

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

**NACIONALNI VODIČ DOBRE PRAKSE
ZA LEČENJE DEPRESIJE**

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac

Prof. dr Dušica Lečić-Toševski, dopisni član SANU, 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, Vojnomedicinska akademija, Beograd

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

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

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

Prim. dr Bogdanka Čabak, Dom zdravlja Zvezdara, Beograd

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

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

Recenzenti

Prof. Dr Grozdanko Grbeša, Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, Klinički centar Niš Medicinski fakultet u Nišu

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

Prim. Dr Mirjana Velimirović, RSK za vodiče

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 sa niskim lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (visoka pouzdanost studija).

B. Dokazi iz najmanje jedne randomizovane studije sa adekvatnom veličinom uzorka, i/ili meta analiza sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije).

C. Dokazi iz nerandomizovanih, kontrolisanih prospektivnih studija ili studija slučaja 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

SADRŽAJ

1. UVOD

2. DEPRESIVNI POREMEĆAJ U MEĐUNARODNOJ KLASIFIKACIJI BOLESTI

2.1. Karakteristike depresivnih ispoljavanja od posebnog značaja za lečenje

3. EPIDEMIOLOŠKI PODACI I ONESPOSOBLJENOST

4. OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA DEPRESIJA

4.1. Dijagnoza

4.2. Terapijski savez i psihoedukacija

4.3. Suicidalni rizik

4.4. Hospitalizacija

4.5. Tok i ishod

4.6. Faze i ciljevi u lečenju depresivnih osoba

5. FARMAKOTERAPIJA DEPRESIJA KOD ODRASLIH

5.1. Izbor inicijalnog tretmana

5.2. Komparativna prednost SSRI i novih antidepresiva

5.3. Antipsihotici u lečenju depresije

5.4. Evaluacija odgovora na terapiju

5.5. Indikacije za primenu antidepresiva

5.5.1. Praktična pitanja prilikom primene antidepresiva u akutnoj fazi tretmana

5.5.2. Antidepresivi i njihova povezanost sa suicidalnošću

5.5.3. Interakcije antidepresiva sa drugim lekovima

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

5.5.4.1. Doziranje

5.5.4.2. Trajanje tretmana

5.2. TERAPIJA AKUTNE FAZE

5.2.1. Izbor antidepresiva

5.2.1.1. SSRI

5.2.1.1.1. Citalopram

5.2.1.1.2. Escitalopram

5.2.1.1.3. Fluoksetin

5.2.1.1.4. Fluvoksamin

5.2.1.1.5. Paroksetin

5.2.1.1.6. Sertralin

5.2.1.2. SNRI

5.2.1.3. NaSSA

5.2.1.4. Tianeptin

5.2.1.5. Bupropion

5.2.1.6. Agomelatin

5.2.1.7. TCA kao lekovi drugog izbora

5.2.1.7.1. Amitriptilin

- 5.3. PODTIPOVI DEPRESIJE
 - 5.3.1. Depresija sa somatskim simptomima (melanholijom)
 - 5.3.2. Depresija sa psihotičnim simptomima
 - 5.3.3. Atipične depresije
 - 5.3.4. Sezonska depresija
 - 5.3.5. Distimija
- 5.4. NEŽELJENI EFEKTI ANTIDEPRESIVA I PREKID TERAPIJE ZBOG NJIHOVOG NEPODNOŠENJA
 - 5.4.1. NEŽELJENI EFEKTI TRICIKLIČNIH ANTIDEPRESIVA
 - 5.4.1.1. Kardiovaskularni neželjeni efekti
 - 5.4.1.2. Antiholinergički efekti
 - 5.4.1.3. Sedacija
 - 5.4.1.4. Porast telesne težine
 - 5.4.1.5. Neurološki neželjeni efekti
 - 5.4.2. NEŽELJENI EFEKTI SSRI
 - 5.4.2.1. Gastrointestinalni neželjeni efekti
 - 5.4.2.2. Aktivacioni sindrom
 - 5.4.2.3. Seksualni neželjeni efekti
 - 5.4.2.4. Neurološki neželjeni efekti
 - 5.4.2.5. Efekti na telesnu težinu
 - 5.4.2.6. Serotoninski sindrom
 - 5.4.3. NEŽELJENI EFEKTI DRUGIH ANTIDEPRESIVA
 - 5.4.3.1. Trazodon
 - 5.4.3.2. Venlafaksin
 - 5.4.3.3. Bupropion
 - 5.4.3.4. Mirtazapin
 - 5.4.3.5. Mianserin
 - 5.4.3.6. Moklobemid
 - 5.4.3.7. Tianeptin
- 5.5. TRETMAN NEŽELJENIH EFEKATA ANTIDEPRESIVA
- 5.6. IZOSTANAK POVOLJNOG ODGOVORA NA TERAPIJU
 - 5.6.1. Faktori povezani sa terapijom
 - 5.6.1.1. Doze antidepresiva
 - 5.6.1.2. Trajanje antidepresivne terapije
 - 5.6.1.3. Komplikansa
 - 5.6.2. Ispravno identifikovanje tipa depresije i izbor leka
 - 5.6.3. Komorbiditet
 - 5.6.4. Stadijumi rezistencije na primenu antidepresivne terapije
 - 5.6.1.1. Stadijum I
 - 5.6.1.2. Stadijum II
 - 5.6.1.3. Stadijum III
 - 5.6.1.4. Stadijum IV
 - 5.6.1.5. Stadijum V
 - 5.6.5. Postupci kod izostanka povoljnog terapijskog odgovora
- 5.7. ZAMENE ANTIDEPRESIVA I POJAČAVANJA DEJSTVA ANTIDEPRESIVA
 - 5.7.1. Izbor strategije
 - 5.7.2. Vreme za zamenu ili pojačavanje dejstva antidepresiva

- 5.7.3. Tehnika zamene antidepresiva
 - 5.7.3.1. SSRI
 - 5.7.3.1.1. SSRI - SSRI
 - 5.7.3.1.2. SSRI - TCA
 - 5.7.3.1.3. SSRI - Mianserin
 - 5.7.3.2. RIMA
 - 5.7.3.3. MAOI
 - 5.7.3.4. AD nove generacije
- 5.8. KOMBINOVANO MEDIKAMENTOZNO LEČENJE I MOGUĆNOSTI POTENCIRANJA EFEKATA ANTIDEPRESIVA
 - 5.8.1. Pojačavanje dejstva antidepresiva
 - 5.8.1.1. Primena litijuma
 - 5.8.1.2. Tireoidni hormoni
 - 5.8.1.3. Ostali lekovi
 - 5.8.1.4. Antikonvulzivi
 - 5.8.1.5. Dopaminergički agensi
 - 5.8.1.6. Psihostimulansi
- 5.9. TRAJANJE ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

6. PSIHOTERAPIJA U LEČENJU DEPRESIJE

- 6.1. Uvod
- 6.2. Indikacije
 - 6.2.1. Perzistirajući subdepresivni simptomi
 - 6.2.2. Akutna terapija blagih i umerenih depresija
 - 6.2.3. Akutna terapija teških depresivnih epizoda
 - 6.2.4. Faza produžene terapije (prevencije relapsa) i faza održavanja (profikatička terapija)
 - 6.2.5. Terapija hroničnih depresivnih poremećaja
- 6.3. Psihoterapija teraporezistentne depresije (TRD)
- 6.4. Efikasnost
- 6.5. Poređenje među psihoterapijama u lečenju depresije
- 6.6. Poređenje psihoterapije i farmakoterapije u lečenju depresije
- 6.7. Kombinovanje psihoterapije i farmakoterapije
- 6.8. Neželjene pojave u primeni psihoterapije
- 6.9. Trajanje psihoterapije
- 6.10. Zaključak

