a za SSRI od 15 do 25%. Neželjene efekte AD važno je poznavati s jedne strane zbog izbora leka, a s druge zbog njihovog uticaja na komplijansu, kako u akutnoj fazi lečenja, tako i tokom produžne i profilaktičke terapije.

Najvažniji neželjeni efekti AD prikazani su u tabeli 10.

Tabela 10. Najvažniji neželjeni efekti antidepresiva

REAKCIJA	TCA			SSRI				RIMA	Ostali			
	Amitriptilin	Klomipramin	Maprotilin	Fluoksetin	Fluvoksamin	Paroksetin	Sertralin	Moklobemid	Trazodon	Venlafaksin	Mirtazapin	Tianeptin
<u>CNS</u>												
Sedacija	+++	+	++	++	++	++	++	+	+++	++	+++	-
Insomnija	+	++	-	++	++	++	++	++	+	++	+	-
Uzbuđenje, hipomanija	-	-	+	+	++	+	++	++	-	++	+	-
Dezorijentacija/konfuzija	++	+	+	++	+	-	-	+	-	+	+	-
Glavobolja	+	+	-	++	++	++	++	++	+	++	+	++
Astenija, umor	++	+	+	++	++	++	+	-	++	++	++	-
<u>Antiholinergički efekti</u>												
Suvoća usta	+++	+++	+++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+ / ++
Zamagljen vid	++	++	++	+	+	+	+	++	+	+	++	-
Opstipacija	++	++	++	+	++	++	+	+	+	++	++	++
Preznožavanje	++	++	+	+	++	++	+	+	-	++	+	-
Smetnje mokrenja	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
<u>Ekstrapiramidni efekti</u>												
Nespecifikovani	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-
Tremor	++	+	++	++	++	++	++	+	+	+	+	-
<u>Kardiovaskularni efekti</u>												
Ortostatske hipotenzije	++	++	+	++	+	++	++	++	++	++	+	-
Tahikardija, palpitacije	++	++	+	-	-	+	+	+	+	+	+	- / +
Promene EKG-a	++	++	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Aritmije	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
<u>Gastrointestinalni simptomi</u>												
<u>Dermatitis, raš</u>												
<u>Porast TT</u>												
<u>Seksualni neželjeni efekti</u>												
<u>Konvulzije</u>												

Legenda: - nije zabeleženo; n <2%; + 2–10%; ++ 10–30%; +++ >30%.

Izvor: Paunović i sar. Terapijske smernice za lečenje depresije, 2004.

U slučaju pojave neželjenih efekata treba razmotriti ili smanjenje doze AD ili njegovu promenu. Ukoliko ovakav pristup ne daje željene rezultate, treba razmotriti druge raspoložive intervencije (tabela 11).

Tabela 11. Terapija neželjenih efekata AD

Neželjeni efekat	Najčešći uzročnik	Terapija
Kardiovaskularni neželjeni efekti		
Aritmije	TCA	Izbegavati primenu kod pacijenata s nestabilnim srčanim oboljenjem ili ishemijom. TCA imaju značajne interakcije s antiaritmicima
Hipertenzija	SNRI, bupropion	Primeniti najmanju efikasnu dozu, dodati antihipertenzive
Hipertenzivne krize	MAOI ireverzibilni	URGENTNI TRETMAN: primena intravenskih antihipertenziva (Na nitroprusid ili nitroglicerina)
Ortostatska hipotenzija	TCA, MAO, trazodon, nefazodon	Fludrokortizon uz dijetetske mere (povišenje unosa soli)
Povišenje holesterola	Mirtazapin	Dijeta, statini
Antiholinergički neželjeni efekti		
Opstipacija	TCA	Laksativi, uzimanje dovoljne količine tečnosti
Delirijum	TCA	URGENTNI TRETMAN: isključivanje drugih uzroka, ukidanje terapije AD
Suvoća sluznica	TCA, SNRI, bupropion	Korišćenje žvakaćih guma bez šećera ili bombona bez šećera, veštačke suze
Retencija urina	TCA	Uključiti betanehol
Smetnje vida	TCA	Uključiti pilokarpin kapi za oči
Neurološki neželjeni efekti		
Glavobolje	SSRI, SNRI, bupropion	Isključivanje drugih uzroka, nesteroidni antireumatici
Mioklonus	TCA, MAO	Uključiti klonazepam
Epi napad	Bupropion, TCA	Isključiti druge uzroke, promena terapije i/ili uključivanje antiepileptika
Seksualni neželjeni efekti		
Eretilne disfunkcije	TCA, SSRI, SNRI	Dodavanje sildenafil, tadalafil, buspiron ili bupropion
Anorgazmija	TCA, SSRI, Venlafaksin, Desvenlafaxin, MAO	Dodavanje sildenafil, tadalafil, buspiron ili bupropion
Prijapizam	Trazodon	URGENTNI UROLOŠKI TRETMAN
Drugi neželjeni efekti		
Aktivacija	SSRI, SNRI, bupropion	Primeniti AD ujutro
Akatizija	SSRI, SNRI	Uključiti BZD i/ili propranolol
Bruksizam	SSRI	Stomatološka konzultacija
Dijaforeza	TCA, SSRI, SNRI	Uključiti α_1 -adrenergički antagonist (npr. terazosin), centralni α_2 agonist (npr. klonidin) ili antiholinergik (npr. benztropin)
Sklonost padovima	TCA, SSRI	Pratiti krvni pritisak, proceniti sedaciju, poremećaj vida ili razvoj konfuznosti, manipulacije sredinom u cilju smanjenja rizika
Krvavljenje iz GIT-a	SSRI	Proceniti interakciju s konkomitantnim medikamentima i efekte na koagulaciju

Hepatotoksičnost	Nefazodon	Pratiti funkciju jetre, promena terapije, konsultacija hepatologa
Insomnija	SSRI, SNRI, bupropion	Edukacija o higijeni spavanja, primena AD ujutro, uključiti hipnotik i/ili BZD i/ili melatonin
Mučnina, povraćanje	SSRI, SNRI, bupropion	Primena nakon obroka i/ili u podeljenim dozama
Osteopenija	SSRI	Denzitometrija, konsultacija s reumatologom, fizička aktivacija, primena kalcijuma, vitamina D, bifosfonata
Sedacija	TCA, trazodon, nefazodon, mirtazapin	Primena AD pred spavanje, uključiti modafinil* i/ili metilfenidat
Serotoninski sindrom	MAOI	URGENTNI TRETMAN U JEDINICI INTENZIVNE NEGE, isključenje AD
Dobijanje u težini	SSRI, mirtazapin, TCA, MAOI	Dijeta, fizička aktivnost, promena antidepresiva (npr. bupropion)

Izvor: Paunovic i sar., 2004 (dopunjeno).

5.5. IZOSTANAK POVOLJNOG ODGOVORA NA TERAPIJU

Prema Anantu (Ananth, 1998) teraporezistencija se definiše kao „izostanak odgovora na sekvencijalnu primenu dva antidepresiva iz različitih grupa koji su primenjeni u adekvatnoj dozi i adekvatnom vremenskom periodu“. Ova definicija implicira postojanje precizne dijagnoze, primene adekvatne doze antidepresiva, adekvatno trajanje primene antidepresiva, kao i dobru komplijansu pacijenta. Izostanak povoljnog odgovora na terapiju je veoma značajan problem u lečenju depresivnih pacijenata. Procenjuje se da između 25 i 30% depresivnih pacijenata nakon primene prvog AD ne postigne zadovoljavajući oporavak. Pored toga, oko 10–20% bolesnika ne toleriše inicijalnu AD terapiju (Thase i Rush, 1997). Drugim rečima, kod svega 20–40% pacijenata s depresijom se, nakon primene prvog AD tretmana, može očekivati remisija u smislu odsustva depresivnih simptoma. I kada se postigne remisija na nivou simptoma, potreban je nastavak lečenja da bi došlo do oporavka na planu socijalnog i profesionalnog funkcionisanja (Sackeim, 2001). Kod izostanka povoljnog odgovora na primenu AD razmatra se niz faktora povezanih sa teraporezistencijom. To su: faktori povezani s terapijom, ispravno identifikovanje oblika depresije, izbor leka, i komorbiditet.

Faktori povezani s terapijom: doze AD, trajanje terapije i komplijansa. Adekvatne doze AD navedene su u Tabeli 3. Optimalno trajanje lečenja varira u okviru pojedinih populacija pacijenata, a generalni stav je da lečenje treba da traje najmanje četiri nedelje.

Ispravno identifikovanje tipa depresije i izbora leka

Poznato je da pojedini oblici depresija bolje nego drugi reaguju na primenu psihofarmaka različitih klasa. Već je ranije napomenuto da, na primer, atipične depresije reaguju bolje na primenu RIMA i SSRI nego na TCA, kao i da psihotične depresije ne reaguju povoljno na monoterapiju AD, a da se zadovoljavajuće stope oporavka postižu primenom kombinacije AD i antipsihotika ili primenom EKT.

Komorbiditet

Izostanak povoljnog odgovora na terapiju može biti povezan s prisustvom raznih poremećaja (neafektivni psihijatrijski poremećaji, poremećaji ličnosti, telesne bolesti), što je detaljno razmotreno kasnije u tekstu.

Postupci kod izostanka povoljnog terapijskog odgovora

Racionalan postupak kod izostanka povoljnog odgovora na anidepresive prikazan je u tabeli 12.

Tabela 12. Postupci kod izostanka povoljnog terapijskog odgovora

1. Skrining pacijenata upotrebom skala samoprocene; ponavljanje nedeljnih/mesečnih monitoringa.
2. Rana identifikacija i odgovor na kliničke znake upozorenja teraporezistentnosti depresije (TRD): prethodni izostanak odgovora na antidepresivnu monoterapiju primenjenu u adekvatnoj dozi i dužini trajanja; višestruke prethodne epizode depresije u anamnezi; porodična istorija poremećaja raspoloženja; prethodna zloupotreba alkohola ili psihoaktivnih supstanci; rapidne promene raspoloženja; značajna anksioznost; suicidalna ideacija, postupci ili planovi; jasno i otvoreno odbijanje da započne terapiju ili nastavi već započet tretman.
3. Sprovesti detaljnu medicinsku i laboratorijsku evaluaciju.
4. Pre započinjanja tretmana edukovati pacijenta i preporučiti definisane metode samopomoći.
5. Kombinovati psihoterapiju zasnovanu na dokazima s psihofarmacima i obezbediti da pacijent uzima adekvatnu dozu lekova tokom potrebnog vremenskog perioda.
6. Napraviti inicijalnu selekciju psihofarmaka: - Započeti terapiju antidepresivom koji je već pokazao efikasnost, ako je recidiv primarno posledica prekida terapije. - Ako su prethodni, neuspeli pokušaji lečenja bili s antidepresivima iz klase SSRI, razmisliti o SNRI, TCA i MAOI kao „prvoj liniji terapije“ za TRD. - Kombinovati izabran(e) antidepresiv(e) s atipičnim antipsihoticima (kvetiapin ili aripiprazol). - Kombinovati dva antidepresiva iz različitih klasa, koje ranije nisu bile korišćene.
7. Kod TRD, sprovesti rutinsku augmentaciju: - Litijum, tireoidni hormoni (T3, T4) ili oba. - Omega-3, vitamin D, metilfolat.
8. Započeti s programom fizičkih aktivnosti i prilagođene ishrane radi povećanja nivoa neurotrofina u mozgu i sprečavanja pojave metaboličkog sindroma.
9. Savetovati pacijentima da izbegavaju medikamente biljnog porekla i tramadol; da se pre započinjanja korišćenja bilo kojih novih medikamenata (npr. antihistaminici) dobro i detaljno informišu; da izbegavaju sugestije s interneta bez prethodne konsultacije s lekarom.
10. Sprečiti stigmatizaciju pacijenata i naglasiti značaj samopomoći radi povećanja komplijanse.
11. Uputiti pacijenta na konsultaciju ako ne dođe do uspostavljanja remisije nakon dva dodatna terapijska pokušaja.
12. Inicirati farmakogenetičko testiranje kod pacijenata kod kojih ponovljeno ne dolazi do terapijskog odgovora na adekvatno visoke doze medikamenata; kod pacijenata koji ne mogu da tolerišu i vrlo umerene doze lekova, s idejom personalizovanja responsivnosti na različite terapijske opcije.
13. Uputiti pacijenta na konsultaciju i/ili neuromodulaciju ako nema terapijskog odgovora nakon primene više dodatnih terapija: - elektrokonvulzivna terapija - repetativna transkranijalna magnetska stimulacija - stimulacija nervus vagusa.
14. Razmotriti istraživačke strategije, ako i dalje nema poboljšanja: - duboka moždana stimulacija - infuzija ketamina ili neke druge strategije glutamatske modulacije - antiglukokortikoidna terapija.
Uspostaviti neograničenu terapiju održavanja s tretmanom koji je doveo do uspostavljanja remisije.

Izvor: Greden FG, Riba BM, McInnis GM, 2011.