7. TERAPIJA DEPRESIJE TEHNIKAMA MOŽDANE STIMULACIJE

- 7.1. Uvod
- 7.2. ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA
 - 7.2.1. Indikacije
 - 7.2.2. Efikasnost
 - 7.2.3. Neželjene posledice
 - 7.2.4. Poseban oprez
 - 7.2.5. Konkomitantna terapija
 - 7.2.6. Trajanje lečenja
- 7.3. TRANSKRANIJALNA MAGNETNA STIMULACIJA

- 7.3.1. Indikacije
- 7.3.2. Efikasnost
- 7.3.3. Neželjene pojave
- 7.3.4. Poseban oprez
- 7.3.5. Konkomitantna terapija
- 7.3.6. Trajanje tretmana
- 7.4. STIMULACIJA VAGUSNOG NERVA
- 7.5. Zaključak

8. KOMPLEMENTARNE I ALTERNATIVNE TERAPIJE U LEČENJU DEPRESIJE

- 8.1. Fizička aktivnost - vežbanje
- 8.2. Biljni lekovi i nutritivni suplementi
- 8.3. Polinezasićene masne kiseline
- 8.4. Folati
- 8.5. S-Adenozil-L-Metionin (S-AMe)
- 8.6. Hypericum perforatum ekstrakt (kantaron, St. John's Wort)
- 8.7. Terapija svetlom – fototerapija
- 8.8. Joga
- 8.9. Akupunktura
- 8.10. Homeopatija
- 8.11. Modifikacija stila života

9. POSEBNI PROBLEMI U LEČENJU DEPRESIVNIH POREMEĆAJA

9.1. KOMORBIDITET DEPRESIJE I DRUGIH PSIHIJATRIJSKIH I SOMATSKIH POREMEĆAJA

9.1.1. NEAFEKTIVNI PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI

- 9.1.1.1. Anksiozni poremećaji
- 9.1.1.2. Demencije
- 9.1.1.3. Poremećaji izazvani psihoaktivnim supstancama
- 9.1.1.4. Poremećaji ličnosti
- 9.1.1.5. Poremećaji ishrane

9.1.2. SOMATSKE BOLESTI

- 9.1.2.1. Parkinsonova bolest
- 9.1.2.2. Maligne bolesti
- 9.1.2.3. Dijabetes
- 9.1.2.4. Koronarna bolest
- 9.1.2.5. Hipertenzija
- 9.1.2.6. Moždani udar
- 9.1.2.7. Gojaznost
- 9.1.2.8. Zaraženost HIV-om
- 9.1.2.9. Bolni sindromi
- 9.1.2.10. Glaukom

9.1.3. Opšte preporuke za lečenje depresije u komorbiditetu sa somatskim i mentalnim poremećajima

10. POSEBNE POPULACIJE PACIJENATA

10.1. LEČENJE DEPRESIJE KOD DECE I ADOLESCENTA

- 10.1.1. Dijagnostički kriterijumi
- 10.1.2. Epidemiološke karakteristike
- 10.1.3. Klinička slika
- 10.1.4. Diferencijalna dijagnoza
- 10.1.5. Klinički tok
- 10.1.6. OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA DEPRESIJE DECE I MLADIH
 - 10.1.6.1. Poverljivost
 - 10.1.6.2. Skrining
 - 10.1.6.3. Procena težine depresivnog poremećaja kod dece i mladih
 - 10.1.6.4. Dijagnoza
 - 10.1.6.5. Terapija
 - 10.1.6.6. Izbor antidepresiva
 - 10.1.6.6.1. SSRI
 - 10.1.6.6.1.1. Fluoksetin
 - 10.1.6.6.1.2. Sertralin
 - 10.1.6.6.1.3. Citalopram
 - 10.1.6.6.1.4. Paroksetin
 - 10.1.6.6.2. SNRI
 - 10.1.6.6.2.1. Venlafaksin (SNRI)
 - 10.1.6.6.3. NaSSA
 - 10.1.6.6.3.1. Mirtazapin
 - 10.1.6.6.4. Triciklični antidepresivi
 - 10.1.6.7. Kantarion
 - 10.1.6.8. Tok i faze lečenja
 - 10.1.6.9. Elektrokonvulzivna terapija (EKT)
 - 10.1.6.10. Neuromodulacija korišćenjem transkranijalne magnetne stimulacije u repetitivnoj formi (rTMS)
- 10.1.7. Teraporezistentna depresija (TRD)

10.2. LEČENJE DEPRESIJE U POJEDINIM GENERATIVNIM FAZAMA ŽENA

- 10.2.1. Premenstrualni disforični poremećaj
- 10.2.2. Depresija tokom trudnoće
- 10.2.3. Postpartalna depresija
- 10.2.4. Rizici uzimanja lekova tokom dojenja
- 10.2.5. Menopauza

10.3. DEPRESIVNI POREMEĆAJI KOD STARIJIH OSOBA

- 10.3.1. Izbor leka
- 10.3.2. Izostanak odgovora na terapiju

11. LEČENJE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

12. KOMPLIJANSA

- 12.1. Zastupljenost izostanka komplijanse
- 12.2. Prediktori izostanka komplijanse

- 12.3. Kada posumnjati na izostanak kompliance?
- 12.4. Kako popraviti compliance

13. UMETO ZAKLJUČKA

14. LITERATURA

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 sa primarnom dijagnozom depresije, kao i za one osobe kod kojih se depresija javila udruženo sa 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 sigifikantna 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 sa 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.

Vodič nije pisan sa 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. Dakle, 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 konsultaciji sa depresivnom osobom i ljudima koji o njoj brinu, u posebnim životnim okolnostima i posebnom trenutku života te osobe.

1. UVOD

Depresivni poremećaji (depresije) smatraju se jednim od najvećih zdravstvenih problema od javnog značaja zbog više razloga: 1) visoke prevalencije – 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 (Anderews i sar, 2005; Moffitt i sar, 2010). Uzimajući u obzir evolutivnu perspektivu, mogli bi se spekulirati 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 sapiens*a napred, u potrazi za novim teritorijama i izazovima. Primena evolutivnih teorija može, takođe, dovesti do novih pristupa tretmanu i novim etiološkim teorijama (Nesse, 2009; 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 su u 10-oj Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10) (SZO, 1992) podeljeni na: **Depresivnu epizodu**, različitog intenziteta i kvaliteta – „sa somatskim simptomima“, sa „psihotičnim simptomima“ (tabela 1), **Rekurentni depresivni poremećaj** koji podrazumeva najmanje dve depresivne epizode koje razdvaja interval bez simptoma u trajanju od dva meseca i perzistentni depresivni poremećaj – **Distimiju** (tabela 2).

Tabela 1. Dijagnoza depresivnog poremećaja prema MKB-10

Simptomi depresivne epizode	Depresivne epizode prema težini i kvalitetu
Tipični simptomi 1. Depresivno raspoloženje	Blaga depresivna epizoda - 2 tipična + 2 od ostalih simptoma
	Umereno jaka depresivna epizoda - 2 tipična + 3-4 od ostalih simptoma

<p>2. Gubitak interesovanja i zadovoljstva 3. Smanjenje energije, povećana zamornost, umanjena aktivnost</p>	<p>Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma - 3 tipična + 4 ili više od ostalih simptoma</p> <p>Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima - 3 tipična + 4 ili više od ostalih + psihotični simptomi (sumanute ideje: bede, krivice, hipohondrijske, nihilističke i druge; halucinacije; depresivni stupor)</p>
	<p>Depresivna epizoda sa somatskim simptomima</p>
<p>Drugi česti simptomi/ ostali simptomi a) Oštećenje koncentracije i pažnje b) Smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje c) Osećanje krivice i bezvrednosti (čak i u blagom tipu depresije) d) Sumoran i pesimistički pogled na budućnost e) Ideje o samopovređivanju ili suicidu f) Poremećeno spavanje g) Snižen apetit</p>	<p>Somatski simptomi*</p> <ul style="list-style-type: none"> - gubitak interesovanja ili zadovoljstva u aktivnostima koje normalno pričinjavaju zadovoljstvo - nedostatak emocionalnog odgovora na prijatne događaje i okruženje - jutarnje buđenje 2 ili više sati pre uobičajenog - depresija teža ujutro - jasna psihomotorna retardacija ili agitacija - naznačen gubitak apetita - gubitak težine (5% ili više tokom poslednjeg meseca) - naznačen gubitak libida <p>* prisutna najmanje 4 od navedenih simptoma; - kod blage i umereno jake depresivne epizode posebno označiti; podrazumeva se kod teške depresivne epizode</p> <p>Depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima</p> <p>Psihotični simptomi*</p> <ul style="list-style-type: none"> - sumanute ideje ili halucinacije, najčešće sa krivicom, depresivnim, hipohondrijskim ili nihilističkim sadržajem, idejama odnosa ili idejama persekucije - depresivni stupor - sa raspoloženjem saglasni psihotični simptomi (npr. sumanute ideje krivice, bezvrednosti, somatskog oboljenja ili predstojeće nesreće; podrugljive ili osuđujuće halucinacije); - sa raspoloženjem nesaglasni psihotični simptomi (npr. sumanute ideje proganjanja i odnosa, halucinacije bez afektivnog sadržaja) <p>*Psihotični simptomi mogu se javiti samo kod teške depresivne epizode</p>
<p style="text-align: center;">Trajanje simptoma najmanje 2 nedelje</p>	

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 drugim entitetima: Organski mentalni poremećaj (Organski depresivni poremećaj) i Neurotski, sa stresom povezani i somatoformni poremećaji: podgrupa Drugi anksiozni poremećaji – Mešoviti anksiozni i

depresivni poremećaj i podgrupa Reakcija na težak stres i poremećaji prilagođavanja - Kratkotrajna depresivna reakcija, Produžena depresivna reakcija i Mešovita anksiozna i depresivna reakcija (dijagnostičke kriterijume za depresivna ispoljavanja iz grupe Neurotski, sa stresom povezani i somatoformni poremećaji videti u tabelama 3 i 4).

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi (za istraživanja) za distimiju prema MKB-10

<p>A. Period od najmanje 2 godine konstantnog ili konstantno rekurentnog depresivnog raspoloženja. Umetnuti periodi normalnog raspoloženja retko traju duže od nekoliko nedelja. Nema epizoda hipomanije.</p>
<p>B. Nijedna epizoda depresije (ili vrlo mali broj) u tom dvogodišnjem periodu nije dovoljno teška ili dugotrajna da bi ispunila kriterijume za dijagnostiku rekurentnog, blagog depresivnog poremećaja.</p>
<p>C. Za vreme bar nekih perioda depresije, najmanje 3 od sledećih simptoma treba da su prisutni:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. snižena energija ili aktivnost 2. insomnija 3. gubitak samopouzdanja ili osećanje neadekvatnosti 4. teškoće koncentracije 5. česta plačljivost 6. gubitak interesovanja ili uživanja u seksu i drugim aktivnostima koje pružaju zadovoljstvo 7. osećanje beznadežnosti ili očajanja 8. osećanje nesposobnosti suočavanja sa rutinskim odgovornostima svakodnevnog života 9. pesimizam u vezi sa budućnošću ili preterano razmišljanje o prošlosti 10. socijalno povlačenje 11. smanjena govornost.
<p>Napomena: ako je potrebno, vreme početka se može označiti kao rano (u kasnim tinejdžerskim ili dvadesetim godinama) ili kasno (obično između 30. i 50. godine, koje prati jednu afektivnu epizodu)</p>

Tabela 3. Dijagnostički kriterijumi za mešoviti anksiozni i depresivni poremećaj prema MKB-10 (prilagođeno)

<p>Prisutni su i simptomi anksioznosti i simptomi depresije, ali ni jedna vrsta simptoma nije izražena u dovoljnoj meri da bi ispunjavala kriterijume za depresivnu epizodu ili neki od anksioznih poremećaja.</p>
<p>Neki vegetativni simptomi (kao tremor, palpitacije, suva usta, bućkanje u stomaku itd) moraju biti prisutni, makar intermitentno; ne treba koristiti ovu kategoriju ako postoji samo zabrinutost ili</p>

preterana uznemirenost bez vegetativnih simptoma.
Osobe sa ovom mešavinom relativno blagih simptoma često se vide u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ali još veći broj postoji u opštoj populaciji kod onih koji nikad ne dolaze do zdravstvene ili psihijatrijske službe.

Tabela 4. Kratkotrajna i produžena depresivna reakcija, mešovita anksiozno-depresivna reakcija prema MKB-10 (prilagođeno)

Poremećaji se javljaju u periodu prilagođavanja na značajne životne promene i ne bi se javili bez delovanja stresora. Važna je uloga individualne predispozicije ili vulnerabilnosti.
Manifestacije: depresivno raspoloženje, anksioznost, briga (ili mešavina ovog), osećanje nesposobnosti da se bori, planira unapred ili nastavi kao do sada, neki nivo oštećenosti obavljanja svakodnevnih poslova. Poremećaji ponašanja (npr. agresivno ili antisocijalno) mogu biti pridruženi, naročito kod adolescenata. Nijedan od simptoma nije dovoljne težine ili izraženosti da bi sam po sebi opravdao specifičniju dijagnozu (npr. depresivna epizoda).
Početak je obično unutar mesec dana nakon pojave stresnog događaja.
Kratkotrajna depresivna reakcija: prolazno, blago depresivno stanje, čije trajanje ne prelazi 1 mesec.
Produžena depresivna reakcija: blago depresivno stanje koje se javlja kao odgovor na produženu izloženost stresnoj situaciji, čije trajanje može da pređe 6 meseci.
Mešovita anksiozno-depresivna reakcija: ističu se simptomi anksioznosti i depresije ali ne do nivoa opisanog u mešovitom anksioznom i depresivnom poremećaju.

2.1. Karakteristike depresivnih ispoljavanja od posebnog značaja za lečenje

Sve više kliničara i istraživača obraćaju pažnju na prepoznavanje (i eventualno lečenje) takozvanih **subsindromskih depresija**. Ovi poremećaji ne ispunjavaju sve kriterijume za dijagnostiku depresivne epizode (videti tabele 2, 3 i 4). Subsindromska depresija slična je drugim stanjima koja su u prošlosti bila poznata kao „neurotska“ ili „karakterološka“ depresija. Rezultati nekih studija ukazuju da subsindromska depresija izaziva značajan morbiditet, psihosocijalno i radno onesposobljava osobu, dovodi do apsentizma i povećava ekonomsku cenu depresije. Važno je istaći da se subsindromske depresije mnogo češće javljaju kod osoba koje imaju istoriju depresije, često prethode ispoljavanju „pune“ kliničke slike depresivne epizode ili perzistiraju između epizoda (Ayuso-Mateos i sar, 2010).

Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima (tabela 1). Ovaj oblik depresije može da izazove diferencijalno-dijagnostičke probleme, naročito ako psihotični simptomi nisu saglasni raspoloženju, a samim tim da dovede 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 (Sartorius, 2001). Depresija povećava rizik od suicida, u poređenju sa opštom populacijom četiri puta, a 20 puta kod osoba sa teškim oblicima depresije (Bostwick i Pankratz, 2000). Faktorima rizika za suicid kod depresivnih osoba smatra se 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 (neprovociranu antidepresivima) hipomaničnu ili maničnu epizodu (Kovacs, 1996) 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 članu porodice (pratiocu pacijenta) postavi pitanje o periodu/periodima u životu sa: povišenim raspoloženjem, hiperaktivnosti, smanjenom potrebom za spavanjem i drugim simptomima (hipo)manije. Veliki broj istraživanja nije potvrdio 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 sa atipičnom depresijom ima povećanu potrebu za spavanjem, povećava se apetit i telesna težina, a žudnja za povećanim unosom ugljenih hidrata je uobičajeni simptom (Magnusson i Partonen, 2005). Početak je obično u trećoj deceniji života. Atipična depresija može biti udružena i sa poremećajima ličnosti.