5.6. ZAMENE ANTIDEPRESIVA I POJAČAVANJA DEJSTVA ANTIDEPRESIVA

Izbor strategije

Zamena AD drugim AD (najčešće drugačijeg mehanizma delovanja) efikasna je strategija u lečenju i dovodi do povoljnog odgovora kod oko polovine pacijenata koji se nisu oporavili nakon primene prvog AD (Thase i Rush, 1997). Ukoliko oporavak ponovo izostane, verovatnoća da će sledeći AD biti efikasan iznosi oko 50% (Pasternak i Zimmerman, 2001). Za sada nema podataka koji direktno porede strategije zamene AD i augmentacije. Odluka se donosi na osnovu podataka kao što su: težina poremećaja, prisustvo/odsustvo neželjenih efekata, kao i odnos pacijenta prema terapiji. Ukoliko poremećaj značajno utiče na svakodnevno funkcionisanje pacijenta, primenjeni AD se podnosi dobro (bez neželjenih efekata), a opserviran je parcijalni ali ne i adekvatan odgovor na terapiju (na primer 20% redukcije skora na HDRS), pojačavanju dejstva AD treba dati prednost jer može dovesti do bržeg oporavka, a pacijent se ne izlaže riziku od relapsa (gubitka i minimalnog postignutog poboljšanja tokom isključivanja prvoprimenjenog leka). Ukoliko se, nasuprot navedenom, radi o poremećaju manjeg intenziteta, primenjena terapija daje neželjene efekte, nema nikakvog poboljšanja, a pacijent ima otpor prema uzimanju većeg broja psihofarmaka, racionalno je AD zameniti drugim i nastaviti monoterapiju (Marangell, 2001).

Vreme za zamenu ili pojačavanje antidepresiva

Poznato je da adekvatna AD terapija podrazumeva primenu adekvatnih doza AD tokom dovoljno dugog vremenskog perioda. Strategiju augmentacije ili zamenu leka ne treba primenjivati pre nego što se u terapiji postignu maksimalno tolerisane doze AD. Ipak, ne treba izgubiti iz vida da bi nakon početka AD terapije poboljšanje (redukcija bar 20% simptoma) trebalo da se registruje tokom prve 3–4 nedelje lečenja, u suprotnom, indikovane su sledeće intervencije: 1) **izbor prvog reda:** korekcija doza do maksimalnih koje pacijent toleriše; 2) **izbor drugog reda:** zamena AD lekom drugačijeg biohemijskog mehanizma dejstva ili pojačavanje dejstva AD litijumom ili T3; 3) **izbor trećeg reda:** zamena AD lekom sličnih neurohemijskih osobina; 4) pojačavanje efekata bupironom ili olanzapinom; 5) kombinacija AD; 6) EKT.

Tehnika zamene antidepresiva

U slučaju da pacijent ne pokazuje odgovor na terapiju AD, ili su neželjena dejstva ozbiljna, ili ih pacijent ne može tolerisati, donosi se odluka o promeni AD. Pre ove odluke neophodno je još jednom razmotriti prethodno lečenje i odgovoriti na tri ključna pitanja: 1) da li je bolesnik uopšte uzimao lek (pitanje komplijanse); 2) da li je adekvatno lečen (pitanje doze i dužine uzimanja AD) i 3) da li neželjeni efekti ometaju dalje lečenje (pitanje podnošenja terapije).

Promena AD usko je povezana sa farmakokinetским i farmakodinamskim odlikama leka. Kao pravilo predlaže se zamena AD starije generacije (npr. heterociklika) novim AD (npr. mirtazapin, bupropion, venlafaksin).

Ukoliko je odgovor na terapiju zadovoljavajući, ali pacijent teško podnosi neželjena dejstva leka tako da se dovodi u pitanje saradnja i spremnost za dalje lečenje, postoji nekoliko opcija. Prvo treba pokušati sa sniženjem doze (ukoliko je nova doza AD još uvek u dozvoljenom doznom opsegu). Druga mogućnost je pokušaj uvođenja specifične terapije neželjenog efekta. Poslednja opcija kojoj se ne sme olako pristupati je promena AD.

Psihijatri često prvo postepeno isključe prvi AD iz terapije, a zatim uvode sledeći. Pri zameni AD treba imati u vidu da, u velikom broju slučajeva, period tokom kojeg je pacijent bez terapije (wash-out) nije neophodan, pogotovo ako ni jedan od AD nije MAOI, tako da je često moguće uvoditi sledeći AD tokom postepenog smanjivanja doze prethodnog.

5.7. KOMBINOVANO MEDIKAMENTOSNO LEČENJE I MOGUĆNOSTI POTENCIRANJA EFEKATA ANTIDEPRESIVA

Značajan procenat depresivnih pacijenata ne reaguje na lečenje AD (15–20%). S druge strane, kompletnu remisiju i pored inicijalnog odgovora na primenjenu terapiju ne dostiže čak i do 50% pacijenata. Postoje dve osnovne grupe ovih bolesnika: apatični i anksiozni koji ne reaguju na terapiju antidepresivima („neresponderi“). Odlike ove dve grupe pacijenata prikazane su u Tabeli 13. Treba naglasiti da se stanje kod oba tipa bolesnika na primenu AD poboljšava, ali da ne dostiže nivo potpunog oporavka, tj. stanje bez tegoba. Danas se smatra da je kod ovih pacijenata indikovana u prvom redu kombinacija AD.

Tabela 13. Apatični i anksiozni pacijenti koji ne reaguju na terapiju AD

Apatični neresponderi
1. redukcija depresivnosti
2. kontinuirana anhedonija, odsustvo motivacije, smanjenje libida, gubitak interesovanja
3. kognitivna usporenost i smanjenje koncentracije
Anksiozni neresponderi
1. redukcija depresivnosti
2. kontinuirana generalizovana anksioznost
3. zabrinutost, nesanica, somatski simptomi

Kombinacija antidepresiva

Najpoznatija kombinacija iz serotoninske grupe predstavljena je kombinacijom SSRI i trazodona, koja se zasniva na sinergističkom efektu inhibicije ponovnog preuzimanja serotonina i antagonizacije 5-HT₂ receptora. Pored toga, trazodon popravlja insomniju i agitaciju povezanu s upotrebom SSRI, tako da su oba pravila loše „matematike“ zadovoljena. Postoje brojne varijacije ove kombinacije, npr. SSRI + nefazodon, SSRI + mirtazapin, ili ona koja se danas najviše primenjuje – SSRI + male doze klopazinu sličnih antipsihotika druge generacije (olanzapin, kvetiapin). U ovu grupu spada i kombinacija niske doze venlafaksina + nefazodon ili trazodon.

U drugu grupu spadaju kombinacije: reboksetin + bupropion, reboksetin ili bupropion + stimulanti (koji kod nas nisu registrovani), reboksetin ili bupropion + dopaminski agonist.

Konačno, najveći broj kombinacija spada u treću grupu i ona predstavlja praktičnu primenu dualne hipoteze depresije. Po ovoj hipotezi procenti remisije veći su pri lečenju AD ili kombinacijom AD koji utiče na serotoninski i noradrenalinški sistem, nego kod AD koji utiču bilo na serotoninski bilo na noradrenalinški neurotransmiterski sistem posebno. U poslednje vreme brojne studije su potvrdile ovu hipotezu. Tako se odavno koristi kombinacija prevashodno serotoninskog heterociklika – klomipramina s prevashodno noradrenalinskim – maprotilinom. Danas je ova kombinacija predstavljena kombinacijom SSRI + reboksetin. Druge kombinacije iz ove grupe su visoke doze venlafaksina + trazodon/nefazodon, visoke doze venlafaksina + mirtazapin ili kombinacija SSRI + bupropion, odnosno bupropion + nefazodon/trazodon ili mirtazapin + bupropion.

Litijum

U slučaju da strategija kombinovanja AD ne dovede do željenog terapijskog odgovora treba pokušati potenciranje efekta AD. Najpoznatije i najviše ispitivane strategije potencijacije uključuju primenu litijuma (ili drugog stabilizatora raspoloženja, npr. valproata ili lamotrigina) i tiroidnih hormona. Po svemu

sudeći izgleda da je brzina odgovora na potencijaciju litijuma povezana s dužinom prethodnog lečenja AD. Brzina odgovora usporava se s dužinom prethodnog lečenja (de Montigny, 1994). Kao optimalne smatraju se vrednosti litijuma u plazmi opsega 0.6–0.8 mmol/L.

Tireoidni hormoni

Pojačavanje efekata AD tireoidnim hormonima po efikasnosti blisko je primeni litijumovih soli (55–60%), a potvrđeno je otvorenim i placebo kontrolisanim studijama (Sopov i sar., 1998), kao i meta-analizama (Aronson i sar., 1996). Pri primeni tireoidnih hormona treba imati u vidu da je T3, izgleda, efikasniji od T4, pri čemu je potencijacija efikasnija kod žena nego kod muškaraca. (Gorman i Hatterer, 1994). Preporučuje se trijodotironin (T3) u dozi od 25–35.5 µg/day. Skorašnja STAR-D studija pokazala je sličnu efikasnost augmentacije T3 i litijumom, sa manjom stopom neželjenih efekata i statistički neznajnom većom efikasnošću augmentacije T3 (Nierenberg i sar., 2006).

Hipnotici i anksiolitici

U slučaju insomnije koja se pogoršava na primenu SSRI, kao dodatna terapija preporučuje se primena hipnotika – zolpidema (5–10 mg) i midazolama (7.5–15 mg). U slučaju postojanja perzistentne anksioznosti koja se ne može kupirati primenom sedativnog AD logično se kao rešenje nameće primena benzodiazepina. Treba naglasiti, međutim, da primena i hipnotika i benzodiazepina treba da bude kratkotrajna i vremenski ograničena.

Buspiron

Buspiron, parcijalni agonist 5HT_{1A} postsinaptičkih receptora primenjuje se od početka 90-tih kao supstanca koja potencira efekte AD, u prvom redu SSRI (Jacobsen, 1991). Prednosti augmentacije efekata AD buspironom bile bi u tome da se dobro toleriše, dakle da se tokom ovog postupka ne javljaju sedacija, poremećaji psihomotorike, niti seksualna disfunkcija. Naprotiv, kod dela pacijenata kod kojih se seksualna disfunkcija javlja kao neželjeni efekat primene SSRI, buspiron može dovesti do oporavka.

Antikonvulzivi

Pojačavanje AD efekata antikonvulzivima moglo bi se odvijati putem dva nezavisna mehanizma: na nivou amigdaloidnog kompleksa i temporalnog režnja i na nivou transmitterskih sistema (NA, DA, 5HT). Tokom primene antikonvulziva simultano s AD treba voditi računa o tome da pri kombinovanju TCA i karbamazepina može doći do pada koncentracija TCA u plazmi, a tokom primene valproata i TCA do skoka nivoa TCA. SSRI mogu dovesti do porasta koncentracija karbamazepina, a u manjem stepenu i valproata.

5.8. TRAJANJE ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

Trajanje AD terapije razmatra se u okviru trajanja pojedinih faza lečenja: akutne, produžne i profilaktičke.

Kako je depresija hronični i rekurentni poremećaj, sve više pažnje poklanja se njenom dugotrajnom lečenju (Zajecka, 2000). Ispitivanja su pokazala da se rizik od javljanja nove depresivne epizode povećava s javljanjem svake sledeće (rizik od javljanja nove epizode nakon prve je oko 50%, nakon druge 70%, a nakon treće 90% (Frank i sar., 1990). Svaka sledeća epizoda poremećaja može da se javi ranije (nakon kraćeg slobodnog intervala), da bude teža, da traje duže i da slabije reaguje na AD terapiju (Rush i Thase, 1997).

Akutna faza lečenja usmerena je na postizanje remisije. Iz podataka o periodu latence u postizanju AD efekata, kao i preporuka o racionalnoj primeni AD jasno je da ova faza najčešće traje između 8 i 12 nedelja. Produžna terapija ima za cilj da spreči relaps, odnosno, ponovno javljanje depresivnih simptoma u okviru iste epizode poremećaja. Placebom kontrolisana ispitivanja su, naime, pokazala da su stope relapsa kod pacijenata koji tokom 6 meseci od postizanja remisije primaju aktivnu supstancu značajno niže od onih iz kontrolne grupe. Produžna terapija je, dakle, neophodna svim depresivnim pacijentima. Profilaktična terapija treba da spreči recidive poremećaja. Indikovana je kod pacijenata kod kojih je rizik od javljanja novih epizoda depresije posebno visok i traje dve godine ili duže od toga.

Potreba za profilaktičkom terapijom razmatra se u sledećim okolnostima: 1) ukoliko je pacijent imao tri ili više epizoda depresije tokom života; 2) ukoliko je imao dve epizode depresije u periodu od tri godine; 3) poremećaj je počeo pre 20. godine; 4) poremećaji raspoloženja postoje kod rođaka prvog stepena; 5) recidiv se pojavio u roku od godinu dana po isključenju terapije prethodne epizode; 6) hroničan tok depresije (Osser, 2004).