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. Procenjuje se da se prevalenca kreće između 4% i 10% za depresivnu epizodu, između 2,5% i 5% za distimiju (Waraich i sar, 2004) i u opštoj populaciji između 3,1% i 10,1% (medijana 6,9%) (Wittchen i Jacobi, 2005). Point-prevalenca za depresivnu epizodu među adolescentima (16 do 17 godina) u Velikoj Britaniji 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. i 64. godine života (Waraich i sar, 2004). Mnogi socioekonomski faktori značajno utiču na stopu prevalence, a u istraživanjima se najčešće pominju: nezaposlenost, siromaštvo (pripadnost nižoj socioekonomskoj 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.

Depresivni poremećaji imaju veći uticaj na opšte zdravstveno stanje nego neke telesne bolesti, npr: angina pectoris, artritis, astma i dijabetes. Pored toga, depresija udružena sa hroničnim telesnim bolestima pogoršava zdravlje više nego kada se telesna bolest javi sama ili u kombinaciji sa drugom telesnom bolešću (Moussavi i sar, 2007). Depresija negativno utiče na bračne i porodične relacije, a roditeljska depresija može dovesti do zanemarivanja dece i pojave značajnih poremećaja (Ramachandani i Stein, 2003).

4. OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA DEPRESIJA

4.1. Dijagnoza

Ispravno postavljena 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 faktora, odnosno 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) – upitnik samoprocene, koji se sastoji od 9 pitanja koja odgovaraju DSM-IV kriterijumima za postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja. Ukupni skor od 10 ili više ukazuje sa velikom verovatnoćom da se kod navedenog pacijenta 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 posebno treba voditi računa o prisustvu drugih psihijatrijskih ili telesnih poremećaja. Ovi poremećaji 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).

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 (Weiss i sar, 1997). Potrebno je pacijenta edukovati o prirodi i osobinama depresivnog poremećaja, ukazati mu na očekivani oporavak, kao i na potrebu za pridržavanjem preporučene terapiji. 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 ambulantne kontrole radi procene kliničke slike, reagovanja na terapiju i kontinuiranih reevalucija suicidalnog rizika.

4.3. Suicidalni rizik

Rizik od suicida je među psihijatrijskim pacijentima najveći kod osoba sa depresijom (Angst i sar, 1999).

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 uspeli (Reesal i sar, 2001)?

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.

Cilj bolničkog lečenja je postizanje remisije što uključuje i sposobnost samostalnog funkcionisanja u svojoj sredini (Reesal i sar, 2001). Nakon postizanja ovog cilja indikovano je planirati prekid bolničkog lečenja, pri čemu je neophodno aktivno ušćeće i pacijenta i članova porodice, uz neophodan dogovor o nastavku lečenja u ambulantnim uslovima putem redovnih lekarskih kontrola. Inače, bolničko lečenje treba da je što kraće, ali je glavni parametar stanje bolesnika.

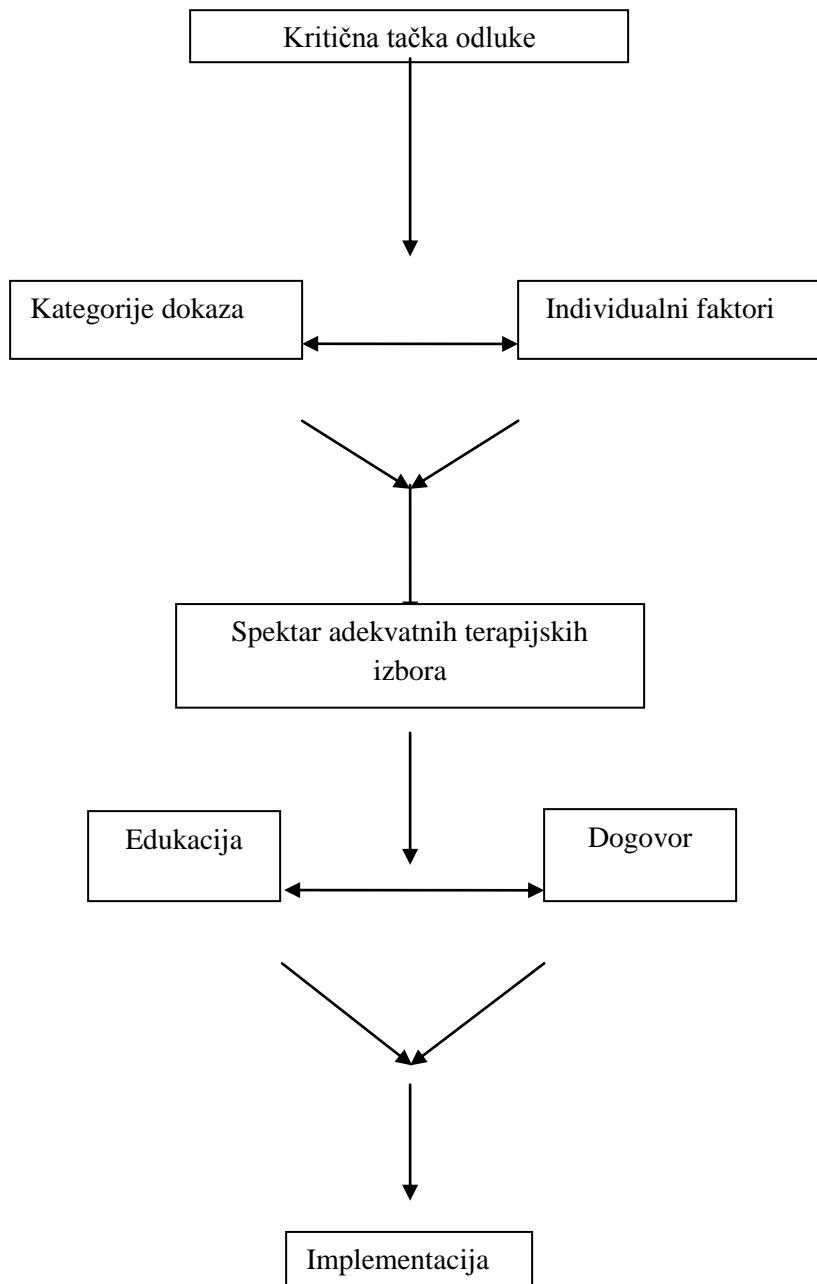
Najvažniji klinički principi u lečenju depresije prikazani su u tabeli 5.

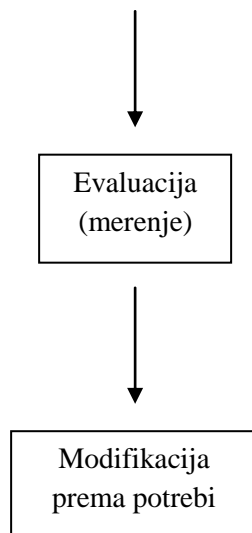
Tabela 5. Osnovni klinički principi lečenja depresije

<ul style="list-style-type: none"> • Detaljna procena pacijenta
<ul style="list-style-type: none"> • Procena suicidalnog rizika pri svakoj kontroli
<ul style="list-style-type: none"> • Cilj lečenja je remisija - potpuno povlačenje simptoma i povratak na premorbidni nivo funkcionisanja
<ul style="list-style-type: none"> • Glavne faze lečenja: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Akutna faza ▪ Produžena terapija ▪ Profilaktička terapija
<ul style="list-style-type: none"> • Praćenje odgovora na terapiju
<ul style="list-style-type: none"> • Revizija dijagnoze i dosadašnjeg lečenja svake 4 nedelje ukoliko valjan odgovor na terapiju izostane

Opšti pristup donošenju odluka u terapiji psihijatrijskih pacijenata je prikazan na slici 1 (Sachs, 2006). U ovoj shemi, početna, kritična tačka odluke naslanja se na faktore vezane za sam poremećaj (na primer, način razvoja epizode ili ishod epizode). Kliničar integriše izbore zasnovane na dokazima sa faktorima koji su individualni za svakog pacijenta i koji mogu uticati na navedene izbore ili da pomognu u odluci koji je od terapijskih izbora najadekvatniji. Pacijentu se tada predstavljaju mogući terapijski izbori, edukuje se o postojećim dokazima i postiže se kolaborativna odluka. Po primeni dogovorenog terapijskog izbora pristupa se merenju ishoda, na prethodno zajednički odabran i definisan način (na primer merenje ciljnih simptoma). Stalnom evaluacijom da li su ciljevi dostignuti vrši se i stalna procena terapijskih odluka.

Slika 1. Shema za donošenje odluka u terapiji major depresije





4.5. Tok i ishod

Prva depresivna epizoda obično se javlja u periodu od ranih 20-ih do ranih 30-ih godina života (Weissman i sar, 1996). Danas postoji saglasnost da se remisija uspostavlja kod otprilike 50% obolelih posle jedne godine ispoljavanja depresivne epizode (Bland i sar, 1997). Depresija je bolest koja se najčešće ispoljava ponovljenim epizodama. Akutni kratkotrajni ishod obično je povoljan, pri čemu većina pacijenata pokazuje poboljšanje, a 20%-30% manifestuju parcijalnu remisiju sa rezidualnim simptomima. Oko 30% osoba doživi relaps tokom prve godine, dok 70% do 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 (Lee i sar, 1988). Tokom dvanaestogodišnjeg praćenja depresivni pacijenti su proveli i do 15% svog vremena u depresivnoj epizodi (Judd i sar, 1998). Subsindromska depresija pojavljuje se još češće: pacijenti su ispoljavali bar 2 simptoma depresije tokom najmanje 59% vremena. Kao što je već rečeno 10% do 15% depresivnih osoba izvrši suicid, odnosno 60% do 70% od svih suicida izvrše depresivne osobe (Stahl, 2000).

U tabeli 6 navedene su skale koje se najčešće koriste u proceni težine depresivnog poremećaja. Iste skale se koriste i pri evaluaciji toka lečenja.

Tabela 6. Skale procene depresije

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

4.6. 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. Stepenn 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 odnosno stanje tzv. "normalnosti". U istraživanjima se remisija najčešće definiše skorom manjim od 8 na Hamiltonovoj skali za procenu depresije (HDRS), mada je jasno da i 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, skor 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 podrazumeva redukciju 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 podrazumeva redukciju skora na HDRS za manje od 25% ili skor 4 ili više na CGI skali. Kod ovih pacijenata preporučuje se zamena antidepresivne terapije.

Rezidualnim simptomima u novije vreme poklanja se sve više pažnje. Oni 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 ogleđa se u tome da njihovo prisustvo upućuje na visok stepen rizika od relapsa ili pojave nove epizode poremećaja (Judd i sar, 1998).

Oporavak od depresivne epizode je ishod terapije čije definicije su nejasne i 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 redukvnog interesovanja, uz prisustvo ne više od tri preostala simptoma velike depresije tokom tri nedelje.

Relaps predstavlja ponovno javljanje depresivnih simptoma u periodu kraćem od 6 meseci nakon akutnog odgovora na terapiju i smatra se delom prethodne epizode depresivnog poremećaja.

Recidiv podrazumeva pojavu depresivnih simptoma nakon više od 6 meseci od oporavka od prethodne epizode i odgovarao bi javljanju nove epizode depresivnog poremećaja.

Depresivni proboj podrazumeva pojavu relapsa ili recidiva tokom dugotrajne (produžne ili profilaktičke) antidepresivne terapije.

Na depresiju se u novije vreme sve češće gleda kao na rekurentni ili hronični, a ne na akutni poremećaj - kod najvećeg broja pacijenata viđaju se recidivi i/ili hronični - rezidualni simptomi (Angst i sar, 1999). Takva shvatanja bitno utiču na koncipiranje lečenja, kako u smislu postavljanja terapijskih ciljeva, tako i kada se radi o planiranju terapijskih strategija odnosno, algoritama.

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

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

Ako se proceni da i dalje postoji rizik od relapsa ili nove epizode, lečenje se, nakon uspostavljanja remisije, nastavlja u naredne 2 godine. Doza medikamena 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 i kada postoje drugi faktori rizika za recidiv kao što su: rezidualni simptomi; veći broj prethodnih epizoda; prisustvo psihosocijalnih stresora; početak poremećaja u mlađem životnom dobu; istorija teških ili dugotrajnih epizoda; podaci o ranijem neadekvatnom odgovoru na terapiju.

5. FARMAKOTERAPIJA DEPRESIJA KOD ODRASLIH

5.1. Izbor inicijalnog tretmana

Terapijski cilj u akutnoj fazi je postizanje remisije i potpunu povratak pacijenta na bazični nivo funkcionisanja. Sama remisija definiše se kao odsustvo i neraspoloženja i redukovnog interesovanja, uz prisustvo ne više od tri preostala simptoma velike depresije tokom tri nedelje.

Pokazano je da je efikasnost pojedinih grupa antidepresivnih lekova (AD) (kao i antidepresivnih lekova unutar jedne terapijske grupe) podjednaka (Stahl, 2008). Zbog toga je izbor antidepresiva u mnogome zasnovan na sledećem (NICE, 2010):

- istorija prethodnog povoljnog odgovora na određeni antidepresiv
- komorbidno psihijatrijsko oboljenje koje specifično reaguje na terapiju određenom klasom antidepresiva (npr. opsesivno-kompulzivni sindrom i SSRI ili klomipramin)
- konkomitantno somatsko oboljenje zbog kojeg određeni antidepresiv može biti škodljiviji ili se znatno lošije podnosi
- podnošljivost tj. odsustvo neželjenih efekata tokom prethodne primene antidepresiva
- pretpostavljeni profil neželjenih efekata (tj. sedacija, seksualni neželjeni efekti, povećanje telesne težine)
- niska letalnost prilikom predoziranja

- primena konkomitantne medikacije koja ima značajnu interakciju sa primenjenim antidepresivom
- farmakološke osobine leka (tj. poluvreme života, dejstvo na citohrom P450 izoenzime, interakcije sa drugim lekovima)
- cena, uz mesto na pozitivnoj listi lekova (dostupnost).

Na tabeli 7 prikazane su početne i uobičajne doze antidepresiva za koje je pokazano da su nesumnjivo efikasni u tretmanu velikog depresivnog poremećaja.

Tabela 7. 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
DNRI		
Bupropion®	150	300-450
SNRI		
Venlafaksin®	37.5	75-375
Desvenlafaksin®	50	50
Milnacipran*	50	100-200
Duloksetin®	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		
Minaserin®	30-60	60-120
Maprotilin®	25-75	100-225
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 – Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi
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

Tri velike pregledne studije objavljene posle 2001. godine nisu pokazale postojanje jasnih razlika u efikasnosti i podnošljivosti između različitih antidepresiva druge generacije (koji su svi imali prvi nivo dokaza efikasnosti) (Gartlehner sar, 2007; NICE, 2004). Uz činjenicu da ne postoje jasni prediktori ishoda primene antidepresiva, danas se svi antidepresivi druge generacije smatraju lekovima prvog izbora u lečenju depresije. TCA se preporučuju kao lekovi drugog izbora usled profila neželjenih efekata i sigurnosti prilikom predoziranja. Trazodon se, takođe, smatra antidepresivom drugog izbora zbog izražene sedacije koju izaziva. Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI) preporučuju se kao lekovi trećeg izbora zbog problema sa sigurnošću primene. Selektivni MAO-B inhibitor, selegilin, ima bolji sigurnosni profil od klasičnih MAO inhibitora, ali usled dijetalnih restrikcija (prilikom korišćenja doza većih od 6 mg) i potencijalnih interakcija sa drugim lekovima tretira se kao antidepresiv drugog izbora. Reverzibilni MAO-A inhibitor (Moklobemid) predstavlja, takođe, AD drugog izbora.