Drugi autori (Kennedy, 2001) ukazuju na potrebu profilaktičke terapije, pored navedenog, ukoliko su prethodne dve epizode bile izrazito teške ili psihotične, s ozbiljnim pokušajima suicida, ukoliko oporavak između epizoda nije zadovoljavajući (rezidualni simptomi izraženi), ukoliko se radi o pacijentima starije životne dobi, kao i ako postoje okolnosti (neafektivni psihijatrijski ili telesni poremećaji, psihosocijalni stresori) koji mogu doprineti pojavi recidiva.

6. PSIHOTERAPIJA U LEČENJU DEPRESIJE

Akumulisano kliničko iskustvo ukazuje na to da veliki broj psihoterapijskih opcija može biti od velike pomoći u terapiji depresije. Kombinovanje psihoterapije sa farmakoterapijom je adekvatan izbor u terapiji depresije, sa stanovištem da kombinovani tretman kao inicijalni pristup dovodi do povoljnijeg ishoda. Monoterapija psihoterapijom podržana je u najvećoj meri u onim oblicima terapije za koje je dokazana efikasnost u okviru randomizovanih kliničkih studija.

Psihoterapija je naročito korisna u slučajevima kad psihosocijalni stresori i psihološki faktori značajno utiču na razvoj depresivnih simptoma. Najviše dokaza efikasnosti psihoterapijske monoterapije odnosi se na blage i umerene depresije i ona može biti ponuđena svim vanbolničkim pacijentima. Mogu je primenjivati edukovani lekari opšte medicine, psihijatri, psiholozi, psihoterapeuti i lekari s dodatnom psihoterapijskom obukom.

Na osnovu činjenica zasnovanih na dokazima, najefikasnijim psihoterapijskim tehnikama u lečenju depresije pokazale su se kognitivno-bihevioralna terapija (KBT), interpersonalna terapija (IPT) i bihevioralna aktivacija (BA). U drugoj liniji primene preporučuju se terapija usmerena na rešavanje problema, vremenski ograničena psihodinamska psihoterapija, kao i grupna, bračna i porodična terapija koje se primenjuju u posebnim indikacijama. Dok za navedene terapije prve linije postoji ubedljiv broj dokaza nivoa „A“, za navedene terapije druge linije nedostaju istraživačke studije visokog metodološkog profila.

Za subdepresivna stanja i blage depresije preporučuju se psihosocijalne intervencije niskog intenziteta, uključujući savetovanje i vođenu samopomoć zasnovanu na principima KBT. Za umerene depresije preporučuju se navedene psihoterapije prve i druge linije, pri čemu se pokazalo da kao monoterapija nisu inferiorne u odnosu na farmakoterapiju, a dokazano je da psihoterapija ima veću efikasnost od farmakoterapije u domenu održavanja remisije nakon prestanka tretmana (posebno se odnosi na KBT i IPT).

Kod teških depresija, međutim, prednost je na strani farmakoterapije, pri čemu postoje suprotstavljena mišljenja i dokazi o prednosti kombinovane terapije u odnosu na monoterapiju lekovima. Kombinovani tretman preporučuje se kod pacijenata s velikom depresijom, praćenom teškim, hroničnim i komplikovanim simptomima. Kombinovani tretman nudi prednosti svakog od modaliteta: farmakoterapijom se može ranije postići ublažavanje simptoma, a psihoterapija može obezbediti duže trajanje remisije, što može biti od naročite koristi kod teraporezistentnih depresija. Ne postoji dovoljno podataka koji bi mogli pomoći u izboru specifične farmakoterapije u odnosu na posebnu vrstu psihoterapije, ali najbolje su dokumentovane kombinacije KBT i IPT s nekim od AD.

Za većinu psihoterapijskih modaliteta preporučuje se 16–20 seansi u trajanju 3–4 meseca, s nastavkom psihoterapije i u produžnoj, i u fazi kontinuirane, sa smanjenom frekvencijom seansi. Ukoliko ne dođe do očekivanog poboljšanja nakon 4–8 nedelja, bez obzira na vrstu primenjene psihoterapije, psihijatar mora razmotriti promenu u intenzitetu i vrsti psihoterapije i/ili uvođenju medikamentozne terapije.

Tabela 14. Preporuke za psihoterapijsko lečenje depresija

Indikaciono područje	Stepen preporuke I		Stepen preporuke IIa		Stepen preporuke IIb	
	Psihoterapijska metoda	Nivo dokaza	Psihoterap. metoda	Nivo dokaza	Psihoterap. metoda	Nivo dokaza
Akutna depresivna epizoda blage ili umerene jačine	KBT	A	PST	A	BT	
	IPT	A	PP	B	PT	
	BA	A			GT	
Faza produžene terapije i faza održavanja	KBT	A	PST	A	BT	
	IPT	A	PP	B	PT	
	BA	A			GT	
Terapija hroničnih depresivnih poremećaja	KBT	A	MBCT	B	BT	
	IPT	A	PP	A	PT	
	BA	A			GT	
Terapija rezistentne depresije			KBT	B		
			IPT	B		
			BA	B		

Legenda: KBT – kognitivno-bihevioralna terapija; IPT – interpersonalna terapija; BA – bihevioralna aktivacija; PST – problem solving terapija (terapija rešavanja problema); PP – psihodinamska psihoterapija; MBCT – kognitivna terapija zasnovana na sabranosti – svesnosti (Mindfulness Based Cognitive Therapy); GT – grupna terapija; BT – bračna terapija; PT – porodična terapija.

Indikacije

Perzistirajući subdepresivni simptomi

Preporučuju se psihosocijalne intervencije niskog intenziteta – vođena samopomoć zasnovana na principima KBT (snabdevanje pisanim materijalom ili alternativnim medijima) uz pomoć obučenog stručnjaka koji facilitira programe samopomoći i nadgleda napredak i ishod. Može biti u individualnom ili grupnom formatu, a u novije vreme primenjuje se i kao kompjuterizovana kognitivno-bihevioralna terapija (KKBT) ponuđena kao kompjuterski ili web program.

Akutna terapija blagih i umerenih depresija

Najbolji dokazi za efikasnost su kod primene KBT, IPT i BA (Frank i sar., 2007). U drugoj liniji primene su PP i PST (Leichsenring i sar., 2008). Mogu se koristiti individualni i grupni formati. Brač-

na, porodična i grupna terapija mogu biti od pomoći u slučaju izraženih bračnih i porodičnih problema (Barbato i D'Avanzo, 2006).

Akutna terapija teških depresivnih epizoda

Monoterapija nekom od psihoterapijskih metoda nije pokazala ubedljivu uspešnost u lečenju i nema preporuku za ovu indikaciju. Najbolji dokazi uspešnosti terapije su za kombinovani tretman psihoterapije (KBT, IPT i u manjoj meri BA) i farmakoterapije.

Faza produžene terapije (prevencije relapsa) i faza održavanja (profilaktička terapija)

Preporučuje se nastavak psihoterapije i nakon postizanja remisije s proređenom frekvencijom seansi. Dokazano je da psihoterapija ima veću efikasnost od farmakoterapije u domenu održavanja remisije nakon prestanka tretmana, a posebno se to odnosi na KBT, BA i IPT (Dobson i sar., 2008) i u manjoj meri na PST i PP (Leichsenring i sar., 2008). Isti tretman koji je primenjen u akutnoj i fazi produžne terapije treba primeniti i u fazi održavanja.

Terapija hroničnih depresivnih poremećaja

Najbolji dokazi uspešnosti su za kombinovani psihoterapijski i farmakoterapijski tretman. Pored toga i istraživanja monoterapije nekom od psihoterapija pokazala se efikasnom u prevenciji relapsa kod hroničnih depresija.

Psihoterapija teraporezistentne depresije (TRD)

Randomizovana, klinička istraživanja („Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – STAR*D“ i „Texas Medication Algorithm Project“), u kojima su primenjeni antidepressivni algoritmi, ukazala su na značajnu ulogu psihoterapije kao efikasnog prelaza sa medikamentozne terapije ili kao dodatne terapije medikamentima (Thase i sar., 2007). Neka istraživanja pokazuju prednosti u primeni BA kao dodatne terapije kod depresije udružene sa psihosocijalnim stresorima (Coffman i sar., 2007).

Efikasnost

Najviše dokaza u prilog efikasnosti u tretmanu major depresivnih poremećaja postoji za KBT, IPT i BA. Pokazana je uspešnost PST kod gerijatrijskih pacijenata s depresijom (Gellis i sar., 2007). Psihodinamska psihoterapija je široko korišćena u tretmanu depresije, pa ipak njena efikasnost nije dovoljno proverena u kontrolisanim istraživanjima. Porodična terapija je efikasna u tretmanu depresivnih simptoma i u redukovanju rizika od relapsa. Meta-analiza 48 studija pokazala je efikasnost grupne terapije u tretmanu depresija kod osoba s različitim tipom depresivnih poremećaja.

7. TERAPIJA DEPRESIJE TEHNIKAMA MOŽDANE STIMULACIJE

Moždana stimulacija (neurostimulacija) je primena električne struje ili magnetnog polja sa ciljem selektivnog ili generalizovanog delovanja na moždane strukture. U literaturi se pominje i izraz *neuro-modulacija uz pomoć tehničkih sredstava (stimulatora)*.

Pre 10 godina elektrokonvulzivna terapija (EKT) bila je jedini značajan nefarmakološki, somatski tretman psihijatrijskih poremećaja. U poslednjih nekoliko godina pojavile su se nove tehnike moždane stimulacije, tako da danas postoji brzo rastuća literatura o njihovoj primeni u kliničkoj psihijatriji. To se, pre svega, odnosi na repetitivnu transkranijalnu magnetnu stimulaciju (rTMS), a u manjoj meri na stimulaciju vagusnog nerva (VNS), magnetno-konvulzivnu terapiju (magnetic seizure therapy – MST) i stimulaciju dubokih moždanih struktura (deep brain stimulation – DBS). U ranom razvoju istraživanja su ekstraduralna kortikalna stimulacija (extradural prefrontal cortical electrical stimulation – ePCS) i transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (transcranial direct current stimulation – tDCS), koje se, za sada, ne preporučuju u kliničkoj praksi. Pregled metoda, s kratkim opisom, dat je u Tabeli 15.

Tabela 15. Pregled metoda moždane stimulacije

Metode	Kratak opis metoda
Nekonvulzivna stimulacija bez implanta	Neinvazivne metode koje se mogu primeniti u vanbolničkim uslovima, bez anestezije.
Repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija (rTMS)	Koristi se elektromagnetna indukcija za proizvodnju slabe električne struje koja nastaje brзом promenom magnetnog polja. Primenjuje se preko posebno dizajniranog kalema koji se postavlja na glavu.
Transkranijalna stimulacija jednosmernom strujom (transcranial direct current stimulation – tDCS)	Primena jednosmerne struje preko elektroda koje se stavljaju na pogravinu, radi modifikovanja ekscitabilnosti moždanih neurona.
Konvulzivna stimulacija bez implanta	Metode stimulacije mozga kojom se izazivaju konvulzije i koje zahtevaju opštu anesteziju.
Elektrokonvulzivna terapija (EKT)	Primena električne struje preko dve elektrode koje se stavljaju na pogravinu, sa ciljem izazivanja kratkotrajnog strujnog udara kojim se dobija generalizovana konvulzija.
Magnetno-konvulzivna terapija (magnetic seizure therapy – MST)	Jaka magnetna stimulacija koja izaziva konvulziju. Smatra se metodom koja je između rTMS i EKT: proizvodi više fokalnih konvulzija s manje neželjenih posledica u memorijskim funkcijama.
Stimulacija pomoću implanta	Koriste se hirurške metode radi implantacije elektroda koje sprovode električnu struju do mozga.
Stimulacija vagusnog nerva (VNS)	Implantirani pejsmejker šalje intermitentnu stimulaciju moždanim strukturama preko elektrode koja je spojena s levim vagusnim nervom u vratu.
Stimulacija dubokih moždanih struktura (deep brain stimulation – DBS)	Elektrode su implantirane u mozak, usmerene prema dubokim moždanim strukturama i povezane su s programiranim stimulatorom koji je postavljen ispod pogravine i koji šalje kontinuiranu stimulaciju, slično srčanom pejsmejeru.
Ekstraduralna kortikalna stimulacija (extradural prefrontal cortical electrical stimulation – ePCS)	Elektrode su hirurški implantirane na površinu tvrde ovojnice kore velikog mozga i povezane su s pejsmejkerom ispod pogravine koji isporučuje intermitentnu stimulaciju.