U celini gledano, izbor antidepresiva prvog reda i dalje zavisi od individualne procene i uklapanja kliničkih faktora poput podnošljivosti, individualnih karakteristika pacijenta i cene, odnosno, dostupnosti leka.

5.2. Komparativna prednost SSRI i novih antidepresiva

Za većinu pacijenata SSRI, SNRI, mirtazapin ili bupropion su optimalni lekovi prvog izbora. Primenu MAO inhibitora treba ograničiti na pacijente koji nisu reagovali na druge lekove.

Većina randomizovanih kliničkih studija su dizajnirane da procene efikasnost antidepresiva u odnosu na placebo tako da nisu podesne da detektuju male ali klinički značajne razlike između pojedinih antidepresiva. Meta-analize mogu obezbediti određene uporedne informacije ali ni u kom slučaju ne predstavljaju zamenu za visoko kvalitetne randomizovane kliničke studije. Skorašnje meta-analize nisu pokazale značajnu razliku između klasičnih antidepresiva (TCA, MAOI) i SSRI. Samo neke meta-analize pokazale su male razlike između novih antidepresiva, npr. venlafaksina u odnosu na SSRI (Nemeroff i sar, 2008); escitaloprama u odnosu na komparativne antidepresive (Kennedy i sar, 2009). Pored toga, treba napomenuti da je jedna grupa istraživača sprovedla sistematske komparativne meta-analize (Lam i sar, 2009) i zaključila da samo sertralin pokazuje dokaze za superiornu efikasnost u nekim studijama u odnosu na druge antidepresive (Cipriani sar, 2008). Sa druge strane, u pregledu multiplih meta-analiza (u kojima su analizirana i direktna i indirektna poređenja) poređeno je 12 antidepresiva druge generacije – pokazana je mala superiornost u stopi odgovora na terapiju escitaloprama, mirtazapina, sertralina i venlafaksina u odnosu na druge antidepresive (Cipriani i sar, 2009).

Konačno, panel internacionalnih eksperata poredio je jedan na jedan randomizovane kliničke studije antidepresiva i zaključio da postoje definitivni dokazi (definisano kao prisustvo dve ili više kvalitetnih randomizovanih kliničkih studija uz prisustvo meta-analiza koje

podržavaju ovakve rezultate) da su klomipramin, escitalopram i venlafaksin superiorni u odnosu na druge antidepresive. Pokazano je, takođe, da za duloksetin, milnacipran i mirtazapin postoje verovatni dokazi (najmanje 2 randomizovane kliničke studije i/ili meta-analize koje podržavaju ovakve studije) o superiornosti u odnosu na SSRI antidepresive (najčešće fluoksetin) (Montgomery i sar, 2007).

5.3. Antipsihotici u lečenju depresije

Veliki broj randomizovanih kliničkih studija pokazao je efikasnost atipičnog antipsihotika, kvetiapina, u monoterapiji unipolarne, nepsihotične depresije (Cutler i sar, 2009). Imajući u vidu da ovi dokazi pripadaju dokazima prvog nivoa, kvetiapin je prihvaćen kao efikasan antidepresiv. Danas je sve više mišljenja, međutim, da je registracija antipsihotika za tretman nepsihotične depresije preuranjena. Tako se smatra da su potrebne dodatne studije (Brooke i sar, 2005) uz posebnu evaluaciju neželjenih efekata (pre svega metaboličkog sindroma ali i ekstrapiramidalnih neželjenih efekata npr. tardivne diskinezije (Keck i sar, 2000). Na kraju, potrebno je dobiti odgovor i na pitanje da li antipsihotici mogu prevenirati nastanak ponovne epizode depresije (Suppes i sar, 2009). Zbog svega toga, a posebno imajući u vidu profil neželjenih efekata i relativni nedostatak komparativnih studija sa SSRI i novim antidepresivima, kvetiapin je preporučen u drugoj liniji terapije depresije.

5.4. Evaluacija odgovora na terapiju

Pre svega značajno je da pacijent prima ordiniranu terapiju u adekvatnoj, efikasnoj dozi tokom dovoljno dugog vremenskog perioda. Neophodno je 4-8 nedelja pre donošenja zaključka o efikasnosti primenjene terapije. Radi potpunog odgovora na terapiju akutna faza tretmana treba da se nastavi fazom produženog tretmana.

Ukoliko je odgovor na primenu terapiju manji od umerenog, neophodna je ponovna procena sledećih faktora i modifikacija terapijskog plana:

- dijagnoza (kritička procena adekvatnosti dijagnoze)
- neželjeni efekti terapije
- prisustvo komorbidnih oboljenja
- psihosocijalni faktori
- kvalitet terapijskog saveza
- komplijantnost
- analiza farmakokinetičkih faktora u cilju propisivanja optimalne doze antidepresiva
- ukoliko se pacijent nalazi na psihoterapiji potrebno je proceniti učestalost seansi ali i adekvatnost psihoterapije za konkretnog pacijenta.

5.5. Indikacije za primenu antidepresiva

Antidepresivi su lekovi prvog izbora u terapiji sledećih depresivnih poremećaja: 1) umerene i teške epizode velike depresije kod odraslih bez obzira na prisustvo spoljašnjih faktora; 2) subsindromske depresije koja traje 2 godine ili duže (distimija); 3) 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.

Antidepresivi nisu lekovi prvog izbora u tretmanu sledećih oblika: 1) kratkotrajne, subsindromske depresije odraslih (njihovu primenu treba razmotriti u slučaju da depresija traje duže od 2-3 meseca ili ukoliko postoji istorija prethodnih epizoda depresije umerenog ili teškog intenziteta); 2) depresije kod dece i adolescenata (ali ih treba razmotriti kada drugi tretmani ne

dovedu do značajnog terapijskog odgovora ili ukoliko postoji istorija prethodnih epizoda depresije umerenog ili teškog intenziteta – specifičan tretman dece i mladih prikazan je kasnije).

Izbor antidepresiva 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 antidepresivima koji imaju bolju podnošljivost i veću sigurnost prilikom predoziranja (namernog ili zadesnog). U tom smislu prednost imaju selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi (NaSSA), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), bupropion i tianeptin. Primenu starijih tricikličnih antidepresiva (TCA) treba ograničiti na slučajeve neuspeha pri primeni antidepresiva prvog izbora.

5.5.1. Praktična pitanja prilikom primene antidepresiva u akutnoj fazi tretmana

Neophodno je kontrolisati stanje pacijenta svakih 7 ili najviše 14 dana nakon uvođenja antidepresiva, a prema kliničkom stanju i potrebama pacijenta. Edukacija pacijenta je važan deo tretmana, posebno u pogledu pitanja o prirodi depresivnog poremećaja, mogućnosti pogoršanja depresije, pojave suicidalnih misli, mogućim neželjenim efektima i korisnosti primene antidepresiva, pretpostavljenom trajanju tretmana, kao i problemima koji se mogu javiti u slučaju naglog obustavljanja terapije.