7.1. ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA

Elektrokonvulzivna terapija je psihijatrijski tretman tokom kojeg se kod anesteziranog pacijenta dobija terapijski efekat izazivanjem konvulzije nakon primene električne struje. EKT može biti primenjena unilateralno ili bilateralno (bifrontalni ili bitemporalni smeštaj elektroda). Unilateralna primena ima manje kognitivnih neželjenih posledica, ali je i manje efikasna od bipolarne. Doza stimulusa može varirati, sa ciljem da se dostigne odgovarajuća generalizovana konvulzija koja treba da ima minimalno trajanje motornog odgovora 20 sekundi, odnosno EEG trajanje 30 sekundi. Ukoliko ne dođe do odgovarajuće konvulzije, postupak se može ponoviti s većom dozom stimulusa. Parametri stimulusa podrazumevaju: jačinu struje 500–800 mA, frekvenciju 20–120 Hz, trajanje 0,5–8 ili više sekundi.

Indikacije

EKT može biti korisna kao tretman prve linije izbora kod teških depresivnih epizoda s psihotičnim simptomima, katatonijom, suicidalnim rizikom, kod kompromitovane ishrane zbog odbijanja tečnosti i hrane i kod teške teraporezistentne depresije (Kennedy i sar., 2009).

Primenu EKT treba razmotriti kod depresije u toku trudnoće ako su simptomi depresije teški i imaju psihotične, suicidalne ili katatone simptome, a ne dolazi do poboljšanja nakon primene medikamenata (Saatcioglu i Tomruk, 2011). Po nekim mišljenjima, EKT može biti prva linija izbora tretmana kod pacijenata koji su ranije imali poboljšanje na tu terapiju ili kod pacijenata koji žele tu terapiju kao prvi izbor (APA, 2001).

Efikasnost

EKT ima najveći postotak poboljšanja i remisije od svih vidova AD tretmana i kreće se od 70–90%. Međutim, u prvih šest meseci dolazi do relapsa čak kod 85% pacijenata s teškom depresijom (Tew i sar., 2007). Ukoliko se tretman s EKT prerano prekine, prognoza je lošija i ranije dolazi do relapsa.

Neželjene posledice

EKT je bezbedan tretman i ne postoje apsolutne kontraindikacije za njegovu primenu (APA, 2001). Rizik od morbiditeta ili mortaliteta ne prevazilazi rizik povezan sa samom primenom anestezije (Nuttall i sar., 2007). Mortalitet je 0.2 na 100.000 tretmana (Kramer, 1999). Ipak, EKT može imati kardiovaskularne neželjene posledice, posredovane promenama u autonomnom nervnom sistemu i posledičnim konvulzijama (APA, 2001).

Značajna posledica EKT mogu biti kognitivne disfunkcije, najčešće izražene kroz postaplikacijski period konfuznosti u trajanju 30–60 minuta, čemu doprinosi i anestezija.

Anterogradna amnezija obično prestaje nakon poslednje aplikacije EKT. Retrogradna amnezija može biti prisutna u manjem stepenu nakon završetka tretmana s EKT, ali isčezava tokom vremena i obično nestaje u toku prvih 6 meseci nakon primene EKT, mada neki pacijenti mogu imati nekompletna sećanja, naročito na period tretmana s EKT (Lisanby, 2007). Za mnoge pacijente kognitivne funkcije su poboljšane nakon primene EKT, naročito kod onih koji su imali depresivnu epizodu povezanu s deficitom memorije i egzekutivnog funkcionisanja.

Poseban oprez

Odluka o primeni EKT mora uključivati analizu indikacija, kontraindikacija i odnos koristi i rizika u primeni ovog tretmana. Pre primene EKT neophodna je pažljiva analiza psihijatrijske i medicinske istorije pacijenta, fizikalni pregled, rutinske laboratorijske analize krvi, elektrokardiogram i pregled interniste, elektroencefalogram i pregled neurologa, pregled očnog dna, pregled anesteziologa i dodatni

radiološki pregledi, ukoliko su indikovani (APA, 2001). Stanja koja su povezana s povećanim rizikom od komplikacija pri primeni EKT su: svež infarkt miokarda, povećan intrakranijalni pritisak, oštećenja hematoencefalne barijere zbog skorašnjeg cerebrovaskularnog insulta ili multiple skleroze, aneurizme, poremećaji koagulacije krvi. Neophodna je edukacija pacijenta (i, po potrebi, članova njegove porodice) o primeni EKT i dobijanje pisanog informisanog pristanka.

Konkomitantna terapija

Uporedna primena EKT i AD ne povećava mogućnost neželjenih posledica, a postoje dokazi da ova kombinacija može imati pojačavajući rezultat i minimizovati rizik od relapsa (Baghai i sar., 2006). Antipsihotični lekovi se ne prekidaju u toku davanja EKT. Postoji nesaglasnost oko upotrebe litijuma u toku EKT tretmana jer može pojačati postaplikacijsku konfuznost (Dolenc i Rasmussen, 2005). Antikonvulzive i benzodiazepine treba ukinuti ili smanjiti njihove doze zbog toga što mogu umanjiti konvulzivni efekat EKT.

Trajanje lečenja

Akutna faza tretmana s EKT podrazumeva primenu 2–3 puta nedeljno, s ukupno 6–12 tretmana, maksimalno do 20 tretmana (Hales i sar., 2008). Nakon akutnog tretmana preporučuje se nastavak bilo farmakoterapijskim tretmanom, bilo terapijom održavanja s EKT, naročito ako farmakoterapija i/ili psihoterapija nisu imali efekta u održavanju remisije (Kellner i sar., 2006). Faza produžene terapije traje do 6 meseci i preporučuje se postepeno produžavanje intervala između aplikacija: jednom nedeljno u prvih mesec dana, sledećeg meseca svakih 10 dana, a zatim svake dve nedelje.

Značajna većina dosadašnjih izveštaja o efikasnosti EKT ne zadovoljava kriterijume „A“ dokaza zasnovanih na činjenicama. Uz, možda, neopravdanu socijalnu stigmu koju nosi ovaj tretman, postoje ozbiljne primedbe (NICE, 2010) na korisnost njegove primene, bez obzira na dokazanu efikasnost, a s obzirom na ukupne posledice postignute remisije (visoka stopa relapsa, neželjene posledice, naročito u oblasti kognitivnog funkcionisanja, koje utiču na sveukupni kvalitet života te osobe) i visoku ekonomsku cenu u odnosu na ostale vidove terapije.

7.2. TRANSKRANIJALNA MAGNETNA STIMULACIJA

Transkranijalna magnetna stimulacija predstavlja neinvazivni metod kortikalne stimulacije, pri čemu se koristi elektromagnetna indukcija za proizvodnju slabe električne struje koja nastaje brzom promenom magnetnog polja. Ponavljana primena nizova magnetnih stimulusa – repetitivna TMS (rTMS) primenjuje se u cilju postizanja promena kortikalne ekscitabilnosti i do danas je opisana u tretmanu niza neuroloških (motorni deficit kao posledica moždanog udara, Parkinsonova bolest, distonija i dr.) i psihijatrijskih poremećaja (depresija, auditivne halucinacije i dr.) (Ilić, 2010).

Indikacije

Preporuka „Smernica za primenu moždane stimulacije u psihijatriji“, Svetske federacije društava za biološku psihijatriju (WFSBP) je da se rTMS može koristiti kod umerene teraporezistentne depresije u akutnoj fazi, bilo sama ili kao dodatak medikamentoznoj terapiji. (Schlaepfer i sar., 2010).

Repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija je atraktivna, kako zbog svoje neinvazivnosti, tako i zbog primenjivosti u ambulantnoj formi. Za sada ne postoje dovoljno dobri dokazi o opravdanosti ove metode u prvim linijama tretmana depresije. Preporučuje se kod blagih i umerenih depresija koje su teraporezistentne na farmakološki tretman. Za sada nisu prisutne dovoljno dobre informacije o ekonomskoj opravdanosti ove primene.

8. KOMPLEMENTARNE I ALTERNATIVNE TERAPIJE U LEČENJU DEPRESIJE

Poslednjih godina suočavamo se sa značajnim porastom upotrebe različitih komplementarnih i alternativnih (KAM) terapija u lečenju depresije. Veliki broj KAM terapija koje se preporučuju za lečenje depresije (SZO, 2005) dostupne su i stanovništvu u Srbiji. U Tabeli 16 navodimo samo terapije za čiju primenu, tj. efikasnost i sigurnost, postoji dovoljan broj dokaza i preporuka. Kantarion je naveden zato što ga koristi značajan broj pacijenata.

Tabela 16. Indikacije, nivo dokaza, stepen preporuke i neželjena dejstva KAM terapija

Terapija	Indikacije	Nivo dokaza	Stepen preporuke	Vrsta terapije	Neželjeni efekti, rizici
Strukturisana fizička aktivnost – vežbanje	Blagi i srednje teški oblici depresije	B	II	Dodatna	Potrebna zdravstvena/kardiovaskularna procena
Omega-3	Blagi i srednje teški oblici depresije	A	II	Dodatna i monoterapija	Oprez prilikom upotrebe zajedno s antikoagulantima
	Teraporezis-tentna depresija	C	II	Dodatna	
Folati	Blagi i srednje teški oblici depresije	B	III	Dodatna	Oprez u cilju izbegavanja maskiranja perniciozne anemije
	Teraporezis-tentna depresija	C	II		
SAMe	Blagi i srednje teški oblici depresije	A	II	Monoterapija	Mogućnost serotoninskog sindroma ukoliko se uzima zajedno s nekim antidepressivima
Kantarion ekstrakt	Ne preporučuje se u lečenju depresije				Interakcije s antidepressivima, antikoagulantima, hormonskim terapijama, imunosupresivima, antibiotcima, antiviroticima, fotosenzitivnost
Terapija svetlom	Blagi i srednje teški oblici depresija	B	II	Dodatna	Oprez kod osoba s očnim faktorima rizika (bolesti retine, diabetes mellitus), kod primene fotosenzitivnih lekova (fenotijazini, litijum, melatonin, kantarion) i kod starijih pacijenata
Joga	Blagi i srednje teški oblici depresija	B	II	Dodatna	Potrebna zdravstveno/kardiovaskularna procena

Izvori: Arehart-Treichel, 2010; Evans & Burghard, 2011; NICE clinical guideline 90, 2009; Ravindran i sar., 2009.

U Tabeli 17 navedene su preporučene doze KAM terapija.

Tabela 17. Preporučene doze KAM terapija

Terapija	Doze	Komentar
Strukturisana fizička aktivnost – vežbanje	45–60 minuta dnevno, 3 puta nedeljno, tokom 10–14 nedelja	Izvodi se u grupi, pod nadzorom stručnog lica
Omega-3	1–2 grama dnevno, oralno	
Folati	1 mg dnevno, oralno	
SAMe	800–1600 mg dnevno, oralno, podeljeno u više doza, uz jelo, tokom 2–8 nedelja	
Terapija svetlom	Izlaganje fluorescentnom svetlu od 10.000 Luxa, 30 minuta dnevno, u jutarnjim časovima, tokom 2–4 nedelje	Prirodna terapija svetlom podrazumeva svakodnevnu, jutarnju šetnju u trajanju od 60 minuta, tokom 2 ili više nedelja
Joga	45–60 minuta dnevno, 4 puta nedeljno, tokom 4–8 nedelja	Izvodi se u grupi, pod nadzorom stručnog lica

Izvori: APA, 2010; NICE Clinical Guidelines, 2009 ; Ravindran i sar., 2009; Young, 2007.

Modifikacija stilova života

Pacijentima s depresijom potrebno je pružiti informacije o poželjnim stilovima života (SIGN, 2010). Relevantni saveti u odnosu na zdrave stilove života pacijenata sa depresijom obuhvataju sledeće oblasti: 1) upotreba alkohola i droga; 2) dijeta i navike u ishrani; 3) održavanje socijalne mreže i značajnih aktivnosti; 4) kvalitet spavanja.

9. KOMORBIDITET DEPRESIJE I DRUGIH PSIHIJATRIJSKIH I SOMATSKIH POREMEĆAJA

Komorbiditet depresije i drugih psihijatrijskih i somatskih poremećaja veoma je čest. Komorbidni poremećaji koji se istovremeno javljaju s depresijom, značajno utiču na ispoljavanje, dijagnostikovanje, tok, reagovanje na terapiju i prognozu depresivnog poremećaja: simptomi su obično ozbiljniji, proces lečenja komplikovan, a neretko u ovoj populaciji prisutan je veliki broj teraporezistentnih pacijenata. Zanimljiv broj istraživanja specifično se bavio problematikom komorbiditeta, tako da najveći broj dokaza efikasnosti potiče iz otvorenih, nerandomizovanih studija i ekspertskih mišljenja, što je nedovoljno za objavljivanje preporuka za svako, pojedinačno, komorbidno oboljenje.

9.1. NEAFEKTIVNI PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI

Anksiozni poremećaji

Anksiozni poremećaji su psihijatrijski poremećaji koji se najčešće javljaju u komorbiditetu kod pacijenata s depresijom. Studija iz 2005. godine pokazala je da u populaciji pacijenata s depresivnim poremećajem njih 62% zadovoljava i kriterijume za generalizovani anksiozni poremećaj, 52% za socijalnu fobiju, 50% za posttraumatski stresni poremećaj, 48% za panični poremećaj, 43% za specifične fobije

i 42% za opsesivno-kompulzivni poremećaj (Kessler i sar., 2005). Kada govorimo o anksioznim simptomima (npr. agitacija, napadi panike), pokazano je da su oni prisutni i kod 95% depresivnih pacijenata (Hamilton, 1998).

Efikasnost AD medikamenata potvrđjena je i kod pacijenta s depresijom i s anksioznošću (Schatzberg, 2000), što je i očekivano uzimajući u obzir zajednički neurobiološki supstrat oba poremećaja. Klinička ekspertna mišljenja kao racionalan izbor preporučuju AD iz grupa SSRI, SNRI, SARI, NaSSa i RIMA, zasnovano na dokazanoj terapijskoj efikasnosti, podnošljivosti i povoljnom profilu neželjenih dejstava.

SSRI su pokazali efikasnost kod pacijenata s depresijom i paničnim napadima, sa socijalnom fobijom i posttraumatskim stresnim poremećajem (Schneier i sar., 2003). Pacijenti sa komorbidnim opsesivno-kompulzivnim poremećajem zahtevaju veće doze AD (npr. 200 mg sertralina ili 80 mg fluoksetina dnevno), pri čemu se prvi znaci poboljšanja mogu pojaviti i tek nakon 10–12 nedelja. Ako dođe do izostanka pozitivnog terapijskog odgovora na SSRI, jedina terapijska opcija je klomipramin u dozi od 250 mg dnevno (APA, 2007).

Demencije

Kod pacijenata s demencijom u velikom broju slučajeva postoji predispozicija za javljanje depresivnog poremećaja. Postoji verovatnoća da su AD delotvorni u lečenju simptoma depresije, ali oni ne poboljšavaju kogniciju, a uz to i podaci o primeni AD kod dementnih pacijenata su ograničeni.

Osobe s demencijom su posebno podložne neželjenim dejstvima lekova koji blokiraju muskarinske receptore, što može pogoršati pamćenje i pažnju (APA, 2007). Ovi pacijenti najbolje reaguju kada se primenjuju AD s najmanjim mogućim stepenom antiholinergičkog dejstva, npr. bupropion, fluoksetin, sertralin, trazodon, a od TCA, dezipramin ili nortriptilin (Thompson i sar., 2007). Elektrokonvulzivna terapija je, takođe, delotvorna kod depresivnog poremećaja koji se javlja kod pacijenata s demencijom.

Zloupotreba psihoaktivnih supstanci

Pretpostavlja se da čak 60% osoba koje upotrebljavaju psihoaktivne supstance ispoljava depresiju ili neki od anksioznih poremećaja. Upotreba/zloupotreba psihoaktivnih supstanci značajno otežava postavljanje dijagnoze depresije, povezana je s lošom komplijansom, hronifikacijom toka poremećaja i terapijorezistentnošću (Ens, 2001).

Jedna randomizovana klinička studija ukazala je na efikasnost fluokestina u redukciji depresivnih simptoma kod istovremene zloupotrebe alkohola, ali i u prevenciji alkoholnog relapsa (Cornelius, 1997). Novija istraživanja ukazuju na značaj tianeptina u terapiji depresivnog poremećaja kod hroničnog alkoholizma (Wagstaff, 2001) jer pored dokazane efikasnosti ima odličnu podnošljivost i povoljan farmakokinetički profil.

Poremećaji ličnosti

Kod pacijenata koji ispoljavaju i depresiju i poremećaj ličnosti, treba razmotriti tretman za svaki od navedenih poremećaja ponaosob. Inicijalno treba tretirati depresiju, a ukoliko poremećaj ličnosti nastavi da se ispoljava i pošto su simptomi depresije otklonjeni, od pomoći mogu biti psihoterapijski i dodatni farmakoterapijski pristupi. Pacijenti koji boluju od bilo kojeg poremećaja ličnosti daju manje zadovoljavajući odgovor na lečenje AD, imaju veću stopu recidiva, rezidualnih simptoma i veći rizik od pokušaja samoubistva nego pacijenti koji nemaju poremećaj ličnosti (Newton-Howes i sar., 2006).

Simptomi poremećaja ličnosti mogu biti tretirani pomoću AD iz grupe SSRI i/ili SNRI, pri čemu izvesnu prednost imaju SSRI zbog bezbednosti pri slučajnom ili zadesnom predoziranju. Impulsivnost i nedostatak kontrole mogu se tretirati malim dozama antipsihotika, litijumom ili nekim drugim lekom iz grupe stabilizatora raspoloženja (Gunderson, 2004).

Poremećaji ishrane

Poremećaji ishrane nisu retki kod pacijenata s depresijom (Javaras, 2008). Najčešći terapijski pristup je primena AD iz grupe SSRI. AD mogu biti manje efikasni kod pacijenata s niskim BMI, gde je prvi korak u lečenju normalizovanje telesne težine. Čvrsti dokazi podupiru delotvornost KBT u lečenju bulimije nervoze. Druge terapije (npr. IPT, grupna i porodična terapija) i medikamenti, poput SSRI su, takođe, pokazale efikasnost u tretmanu ovog poremećaja (APA, 2006).

9.2. SOMATSKE BOLESTI

Prevalenca depresije veća je kod pacijenata koji istovremeno imaju neku somatsku bolest, nego u opštoj populaciji. Prema podacima iz 2002. godine prevalenca depresije u hroničnim bolestima je sledeća: Parkinsonova bolest 51%, maligne bolesti 42%, dijabetes 27%, moždani udar 23%, infarkt miokarda 23%, arterijske koronarne bolesti 17%, kod HIV-a 12% (Jiang i sar., 2002).

Epizoda depresije, u bilo kom kontekstu, nikada nije „normalna“ reakcija na bolest i stoga zahteva lečenje. Napominjemo da je depresija čest „pratilac“ somatskih bolesti, tako što ih nagoveštava, javlja se istovremeno s njima, nastaje kao njihova posledica ili ih čak dodatno pogoršava.

Zbog uzajamnog odnosa između depresije i somatske bolesti, veoma je bitno prepoznati i lečiti simptome depresije kod telesno bolesnih pacijenata, i obrnuto. Psihijatar mora uz to obratiti pažnju i na moguće interakcije između AD i nepsihijatrijskih lekova koje pacijent uzima.

Mnogi lekovi koji se koriste u lečenju somatskih stanja mogu izazvati pojavu depresivnih simptoma: antihipertenzivi (rezerpin, propranolol, metil-dopa, guanetidin, klonidin), citostatici, kortikosteroidi, oralni kontraceptivi, sedativi-hipnotici. Ukidanje ili zamena ovakve terapije često dovodi do povlačenja jatrogene depresivne simptomatologije, međutim, kada to nije moguće, zbog prirode osnovnog poremećaja, potrebno je razmišljati o uvođenju AD.

Parkinsonova bolest

Ne postoji dokaz da je određeni AD posebno terapijski efikasan i bezbedan za pacijente s Parkinsonovom bolešću koju dodatno komplikuje depresija. SSRI treba izbegavati, pošto postoji rizik od pogoršanja osnovne bolesti. Nasuprot tome, bupropion ima pozitivno dejstvo na simptome Parkinsonove bolesti, ali može izazvati i psihotične simptome, zbog agonističkog dejstva u dopaminergičkom sistemu. Smatra se da su terapijski najpogodniji noradrenergički lekovi i SNRI.

Maligne bolesti

Depresija komplikuje opšte stanje obolelih od malignih bolesti. Prevalenca ovog komorbiditeta je kada je u pitanju karcinom pankreasa čak 50%, dok je kod karcinoma gastrointestinalnog trakta 11%, prema podacima iz 2006. godine.

Primena SSRI je prva linija tretmana, s tim da je potrebno pratiti moguće lek-lek interakcije, sa hemioterapijskim agensima i drugim medikamentima. TCA imaju analgetička svojstva, kao i pozitivan učinak na apetit i spavanje, pa se u nekim slučajevima mogu primeniti kao alternativa lekovima iz grupe SSRI.

Dijabetes

Nalazi o tome da li delotvorno lečenje depresije (lekovima, psihoterapijom, i/ili kombinacijom) poboljšava glikemijsku kontrolu nisu konzistentni, ali rezultati nekih studija ukazuju da sertralin u lečenju depresije poboljšava komplijansu dijetetskog režima pacijenata. Neka istraživanja sugerišu da primena

TCA može loše uticati na glikemijsku kontrolu, pa su SSRI pogodniji od TCA za primenu kod pacijenata s dijabetesom (Golden i sar., 2008).

Koronarna bolest

Depresija povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti. Nakon infarkta miokarda stopa smrtnosti veća je kod depresivnih pacijenata nego kod onih koji to nisu. Dokazano je da simptomi depresije povezani sa srčanom bolešću daju odgovor na primenu AD, posebno kod pacijenata koji u anamnezi imaju rekurentni depresivni poremećaj (Van der Kooy i sar., 2007).

Kod depresivnog pacijenta s istorijom kardioloških problema preporučljivo je konsultovati se s pacijentovim kardiologom (posebno kada se radi o pacijentima koji su nedavno doživeli infarkt miokarda) za sve vreme trajanja AD terapije.

Kao lekovi izbora u ovoj specifičnoj populaciji pacijenta nameću se SSRI, SNRI i bupropion, prevashodno zbog dokazane bezbednosti u odnosu na TCA i MAOI.

Hipertenzija

U velikom broju slučajeva depresija se javlja u komorbiditetu sa hipertenzijom. Ponekad primena AD može dovesti do hipertenzije (Van der Kooy i sar., 2007). Povećanja krvnog pritiska kod primene SNRI poput venlafaksina i duloksetina obično su blaga i dozno zavisna (Goldstein i sar., 2004). Alternativno, za pacijenta čiji su simptomi depresije dobro kontrolisani, možda je pogodnije uvesti dodatni antihipertenzivni lek, nego rizikovati depresivni relaps ili ponovno prilagođavanje doze (Ried i sar., 2006).

Antihipertenzivne supstance i AD medikacija mogu ući u interakcije kojima se ili pojačava ili neutralizuje dejstvo antihipertenzivne terapije. Dejstvo antihipertenzivnih lekova koji blokiraju alfa receptore (npr. prazosina) može biti pojačano s AD koji blokiraju ove iste receptore, posebno TCA i trazodonom. TCA mogu antagonizovati terapeutsko dejstvo gvanetidina, klonidina, ili alfa-metildope. Konkomitantna antihipertenzivna terapija, posebno diureticima, povećava verovatnoću da će TCA, trazodon, ili MAOI izazvati simptomatsku ortostatsku hipotenziju.

Moždani udar

U prvim nedeljama, pa čak i mesecima koji slede nakon moždanog udara, depresivni simptomi opazaju se kod trećine do polovine pacijenata, a značajan broj njih razvija depresivni poremećaj. Prisustvo depresivnih simptoma ili depresije u prvom mesecu nakon preživljenog moždanog udara dovodi do porasta opšteg mortaliteta.

I pored toga što su zaključci izvedeni na osnovu metaanaliza podeljeni, istraživanja pokazuju da AD terapija uvedena neposredno nakon moždanog udara može umanjiti stopu depresije i mortaliteta (Hackett i sar., 2008), posebno SSRI koji imaju bolju podnošljivost i manje kontraindikacija za ovu stariju i medicinski bolesnu populaciju. Kod pacijenata koji primaju antikoagulantnu terapiju (npr. varfarin) ili antitrombolitičke lekove (npr. dipiridamol, klopidoogrel, aspirin), važno je dobro proceniti rizik od pojave pojačanog krvarenja prouzrokovanog interakcijama s antidepresivom (Holbrook i sar., 2005).

Gojaznost

Stopa depresije može biti povećana kod gojaznih osoba, posebno kod žena i kod osoba s indeksom telesne mase (BMI) većim od 40. U lečenju prekomerno teških ili gojaznih osoba s depresijom, pri odabiru terapijskog pristupa treba razmotriti i uticaj date terapije na težinu. Ako se primenjuje farmakoterapija, pri izboru AD treba uzeti u obzir i njegovu relativnu tendenciju da doprinese gojenju, koja je u principu najveća kod mirtazapina, TCA i MAOI, a manje je izražena kod SSRI i SNRI. Bupropion u principu

nema uticaja na težinu i dovodi se u vezu sa skromnim gubitkom težine kada se primenjuje za lečenje depresije kod gojaznih odraslih osoba (Croft i sar., 2002).

Zaraženost HIV-om

Pri lečenju depresije kod osoba zaraženih HIV-om, upotreba antidepresiva je bezbedna i delotvorna. Kod pacijenata koji primaju antiretroviralne lekove, pri odabiru medicinskog režima važno je proveriti moguće interakcije između lekova (Repetto i sar., 2008). Iako je na pacijentima koji zadovoljavaju dijagnostičke kriterijume za utvrđivanje depresije sprovedeno malo studija, individualne i grupne psihoterapije u kojima se primenjuju ITP, KBT i psihoedukativni pristupi pokazali su se kao efikasni za ublažavanje simptoma depresije kod pacijenata zaraženih HIV-om.