Prilikom svakog kontrolnog pregleda neophodno je utvrditi odgovor na terapiju, komplikansu, prisustvo neželjenih efekata i suicidalni rizik. Preporučuje se korišćenje jednostavnih, standardizovanih psihijatrijskih skala procene za svaku od navedenih oblasti. Posebno treba imati u vidu da odsustvo značajnog poboljšanja nakon 2–4 nedelje tretmana značajno redukuje verovatnoću kasnijeg, tzv. odloženog odgovora na terapiju. Uvek treba proceniti mogućnost ograničenja dostupnosti antidepresiva pacijentu, posebno u slučajevima primene toksičnijih vrsta antidepresiva, a u cilju smanjenja rizika od smrtnog ishoda ili značajnih komplikacija kao posledice eventualnog zadesnog ili namernog predoziranja antidepresivima.

U slučaju primene tricikličnih antidepresiva (TCA) ili lekova koji zahtevaju postepeno povišenje doze neophodno je dozu povećavati svakih 3–7 dana u cilju izbegavanja nastanka mogućih neželjenih efekata.

Uvek je potrebno primeniti dozu antidepresiva za koju je ustanovljena efikasnost a uzimajući u obzir starost i opšte zdravstveno stanje pacijenta. Ciljana doza TCA je doza ekvivalentna ≥ 125 mg imipramina (ukoliko nema problema sa podnošljivošću).

Ako pacijent odreaguje na nižu dozu antidepresiva neophodno je povećati dozu antidepresiva do one čija efikasnost je potvrđena, a u cilju smanjenja mogućnosti nastanka relapsa tokom faze kontinuiranog tretmana. Ukoliko usled pojave neželjenih efekata nije moguće povišati dozu antidepresiva potrebno je nastaviti terapiju sa dozom antidepresiva koju pacijent podnosi i na koju je odreagovao, ali uz pomno praćenje zbog moguće pojave simptoma relapsa. Određivanje nivoa antidepresiva u krvi (therapeutic drug monitoring) od značaja je uglavnom prilikom primene TCA i dolazi u obzir ukoliko postoji sumnja na toksičnost antidepresiva. Pored toga, ovo je pouzdan način utvrđivanja komplikantnosti pacijenta, posebno u slučajevima izostanka terapijskog odgovora prilikom primene adekvatnih doza antidepresiva.

5.5.2. Antidepresivi i njihova povezanost sa suicidalnošću

Poslednjih godina velika pažnja javnosti usmerena je na pitanje učestalije pojave suicidalnosti tokom primene antidepresiva, naročito kod mladih osoba. Međutim, meta-analize randomizovanih kliničkih studija nisu pokazale bilo kakve dokaze za povećanje suicidalnosti tokom primene SSRI ili novih antidepresiva (Hammad i sar, 2006), niti je to pokazano

farmakoepidemiološkim studijama (Moller, 2006). Šta više, opservacione studije pokazale su i protektivne efekte primene SSRI na pokušaje suicida kod odraslih (Barbui sar, 2009). U celini posmatrano, ne postoje jasni dokazi da su SSRI ili novi antidepresivi povezani sa povećanjem suicidalnosti mladih ili starijih punoletnih pacijenata.

5.5.3. Interakcije antidepresiva sa drugim lekovima

Istovremena primena više medikamenata (polifarmacija) česta je u lečenju depresivnih pacijenata. Ovo je uslovljeno većim brojem faktora: dugotrajnošću lečenja, visokom prevalencom somatskih oboljenja kao i ograničenim odgovorom na primenu monoterapije antidepresivima. Zbog sveg navedenog, interakcije ostalih lekova sa antidepresivima 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). Ipak, postoje samo ograničeni podaci o ovim interakcijama (Nieuwstraten i sar, 2006). Većina interakcija lekova sa antidepresivima uključuje citohrom P450 (CYP) enzimski metabolički put (Ereshefsky i sar, 2005) ili p-glikoprotein membranski transporter (Weiss i sar, 2003).

Budući da se većina antidepresiva prvog reda metaboliše putem nekoliko CYP izoenzimskih puteva obično ne dolazi do klinički značajnih interakcija sa drugim lekovima koji deluju kao inhibitori ili induktori CYP izoenzima. Rifampicin indukuje nekoliko CYP izoenzimskih puteva (2C9, 2C19, 2D6) koji su odgovorni za metabolisanje različitih antidepresiva tako da se gubitak efikasnosti antidepresiva može pojaviti tokom zajedničke primene. Agomelatin i fluoksetin se ekstenzivno metabolišu putem 1A2 izoenzima i ne treba ih primenjivati zajedno sa lekovima koji inhibiraju CYP 1A2 izoenzim (npr. cimetidin, ciprofloksacin i drugi fluorokinolonski antibiotici, tiklopidin) i tako dovode do povećanja koncentracije ovih antidepresiva.

Nekoliko antidepresiva deluju kao inhibitori specifičnih CYP izoenzima što može dovesti do povećanja nivoa koadministriranog leka koji se metaboliše primarno putem ovih izoenzima. Tako su fluoksetin i paroksetin potentni inhibitori CYP 2D6, što može dovesti do povišenja nivoa TCA i beta-blokatora prilikom zajedničke primene. Bupropion i duloksetin su umereni inhibitori CYP 2D6 tako da je i rizik za pojavu interakcija sa drugim lekovima prilikom zajedničke primene manji, odnosno pojavljuje se tek pri primeni većih doza ovih antidepresiva. Fluvoksamin je potentni inhibitor CYP 1A2, 2C19 i 3A4 tako da zbog toga može interreagovati sa većim brojem lekova. Tako, na primer, zajednička primena fluvoksamina sa varfarinom može dovesti do povišenja njegovog nivoa (neophodno je pažljivo praćenje vrednosti INRa) ili sa statinima (što može dovesti do rabdomiolize). Drugi antidepresivi imaju manji efekat na sistem CYP izoenzima pa samim tim nose i manji rizik za interakcije sa lekovima. Neophodno je napomenuti da varijacije u CYP genima mogu objasniti individualne razlike u metabolizmu antidepresiva i posledično profil neželjenih efekata ali i kliničku efikasnost (Ereshefsky i sar, 2005). Ipak, još uvek ne postoji dovoljno dokaza o rutinskom korišćenju genotipizacije kao vodiča odabira antidepresiva (Thakur i sar, 2007).

P-glikoprotein je važna komponenta krvno moždane i intestinalne barijere i odgovorna je za efluks nekoliko antidepresiva, citostatika i kardioloških preparata (Weiss i sar, 2003). 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. Konačno, potrebno je napomenuti da iako reverzibilni MAO-A (moklobemid) i ireverzibilni MAO-B (selegilin) inhibitori nose manji rizik od nastanka reakcija uzrokovanih tiraminom iz hrane u odnosu na klasične MAO inhibitore oni ipak imaju slične mere opreza u cilju izbegavanja potencijalno fatalnih interakcija sa drugim lekovima. Zbog toga sa njima ne

treba primenjivati druge antidepresive i serotonergičke (npr. meperidin) ili simpatomimetske (npr. pseudoefedrin, stimulanti) medikamente.

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

5.5.4.1. Doziranje

Studije pokazuju da je efikasna doza TCA 125 mg (izuzev lofepramina), kao i da je doza TCA ispod 100 mg manje efikasna nego prilikom primene doza iznad 100mg (Bollini i sar, 1999). U pogledu SSRI to su doze koje se navode u uputstvima za upotrebu. Prihvaćeno je da je ogovor na primenu TCA delimično dozno zavistan, dok takav efekat nije pokazan za SSRI. Za SSRI je konstantno utvrđeno da se ordiniraju u optimalnim dozama daleko češće nego što je to slučaj sa TCA. Studija iz Velike Britanije na preko 750.000 pacijenata pokazala je da je (isključujući lofepramin) prosečna propisana doza TCA između 58 i 80 mg. Svega 13,1% pacijenata kojima je propisan TCA primali su delotvornu dozu leka u odnosu na 99,9% pacijenata kojima je propisan neki od SSRI (Donoghue i sar, 1996). Druga studija 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 prepisan SSRI antidepresiv (MacDonald i sar, 1996).