Bolni sindromi

Kod pojedinaca sa simptomima bola dva puta je veća verovatnoća da će biti depresivni nego kod onih koji nemaju bolove, a stopa depresije povećava se ukoliko je bol hroničan ili uključuje više tipova bola. Važno je napomenuti da osobe kod kojih se bol i depresija javljaju zajedno obično imaju lošije ishode lečenja i slabije sveukupno funkcionišu (Krebs i sar., 2008). Lečenje AD povezano je sa ublažavanjem bolnih simptoma, uz edukaciju, vežbanje i KBT.

Glaukom

Medikamenti s naglašenom antiholinergičkom komponentom mogu kod predisponiranih osoba (odnosno onih koje imaju plitke prednje komore) dovesti do pojave akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Pacijenti koji boluju od glaukoma i primaju lokalnu miotičku terapiju mogu biti lečeni antidepresivima, uključujući i one s antiholinergičkim svojstvima, pod uslovom da se tokom lečenja antidepresivima redovno kontroliše njihov očni pritisak. Propisivanjem lekova bez antiholinergičkog dejstva rizik se izbegava.

Tabela 18. Izbor antidepresiva kod pacijenata sa somatskim poremećajima

Komorbidni somatski poremećaji		Preporuka antidepresiva	Mere predostrožnosti
Kardiovaskularne bolesti	Koronarna bolest Hipertenzija	SSRI Bupropion Venlafaksin Duloksetin	Triciklični antidepresivi Venlafaksin u većim dozama može dovesti do skoka TA
Neurološke bolesti	Parkinsonova bolest Moždani udar	Venlafaksin SSRI Bupropion	Bupropion može izazvati psihotične simptome SSRI mogu pogoršati simptome Parkinsonove bolesti
Maligne bolesti		SSRI Mirtazapin Mianserin	Voditi računa o interakcijama
Oftalmološki poremećaji	Glaukom	SSRI	Triciklični antidepresivi mogu pogoršati osnovnu bolest
Zaraženost HIV-om		SSRI	Voditi računa o interakcijama
Dijabetes		SSRI	Triciklični antidepresivi mogu loše uticati na glikemijsku kontrolu
Bolni sindromi		Venlafaksin Duloksetin Amitriptilin	

10. POSEBNE POPULACIJE PACIJENATA

10.1. LEČENJE DEPRESIJE KOD DECE I ADOLESCENTA

Dijagnostički kriterijumi

Dijagnostički kriterijumi za depresiju kod dece i adolescenata ne izdvajaju se kao posebni u važećim klasifikacionim sistemima, već se koriste isto kao i za odrasle. Međutim, iako je klinička slika depresije kod dece i mladih slična kliničkoj slici kod odraslih, postoje neke suštinske razlike koje se mogu smatrati posledicom fizičkog, emocionalnog, kognitivnog i socijalnog razvojnog stupnja. Tako npr. umesto verbalizovanog osećanja depresije, deca mogu imati izraženiju labilnost raspoloženja, naglašenu iritabilnost, nisku toleranciju na frustraciju, izlive besa, somatske tegobe i/ili socijalno povlačenje. Deca imaju i manje melanholičnih simptoma, poremećaja u misaonom sadržaju ili suicidalnih pokušaja u odnosu na odraslu populaciju (Birmaher i sar., 1996).

Podaci pokazuju da 40–90% mladih s depresijom zadovoljava dijagnostičke kriterijume za još neki psihijatrijski poremećaj. Najčešće komorbidne dijagnoze su anksiozni poremećaji, poremećaji ponašanja, hiperkinetski poremećaj s poremećajem pažnje i zloupotreba psihoaktivnih supstanci. Pokazano je i da depresija mladih povećava rizik od razvoja drugih poremećaja kao što su poremećaji ponašanja, odnosno zloupotreba supstanci (Lewinsohn i sar., 2003). Trajanje depresivnog poremećaja kod mladih u opštoj populaciji obično iznosi 1–2 meseca, odnosno 8 meseci u kliničkoj populaciji. Iako se većina dece i mladih oporave u potpunosti nakon prve epizode, longitudinalne studije pokazuju da su recidivi prisutni u prve dve godine 20–60%, odnosno do 70% posle pet godina (Birmaher i sar., 2002). Ukoliko se depresija kod dece i mladih neadekvatno tretira, snažno utiče na emocionalni, kognitivni i socijalni razvoj deteta, odnosno adolescenta i vrši uticaj na porodične relacije (Lewinsohn i sar., 2003).

Suicidalni pokušaji i suicid su najteže posledice nelečene depresije i prema dostupnim podacima 60% mladih s depresijom ima misli o suicidu, odnosno 30% njih pokuša suicid (APA, 2001). Deca i mladi s depresijom u riziku su od: zloupotrebe supstanci, ulaženja u pravne probleme, izlaganja negativnim životnim događajima, razvoja fizičkih bolesti i prevremenih trudnoća (Hammen i sar., 2004).

Epidemiološke karakteristike

Smatra se da 5 do 10% dece i adolescenata ima subsindromske simptome depresije koji značajno utiču na psihosocijalno funkcionisanje dece i mladih, kao i njihovih porodica. Prevalenca teškog depresivnog poremećaja iznosi 2% kod dece i 4–8% kod adolescenata, u odnosu na pol 1:1 u detinjstvu, odnosno 1:2 u korist devojaka u adolescentnom periodu (Birmaher i sar., 1996). Rizik od depresije povećava se 2–4 puta posle puberteta, naročito kod ženskog pola, a kumulativna incidenca na uzrastu od 18 godina iznosi 20% (Angelod i sar., 1998). Prevalenca distimije kod dece je 0,6–1,7%, odnosno kod adolescenata 1,6–8,0%.

Osnovni principi lečenja depresije dece i mladih

Kliničar treba da ostvari poverljiv odnos s detetom ili adolescentom, kao i da razvije kolaborativne odnose s roditeljima, školom i drugima koji su od značaja za dete, odnosno adolescenta (NICE, 2005).

Psihijatrijska procena deteta, odnosno adolescenata mora da podrazumeva i postavljanje skrining pitanja o depresivnim simptomima. Osnovni simptomi podrazumevaju stalno ili gotovo stalno u periodu od najmanje dve nedelje prisutnu perzistentnu tugu ili loše (odnosno iritabilno) raspoloženje, gubitak interesovanja i/ili zadovoljstva, umor ili slaba energija. Udruženi simptomi su slaba ili povišena potreba za spavanjem, problemi koncentracije, nisko samopoštovanje, slab ili povišen apetit, suicidalne misli i ponašanje, agitacija ili usporenje pokreta, krivica i samooptuživanje. Uzroci za urgentno zbrinjavanje su aktivne suicidalne ideje i planovi, psihotični simptomi, izražena agitacija, ozbiljno samozanemarivanje.

Preporučuje se korišćenje sledećih dijagnostičkih upitnika, odnosno skale: Skala za depresiju kod dece (Children's Depression Rating Scale – CDRS-R), odnosno Bekov upitnik za depresiju za starije adolescente (Beck's Depression Inventory for Older Adolescents) (Brent i sar., 2005). Evaluacija mora da podrazumeva procenu rizika od samopovređivanja, odnosno suicida. Preporučuje se skala Columbia Suicide Severity Rating Scale (CSSRS), ali i procena faktora rizika (uzrast, pol, stresori, komorbidna stanja, impulsivnost, beznadežnost i dr.), odnosno protektivnih faktora (religioznost, odnosi s porodicom i sl.). Neophodno je napraviti jasnu razliku između samopovređivanja (čiji je cilj oslobađanje negativnog afekta), odnosno suicidalnog ponašanja (Hughes i sar., 2007).

Evaluacijom je neophodno ispitati prisustvo tekućih ili ranijih izlaganja negativnim događajima, prisustvo nepovoljnih sredinskih faktora, prisustvo pozitivne porodične anamneze i kapacitete za podršku unutar porodice.

Procena neophodnosti bolničkog lečenja depresivne dece i adolescenata u suštini se ne razlikuje u odnosu na odrasle pacijente, osim kada se proceni da roditelji/staratelji neće biti u stanju da ispoštuju terapijske dogovore, kao i ako samo stanje deteta/adolescenta ne iziskuje hospitalizaciju (visok suicidalni rizik, komorbiditet i dr. (Kaufman i sar., 2001)).

Terapija

Tretman depresije kod dece i mladih uvek podrazumeva akutnu i produženu fazu; neka deca zahtevaju i fazu održavanja tretmana.

Cilj akutne faze je postizanje pozitivnog odgovora i remisije simptoma, a ishod može biti: pozitivan (nakon dve nedelje tretmana simptomi su se izgubili, odnosno značajno su smanjeni); remisija (u periodu od dve nedelje do dva meseca nisu uočeni depresivni simptomi); oporavak (odsustvo značajnih simptoma depresije u periodu dužem od dva meseca); relaps (ponovna depresivna epizoda tokom faze remisije) i ponovno javljanje simptoma depresije nakon faze oporavka (nova epizoda). Cilj produžene faze, odnosno faze održavanja je sprečavanje relapsa, odnosno ponovne pojave bolesti.

Akutna faza tretmana (ali i produžena) podrazumeva psihoedukaciju, suportivni rad i uključivanje porodice, odnosno škole. Psihoedukacija podrazumeva edukaciju pacijenta, odnosno članova porodice o uzrocima, simptomima, toku i terapijskim modalitetima depresije, kao i rizicima vezanim za tretman i ishod bolesti. Suportivni rad podrazumeva primenu strategija za prevazilaženje problema, uz davanje podrške i edukaciju u prevazilaženju osnovnih problema (rad na osećanjima beznadežnosti, tuge, krivice i sl.).

Edukacija, podrška i saradnja s porodicom, odnosno školama dovoljna je za tretman nekomplikovanih, odnosno kratkih depresivnih epizoda sa blagim psihosocijalnim problemima usled bolesti. Mnoge studije pokazuju da 60% dece i adolescenata pozitivno reaguje na tretman placebom (Bridge i sar., 2007), a 15–30% reaguje na kratkotrajnu terapiju (Goodyear i sar., 2007). Za decu i adolescente koji ne reaguju na suportivnu psihoterapiju ili koji imaju teže oblike depresije neophodno je započeti primenu specifičnih oblika psihoterapija sa ili bez antidepressivne medikacije. Umerena depresija može se tretirati KBT odnosno IPT (Kennard i sar., 2009). Teška depresija zahteva primenu antidepressiva (Wagner, 2005). Ukoliko primena psihoterapije ili antidepressiva ne dovede do željenog terapijskog efekta, neophodna je primena kombinacije AD i psihoterapije (Trivedi i sar., 2006).

Tabela 19. Smernice za lečenje depresije dece i madih

Nivo dokaza	Depresiva epizoda	Terapija	Stepen preporuke
A	Blaga	Kratkotrajna terapija, nefarmakološke opcije lečenja	I
A	Umerena	Monoterapija SSRI – prvi izbor fluoksetin, drugi izbor drugi SSRI – sertralin, paroksetin; treći izbor SNRI + kratkotrajna terapija (KBT, IPT)	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost
A	Teška	Monoterapija SSRI (prvi izbor fluoksetin, drugi izbor drugi SSRI – sertralin, paroksetin; treći izbor SNRI, NaSSa) + kratkotrajna terapija (KBT, IPT)	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost
B	TRD	Procena i konsenzus oko dijagnoze TRD Monoterapija SSRI (prvi izbor fluoksetin, drugi izbor drugi SSRI – sertralin, paroksetin; treći izbor SNRI, NaSSa) EKT1	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost Nema dokaza o primeni u našoj sredini

Izbor antidepresiva**SSRI**

Farmakoterapija dece i adolescenata s depresijom podrazumeva, pre svega, primenu SSRI koja ima dobar terapijski efekat (40–70%), ali dobar efekat ima i primena placeba u studijama (30–60%) (Bridge i sar., 2007). Superiornost primene fluoksetina jedino je zabeležena u tretmanu depresivnih adolescenata i on je jedini AD dozvoljen od strane FDA za tretman dece i adolescenata s depresijom. Relativan rizik od pojave ozbiljnih neželjenih efekata i suicidalnog ponašanja prilikom primene fluoksetina teško je tumačiti zbog širokog opsega bezbednosti terapije, mada je učestalost nepovoljnih neželjenih efekata i suicidalnog ponašanja/ideacije viši kod fluoksetina nego kod pacijenata na placebo.

Tabela 20. Primena SSRI kod dece i mladih

Lek	Uzrast (u godinama)	Doza	Efikasnost i održavanje remisije	Mogući neželjeni efekti
Fluoksetin	7–18	Do 40 mg/dan	Dobra efikasnost Dobra verovatnoća remisije	Hiperkinezija, glavobolja, kožni osip, suicidalno ponašanje
Paroksetin	12–18	Do 40 mg/dan	Slaba	Suicidalno ponašanje Vrtoglavica Iritabilnost Nesanica Somnolencija Tremor
Sertralin	6–17	Do 200 mg/dan	Dobra efikasnost Nepotpuni podaci o remisiji	<i>Kod dece:</i> Mučnina, dijareja, anoreksija, agitacija <i>Kod mladih:</i> povraćanje, dijareja
Citalopram	7–18	Do 40 mg/dan	Dobra efikasnost Dobra verovatnoća remisije	Suicidalno ponašanje Mučnina, simptomi slični gripu

SNRI

Venlafaksin

Venlafaksin (do 225 mg/dan tokom 8 nedelja), u poređenju s placebom dovodi do malog poboljšanja depresivnih simptoma kod dece 6–12 godina. Ne postoje dokazi koji bi mogli presuditi da li venlafaksin povećava verovatnoću remisije, odgovor na terapiju ili funkcionalni status. Venlafaksin povećava rizik za suicidalno ponašanje/ideaciju i vodi u rano prekidanje terapije zbog neželjenih efekata (mučnina, anoreksija i vrtoglavica) (Brent i sar., 2004).

NaSSA

Mirtazapin

Nije još uvek dokazana efikasnost mirtazapina (15–45 mg/dan tokom 8 nedelja) u poređenju sa placebo za depresivne simptome kod dece od 7–17 godina. Ne postoje dokazi koji se tiču remisije, odgovora na terapiju ili funkcionalnog statusa, a dokazi za povećan rizik od suicidalnog ponašanja/ideacije su nepotpuni. Postoje ograničeni dokazi da mirtazapin povećava rizik ranog prekida terapije usled neželjenih efekata (dobijanje u težini, pospanost, glavobolja i povećan apetit) (Wagner i sar., 2005).

Triciklični antidepresivi

Primena TCA kod dece i mladih nije pokazala klinički značajnu prednost u odnosu na placebo za remisiju, odnosno za odgovor na terapiju (50% smanjenje simptoma). Poznato je da su TCA visoko toksični pri predoziranju (Wagner i sar., 2005).

Kantarion

Ne postoje dokazi za korišćenje kantariona u terapiji depresije dece i mladih. Kantarion može izazvati probleme kada se koristi u kombinaciji s ostalim propisanim lekovima.

Trajanje lečenja

Procena odgovora na akutni tretman kao i izbegavanje relapsa podrazumeva da tretman mora trajati između 6 i 12 meseci. Tokom akutne faze neophodno je češće viđati pacijenta, a u fazi održavanja jednom mesečno. Ukoliko pacijent uzima AD neophodno je kontinuirano pratiti potencijalnu pojavu neželjenih efekata, kao i prilagođavati dozu u odnosu na terapijski odgovor. U nekim situacijama neophodno je produžiti tretman, odnosno pratiti pacijenta i van preporučenog perioda, duže od godinu dana (Hughes i sar., 2007). Depresivni pacijenti sa simptomima psihoze, sezonske depresije ili bipolarnog afektivnog poremećaja mogu dobiti kombinovanu farmakoterapiju (AD uz lekove iz drugih indikacionih grupa). Neophodno je voditi računa o dozama pomenutih lekova kod dece i adolescenata (March i sar., 2009).

Elektrokonvulzivna terapija

Ovo je kontroverzan vid lečenja, posebno kada se primenjuje kod mladih. Američka akademija za dečju i adolescentnu psihijatriju (AACAP) 2002. godine objavila je parametre za primenu EKT kod adolescenata (AACAP, 2004): adolescent mora imati dijagnozu teške, perzistentne depresije, sa ili bez psihotičnih karakteristika; primenjuje se kada ostali vidovi lečenja nisu dali rezultate, uključujući bar dva ili više pokušaja odgovarajuće psihofarmakoterapije, osim u slučaju da ozbiljnost simptoma ne dozvoljava čekanje na početak odgovora na terapiju; anesteziolog, koji učestvuje u EKT treba da ima iskustva u lečenju adolescenata; neophodno je obezbediti pravna dokumenta koja pokrivaju pristanak na primenu EKT kod adolescenata.

U našoj sredini EKT se ne koristi kod osoba mlađih od 18 godina. Prema ranijim kliničkim iskustvima EKT je pokazivala terapijsku efikasnost u tretmanu teških oblika depresije sa ili bez psihotičnih simptoma.

Depresija rezistentna na terapiju (TRD)

Botteron i Geller (1997) su zaključili da neodgovarajući podaci koji se tiču odgovora na terapiju kod dece i adolescenata, uz visoku stopu placebo odgovora, ukazuju da depresija kod dece reaguje na nespecifičan način. TRD kod adolescenata najbolje se može definisati kao odsustvo odgovora na dva adekvatna pokušaja lečenja antidepresivima u kombinaciji sa psihoterapijom (Ghaziuddin i sar., 2010). U multicentričnoj, randomizovanoj kliničkoj studiji TORDIA autori su definisali rezistenciju na terapiju kao odsustvo odgovora na dvaneostonedeljnu terapiju jednim AD.

Deca kod kojih postoje faktori rizika udruženi s razvojem depresije trebalo bi da budu praćeni od strane edukovanih stručnjaka koji su u svakodnevnom kontaktu s decom i mladima. Osim redukcije rizika, preporučuju se i promene životnih stilova: regularno i adekvatno spavanje, vežbanje, primena strategija za prevazilažnje stresa (fizička aktivnost, socijalne aktivnosti, joga), aktivno izbegavanje stresnih situacija i sl. (Asarnow i sar., 2005).

10.2. GENERATIVNE FAZE I POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA KOD ŽENA

Generativne faze kod žena u vezi su sa funkcijom ovulacije, oplođenja, trudnoće, porođaja, dojenja i menopauze. U toku ovih faza mogu se javiti mnogi psihički poremećaji od kojih su najučestaliji poremećaji raspoloženja.

Premenstrualni disforični poremećaj (premenstrual dysphoric disorder – PMDD)

Obuhvata poremećaje raspoloženja, ponašanja ili somatske simptome koji se javljaju u kasnoj lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa prema DSM-IV klasifikaciji (nije klasifikovan u MKB-10). Simptomi se povlače tokom par dana od početka ciklusa i u potpunosti se povlače u nedelji nakon prestanka menstruacije. Pretpostavlja se da serotonergička disfunkcija leži u osnovi ovog poremećaja, odakle slede i terapijske implikacije.

Tabela 21. Terapija premenstrualnog disforičnog poremećaja

Nivo dokaza	Lek	Stepen preporuke
A (terapija prve linije)	Fluoksetin, sertralin, paroksetin	I
B (terapija druge linije)	Escitalopram, klomipramin	II

Depresija tokom trudnoće

Među kliničarima rašireno je uverenje da je trudnoća protektivan faktor kada se govori o mentalnom zdravlju. Mnogobrojna istraživanja, međutim, demantuju ovakvu tvrdnju – mentalni poremećaji u trudnoći mnogo su češći od preeklampsije, dijabetesa i prevremenog porođaja (Gluckman i sar., 2008). Uprkos visokoj prevalenci, psihopatološka ispoljavanja tokom trudnoće često se ne dijagnostikuju i ne leče. Oko 20% žena ispoljava pojedine depresivne simptome, a čak 10% razvije puni depresivni poremećaj.

Veliki broj istraživanja pokazuje da upotreba TCA i SSRI tokom trudnoće ne povećava rizik od pojave kongenitalnih malformacija ploda – rezultati su objavljeni u meta-analizi koja je uključivala više stotina žena (Addis i sar., 2000).

Prekid AD terapije tokom trudnoće s velikom verovatnoćom dovodi do relapsa depresivnog poremećaja. U istraživanju koje je pratilo eutimične trudnice na AD terapiji, prekid medikacije doveo je do relapsa kod 75% žena koje su odlučile da prekinu s uzimanjem lekova (Cohen, 1998). Neadekvatna prenatalna nega, loša nutricija, opstetričke komplikacije, postpartalna depresija, povećan rizik izlaganja nikotinu, alkoholu ili drogama – potencijalne su posledice relapsa (Altshuler i sar., 1998).

Tabela 22. Terapija depresije tokom trudnoće

Nivo dokaza	Lek	Stepen preporuke
A (prva linija terapije)	Fluoksetin	I
B (druga linija terapije)	Citalopram, fluvoksamin, paroksetin, sertralin	II
C (treća linija terapije)	TCA EKT IPT	II III III

Izvor: Thorpe i sar., 2001.

Postpartalna depresija (PPD)

Javlja se između 2. i 26. nedelje nakon porođaja i pogađa 10–15% porodilja. Faktori rizika za pojavu PPD su: prethodna PPD epizoda, prethodna epizoda poremećaja raspoloženja ili nekog drugog mentalnog poremećaja, PMDD, depresivni simptomi tokom trudnoće, porodična istorija depresije, neadekvatna socijalna podrška, hronični stres, niži socioekonomski status, kao i depresija i visok nivo izraženih emocija kod partnera. Kliničke manifestacije postpartalne depresije u suštini se ne razlikuju od depresije koja se može javiti bilo kad tokom života. Međutim, intenzitet i dužina trajanja simptoma mogu značajno da variraju. Iako je prognoza postpartalne depresije povoljna, kod većine žena s pojavom postpartalnih disfunkcionalnosti povećana je verovatnoća psihijatrijskog morbiditeta u daljem životu.

Terapijski pristup zavisi od težine kliničke slike i stepena disfunkcionalnosti. Postojeći podaci iz kliničkih studija favorizuju primenu SSRI kao prvu liniju tretmana (fluoksetin, sertralin). U svim studijama do sada primenjivane su standardne doze AD koje se dobro podnose, a njihova anksiolitička aktivnost je u ovim slučajevima od koristi (Stowe i sar., 1995).

Profilaktička AD terapija kod pacijentkinja s pozitivnom anamnezom PPD značajno smanjuje mogućnost ponovnog javljanja poremećaja – započinjanje terapije u okviru od 24 časa nakon porođaja dovelo je do recidiva kod 6,7% pacijentkinja, za razliku od 62% u grupi koja je odbila profilaktičku terapiju (Altshuler, 1998).

Tabela 23. Terapija postpartalne depresije

Žene s prisutnim faktorima rizika za razvoj PPD moraju biti opservirane tokom i nakon trudnoće – stepen dokaza 3		
Ako postoji istorija prethodne PPD, potrebno je razmišljati o profilaktičkoj upotrebi antidepresiva – stepen dokaza 3		
Nivo dokaza	Terapija	Stepen preporuke
A (prva linija terapije)	Fluoksetin KBT	II
B (druga linija terapije)	IPT Psihoedukacija pacijenta i partnera kao dodatna terapija	III
C (treća linija terapije)	Estrogen ili progesteron	III

Izvor: Thorpe i sar., 2001.

Rizici uzimanja lekova tokom dojenja

Iako su podaci o bezbednosti upotrebe AD tokom dojenja ograničeni, za pojedine antidepresive kao što su TCA, MAOI i SSRI moguće je tvrditi da nemaju neželjene efekte kod novorodjenčadi hranjenih majčinim mlekom (Bhatia, 1990). Najveći broj studija SSRI saopštavaju veoma niske (fluoksetin) do skoro nedetektibilnih (sertralin, paroksetin) nivoa AD kod dece koja su dojena, pri čemu nivoi medikamenta zavise od doze koju majka uzima. U literaturi nisu saopšteni neželjeni efekti u ovoj populaciji dece (Taddio, 1996), ali je važno naglasiti da dugotrajnih studija nema i da je potrebno nastaviti s istraživanjima radi utvrđivanja eventualnih efekata na rast i razvoj (Misri, 2000).

Tabela 24. Terapija depresije tokom dojenja

Podaci o upotrebi antidepresiva tokom dojenja su ograničeni i nedovoljni za davanje preporuka. Dugotrajni efekti na rast i razvoj nisu poznati.
Preliminarni podaci o bezbednosti upotrebe antidepresiva pozitivni su za niz TCA (amitriptilin, desipramin, nortriptilin) kao i SSRI (citalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin) – stepen dokaza 2.

Depresija u menopauzi

Terapija menopauzalnih tegoba deli se na hormonsku i nehormonsku. Kad je u pitanju započinjanje terapije, značajno mesto zauzimaju odgovori na sledeće pitanje – da li su promene raspoloženja, volje, spavanja, kao i vegetativne tegobe nastale „*ab novo*“ u perimenopauzi, ili kao egzacerbacija psihopatologije čiji je početak bio ranije, tokom generativne faze ispitaničice. Obe grupe tegoba u određenoj meri uzrokovane su hormonskim promenama perimenopauze, ali udeo tih promena različit je. Ukoliko psihopatološka ispoljavanja postoje od ranije, onda su terapijske strategije izbora: medikamentozna terapija, koja je već pokazala dobru podnošljivost i efikasnost; psihoedukacija, da bi se objasnilo da perimenopauza sama po sebi snižava prag tolerancije na stres, povećava vulnerabilnost na depresiju i remeti osnovne voljne i nagonске mehanizme.

Ukoliko poremećaji nastaju „*ab novo*“ značajnu ulogu ima hormonalna terapija (HRT – „*hormonal replacement therapy*“) koja ima kvalitet kauzalnog tretmana i za koju postoji niz teorijskih, biohemijskih i molekularnih argumenata, kod žena sa blagom i umerenom depresijom. Od hormona koriste se estrogeni koji imaju oblik: pilula s 0,3 mg estrogena i flastera (transdermalni estrogen, 50 tj. 100 nanograma) koji brže obezbeđuju dovoljne koncentracije hormona i održavaju ih stabilnijim. Primena HRT nosi i određene rizike, koji su veći za pojavu koronarne bolesti, plućnih embolija, cerebrovaskularnih insulta i karcinoma dojke, a nešto manji za pojavu kolorektalnog karcinoma, osteoporoze i poremećaja raspoloženja. S obzirom na težinu rizika, HRT treba primeiti samo u slučajevima kada alternativna medikacija ne postoji.

Primena SSRI u menopauzi ima sledeće karakteristike: malo neželjenih dejstava, malo kontraindikacija, relativno nizak rizik od nepovoljnih interakcija s eventualnom konkomitantnom terapijom. Anksiolitici se preporučuju u početku tretmana – daju brze efekte umanjujući psihomotornu, kao i vegetativnu napetost. Duže lečenje se izbegava zbog mogućeg stvaranja zavisnosti, a posebno ako se zna da se anksiolitički efekat posle izvesnog vremena očekuje i od AD iz grupe SSRI.

10.3. DEPRESIVNI POREMEĆAJI KOD STARIJIH OSOBA

Poremećaji raspoloženja u starijem životnom dobu nisu retkost, a depresivni simptomi često ostaju neprepoznati. Razlozi su mnogobrojni – depresivni simptomi po pravilu koegzistiraju sa somatskim bolestima i stanjima koja proističu iz samog procesa starenja, kao i zbog tendencije pacijenata da u prvi plan istaknu vegetativne i kognitivne simptome, uz zanemarivanje afektivnih. Pored toga, dešava se da se depresivni simptomi tumače kao normalna reakcija na prisutnu somatsku bolest, što sve skupa dovodi do odloženog dijagnostikovanja i započinjanja terapije uz lošiju prognozu (Katz i sar., 1990).

Izbor leka

Nakon kompletne procene zdravstvenog stanja, tretman depresivnog gerijatrijskog pacijenta u osnovi je isti kao i tretman pacijenata u mlađoj populaciji. Meta-analize su pokazale efikasnost SSRI, TCA

i RIMA u terapiji depresije kod starih osoba (Nelson i sar., 2008). Ipak, u poređenju s mlađom populacijom relaps bolesti je češći, a verovatnoća da će se postići kompletan odgovor na primenjenu antidepresivnu terapiju je manja (Mandelli i sar., 2007).

Pri izboru AD, osim efikasnosti, izuzetno je važno obratiti pažnju na bezbednosni profil leka i moguća neželjena dejstva. Efikasnost i bezbednost SSRI, a naročito sertralina, paroksetina i fluoksetina potvrđena je u mnogim kliničkim studijama, pri čemu treba imati u vidu mogućnost češće pojave ekstrapiramidnih simptoma. Većina SSRI su, takođe, potentni inhibitori mikrozomskih enzima jetre, pa je pri njihovoj upotrebi oprez neophodan zbog mogućeg uticaja na farmakokinetiku i farmakodinamiku konkomitantne terapije koju gerijatrijski pacijenti dobijaju.

TCA izazivaju mnoge kardiovaskularne i antiholinergičke neželjene efekte, tako da se za njihovu primenu treba odlučiti u slučaju izostanka poželjnog terapijskog odgovora nakon primene novijih AD.

EKT u ovoj populaciji pacijenata je efikasna i bezbedna nakon odgovarajuće dijagnostičke evaluacije i medicinske pripreme, a indikovana je kako kod pacijenata kod kojih je potrebna brza supresija depresivnih simptoma, tako i kod onih koji ne tolerišu efekte AD medikamenata.

Tabela 25. Preporuke za lečenje depresije u gerijatrijskoj populaciji – farmakoterapija

Prva linija terapije	Moklobemid – nivo dokaza 1 Citalopram, bupropion, fluvoksamin, mirtazapin, nefazodon, paroksetin, sertralin, venlafaksin – nivo dokaza 2
Druga linija terapije	Fluoksetin, nortriptilin – nivo dokaza 1 Dezipramin, trazodon – nivo dokaza 2
Treća linija terapije	Amitriptilin, dezipramin – nivo dokaza 1 Klomipramin, doksepin, maprotilin – nivo dokaza 2 Fenelezin, tranilcipramin – nivo dokaza 3
Terapija održavanja: trajanje terapije održavanja u gerijatrijskoj populaciji je najmanje 2 godine – nivo preporuke 2	

Zbog većih stopa relapsa u gerijatrijskoj populaciji potrebno je da se nakon postizanja zadovoljavajućeg terapijskog efekta, lečenje nastavi i tokom sledeće dve godine (Reynolds i sar., 1996).

UMESTO ZAKLJUČKA

Iako se posle uvođenja u upotrebu prvih antidepresiva njihov broj višestruko povećao, a psihijatrima je na raspolaganju čitav spektar antidepresivnih psihofarmaka koji se međusobno značajno razlikuju, procenjuje se da se stope oporavka nakon primene antidepresivne terapije od 70-tih godina dvadesetog veka nisu bitno menjale. Stopa remisija nakon primene prvog antidepresiva procenjuju se na svega 20% do 40%, a stope izostanka povoljnog odgovora na antidepresivnu terapiju su visoke. Postoji bitna razlika između efikasnosti antidepresivne terapije u kontrolisanim istraživanjima i efekata terapije koji se postižu tokom njihove primene u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Deo razloga za pomenute pojave mogao bi se naći u činjenici da se značajan broj depresivnih pacijenata leči neadekvatno ili se ne pridržava dosledno preporuka vezanih za terapiju. Ovu konstataciju dobro ilustruje procena Thasea i Rusha (1997), da bi se doslednom primenom algoritama stopa povoljnih odgovora na antidepresivnu terapiju, teoretski, mogla povećati na preko 90%. To saznanje opravdava pripremu ovakvih, praktičnih priručnika koji daju osnovne okvire lečenja depresije i mogućnosti variranja terapije u zavisnosti od mnogih faktora koji interferiraju u dugom terapijskom procesu. Taj proces mora biti prilagođen specifičnostima svakog pacijenta, kako bi se postigli i održali puni efekti lečenja depresije.

11. LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. Washington DC: American Psychiatric Association; 2010.
2. Ananth J. Treatment-resistant depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 1998; 67, 61–70.
3. Ayuso-Mateos J, Nuevo R, Verdes E, Naidoo N, Chatterji S. From depressive symptoms to depressive disorders: the relevance of thresholds. *Br J Psychiatry*. 2010; 196(5):365–71.
4. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ*, 2009; 180, 291–97.
5. Brent DA, Emslie GJ, Clarke GN, Asarnow J, Spirito A, Ritz L, Vitiello B, et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry*. 2009 Apr; 166(4):418–26.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins J, Churchill R et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373:746–58.
7. Cuijpers P, van Straten A, Andersson G, van Oppen P. Psychotherapy for depression in adults: a meta analysis of comparative outcome studies. *J Consult Clin Psychol*. 2008; 76:909–22.
8. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 526–39.
9. De Maat S, Dekker J, Schoevers R, van Aalst G, Gijsbers-van Wilk C, Hendriksen M. Short psychodynamic supportive psychotherapy, antidepressants, and their combination in the treatment of major depression: a mega-analysis based on three randomized clinical trials. *Depress Anxiety*. 2008; 25:565–74.
10. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *The Annals*. 2008; 42 (12):1822–31.
11. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P. Extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment – a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010; 13:917–32.
12. Greden JF, Riba BM, McInnis GM, editors. Treatment Resistant Depression – A Roadmap for Effective Care. Washington, DC, London, England: American Psychiatric Publishing Inc; 2011.
13. Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2008.
14. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008; Jul; 33(6):693–710.
15. Ilić TV. Adaptivni plasticitet moždane kore. Metode neinvazivne modulacije. Beograd: Print land; 2010.

-
16. Imel ZE, Malterer MB, McKay KM, Wampold BE. A meta-analysis of psychotherapy and medication in unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord.* 2008 Oct; 110(3):197–206.
 17. Javaras KN, Pope HG, Lalonde JK, Roberts JL, Nillni YI, Laird NM, et al. Co-occurrence of binge eating disorder with psychiatric and medical disorders. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69:266–73.
 18. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69:222–32.
 19. Kay J, Tasman A. Mood Disorders: Depression In Kay J, Tasman A (Eds) *Essentials of Psychiatry*, John Wiley & Sons, 2006, 553–56;
 20. Kelleher I, Jenner AJ, Cannon M. Psychotic symptoms in the general population – an evolutionary perspective. *Br J Psychiatry.* 2010; 197(3):167–9.
 21. Kennedy SH, Andersen HF, Thase ME. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:161–75.
 22. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P, Ramasubbu R, Lam RW, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. *J Affect Disord.* 2009; 117: S44–S53.
 23. Kennard BD, Clarkse GN, Weersing VR, Asarnow JR, Shamseddeen W, Porta G, et al. Effective components of TORDIA cognitive-behavioral therapy for adolescent depression: preliminary findings. *J Consult Clin Psychol.* 2009; 77:1033–41.
 24. Krebs EE, Gaynes BN, Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, Morgan LC, et al. Treating the physical symptoms of depression with second-generation antidepressants: a systematic review and metaanalysis. *Psychosomatics.* 2008; 49:191–8.
 25. Lam RW, Andersen HF, Wade AG. Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008; 23 (4):181–7.
 26. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults: III. Pharmacotherapy. *J Affect Dis.* 2009; 117:26–43.
 27. Lecic-Tosevski D, Miljevic C. Should the same antidepressant be administered if a depressive episode recurs? *Medicographia* 2011; 107, 33, 2: 175.
 28. Lewis AJ, Dennerstein M, Gibbs PM. Short-term psychodynamic psychotherapy: review of recent process and outcome studies. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008; 42:445–55.
 29. Lisanby SH, Husain MM, Rosenquist PB, Maixner D, Gutierrez R, Krystal A, et al. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: clinical predictors of outcome in a multisite, randomized controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34:522–34.
 30. Lisanby SH, Sampson S, Husain MM, Petrides G, Knapp RG, McCall V, et al. Toward individualized post-electroconvulsive therapy care: piloting the Symptom-Titrated, Algorithm-Based Longitudinal ECT (STABLE) intervention. *J ECT.* 2008; 24:179–182.

31. Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF, Kalista T. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*. 2008; 31(4):489–95.
32. March JS, Vitiello B. Clinical messages from the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *Am J Psychiatry* 2009; 166:1118–23.
33. Milovanović S, Djurić D, Damjanović A. Depresija – faktori rizika za nastanak kod žena. In: Ilić K, Tasić Lj, urednici. *Zdravlje žena u Srbiji*. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2009.
34. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne BJ, Polanczyk G, et al. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment. *Psychol Med*. 2010; 40:125–9.
35. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *International Clinical Psychopharmacology*. 2007; 22:323–29.
36. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008; 16:558–67.
37. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry*. 2008; 63: 424–34.
38. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Depression: the treatment and management of depression in adults (update), The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists, 2010.
39. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, non-response, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(16):5–9.
40. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. (2006) A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*. 163; 1519–30.
41. Paunovic RV i sar. Terapijske smernice za lečenje depresije. Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2004.
42. Popoli M. Agomelatine: Innovative Pharmacological Approach in Depression. *CNS Drugs*. 2009; 23: 27–34.
43. Ravindran AV, Lam RW, Filteau MJ, Lesperance F, Kennedy SH, Parikh SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorders in adults V. Complementary and alternative medicine treatments. *J Affect Disord*. 2009; 117(1):54–64.
44. Repetto MJ, Petitto JM. Psychopharmacology in HIV-infected patients. *Psychosom Med*. 2008; 70:585–92.
45. Rush AJ, Thase ME. Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(13):14–22.

-
46. San L, Arranz B. Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Euro Psychiatry*. 2008; 23 (6): 396–402.
 47. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H. WFSBP Guidelines on brain stimulation treatments in psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11:2–18.
 48. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009; 39:65–75.
 49. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Non-pharmaceutical Management of Depression in Adults. A National Clinical Guideline, January 2010.
 50. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
 51. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a North American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex. *Am J Psychiatry*. 2009; 166: 476–88.
 52. Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP, Kennedy SH, and the CANMAT Depression Work Group⁵: Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders^{VI}. Special Populations. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2001; 46(Suppl 1), 63S–76S.



**Agencija za akreditaciju
zdravstvenih ustanova Srbije**
Dr Subotića 5, 11000 Beograd
Tel. 011 71 51 722
Fax: 011 71 51 724
E-mail: office@azus.gov.rs