5.5.4.2. Trajanje tretmana

Studija izvedena u Velikoj Britaniji na 16.204 pacijenata pokazala je da je 33% pacijenata koji su primali SSRI lečena „adekvatan period vremena“ u odnosu na svega 6% pacijenata koji su primali TCA (2,8% ukoliko se isključi lofepramin) (Dunn i sar, 1999). ‘Adekvatan period vremena’ definisan je od strane autora studije kao tretman u trajanju od najmanje 120 dana unutar prvih 6 meseci od postavljanja dijagnoze.

5.2. TERAPIJA AKUTNE FAZE

5.2.1. Izbor antidepresiva

Na našem tržištu registrovan je veliki broj antidepresiva iz različitih klasa, ali mnogi nisu uključeni na "pozitivnu listu" RZZO. Najvažniji predstavnici pojedinih klasa antidepresiva i efikasne doze za lečenje depresije prikazani su u tabeli 7. Ni za jednu od "novih supstanci" do sada nije nedvosmisleno dokazano da je efikasnija od prvog primenjivanog antidepresiva. Ipak, neka od novijih ispitivanja ukazuju na mogućnost da su antidepresivi iz pojedinih klasa efikasniji u lečenju pojedinih oblika depresija. Antidepresivi različitih klasa bitno se razlikuju prevashodno u pogledu neželjenih efekata koje mogu da izazovu. Zato se racionalan izbor antidepresiva zasniva ne samo na podacima o efikasnosti pojedinih antidepresiva (koji za sada nisu konzistentni), nego i na podacima o njihovoj bezbednosti i podnošljivosti kod pojedinih grupa pacijenata.

Skorašnja sistematska analiza 117 randomizovanih kliničkih studija (sa ukupno 25.928 pacijenata u periodu 1991-2007) poredila je efikasnost 12 novih antidepresiva (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 antidepresive. Escitalopram i sertralin pokazali su najbolji profil neželjenih efekata što je za posledicu imalo i znatno manje prekida terapije nego duloksetin,

fluvoksamin, paroksetin, reboksetin i venlafaksin. Autori su zaključili da bi, imajući sve nalaze u vidu, sertralin bio najbolji izbor za početak terapije kod odraslih pacijenata sa umerenom i teškom kliničkom slikom depresije (Cipriani i sar, 2009).

Izbor antidepresiva prvog reda i dalje zavisi od individualne procene i uklapanja kliničkih faktora poput podnošljivosti, individualnih karakteristika pacijenta i cene, odnosno, dostupnosti leka. U tabeli 8 prikazane su smernice za lečenje depresivne epizode.

Tabela 8. Smernice za lečenje depresivne epizode

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

5.2.1.1. SSRI

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) danas se smatraju lekovima prvog reda u lečenju nehospitalizovanih pacijenata sa epizodama depresije blagog/umerenog intenziteta i distimija. 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 oni su povezani sa 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. Pored toga, u svakodnevnoj praksi pacijenti kod kojih se lečenje započne lekovima SSRI češće dobijaju adekvatne doze leka, tokom dužeg vremenskog perioda (Donoghue i Hylan, 2001). Kao grupa ovi antidepresivi manje su kardiotoksični i mnogo sigurniji prilikom predoziranja nego TCA ili MAOI. Ove prednosti SSRI kao grupe dovele su do njihove široke upotrebe kao antidepresiva prvog izbora.

SSRI se preporučuju i kao lekovi prvog izbora u terapiji depresivnih epizoda umerenog intenziteta sa melanhelijom (somatskim simptomima), pogotovo u populaciji pacijenata kod kojih se mogu očekivati neželjeni efekti triciklika. Pri ovom izboru treba imati u vidu da veći broj ispitivanja ukazuje da su triciklici efikasniji od SSRI u lečenju teških (Anderson i Tomeson, 1994) i melanholičnih (Nobler i Roose, 1998) oblika depresija. Ipak, deo studija u kojima su primenjivane maksimalne preporučene doze SSRI ukazao je da su, u pogledu stopa povoljnog odgovora na antidepresivnu terapiju (response), ove dve grupe antidepresiva podjednako efikasne (Hirschfeld, 1999). Najvažniji neželjeni efekti ove grupe antidepresiva su mučnina, diareja i glavobolja. Nadalje, fluvoksamin, fluoksetin i paroksetin su potentni inhibitori različitih

mikrozomalnih enzima jetre (Mitchell, 1997), tako da dovode do mnogih značajnih interakcija sa drugim lekovima. Sertralin je u tom smislu manje problematičan iako je inhibicija mikrozomalnih enzima dozno zavisna. U ovom kontekstu, citalopram je relativno siguran i bezbedan antidepresiv. Terapija je adekvatna ukoliko traje 6 do 8 nedelja i uključuje period primene maksimalnih preporučenih doza.

5.2.1.1.1. Citalopram

Citalopram je najselektivniji SSRI.

5.2.1.1.2. Escitalopram

Citalopram je racemična mešavina s-citaloprama i r-citaloprama. U odnosu na potenciju SSRI, escitalopram (s-citalopram) je 100 puta potentniji od r-citaloprama. Uočena činjenica da je 10mg escitaloprama efikasno kao i 20mg citaloprama potvrđuje pretpostavke da je escitalopram odgovoran za veći deo ako ne i svu antidepresivnu efikasnost citaloprama (Waugh i Goa, 2003). Smatra se da je r-citalopram odgovoran samo za neželjene efekte tako da primena samo aktivnog izomera zadržava terapijsku efikasnost uz istovremeno smanjenje neželjenih efekata.

5.2.1.1.3. Fluoksetin

Fluoksetin je najpropisivaniji SSRI. Učestalost mučnine manja je tokom primene fluoksetina u odnosu na fluvoksamin, ali se smatra da je incidenca pojave raša veća. Fluoksetin ima dugačko poluvreme života što dovodi do problema prilikom promene antidepresiva (usled dužeg vremena ispiranja). Konačno, smatra se da fluoksetin dovodi do manje učestalosti simptoma diskontinuacije.

5.2.1.1.4. Fluvoksamin

Fluvoksamin je prvi registrovani lek iz ove grupe. Njegovo korišćenje dovodi do veće učestalosti mučnine nego drugi SSRI.

5.2.1.1.5. Paroksetin

Paroksetin dovodi do veće učestalosti znojenja, sedacije i seksualnih disfunkcija nego drugi SSRI ali i više problema prilikom isključivanja.

5.2.1.1.6. Sertralin

Sertralin je lek koji se obično dobro podnosi. Sa druge strane, često je potrebno povećanje doze tokom tretmana (Gregor i sar, 1994). Ne postoje klinički značajne razlike u efikasnosti između SSRI i drugih antidepresiva bilo da se SSRI poredi pojedinačno ili kao grupa. Istini za volju, postoje određeni podaci da su drugi antidepresivi efikasniji od SSRI u smislu redukcije depresivnih simptoma mereno HDRS ili MADRS skalom, ali je obim ove razlike mali i verovatno ne proizvodi klinički značaj. Podaci govore da pacijenti duže ostaju na tretmanu sa SSRI nego na drugim antidepresivima ali je veličina razlike opet mala da bi dovela do klinički značajne razlike. Slična je situacija i sa učestalošću neželjenih efekata (prednost je na strani SSRI u odnosu na druge antidepresive ali je razlika isuviše mala da bi dovela do kliničke značajnosti).

SSRI kao grupa su lekovi koji imaju povoljan profil neželjenih efekata i kao takvi se dobro podnose. Njihova efikasnost je globalno uporediva sa drugim antidepresivima. SSRI mogu biti posebno pogodni u tretmanu žena kao i pacijenata sa prominentnom suicidalnom ideacijom (zahvaljujući njihovoj velikoj sigurnosti u slučaju trovanja).

5.2.1.2. SNRI

Venlafaksin je prvi sintetisan novi AD dvostrukog mehanizma dejstva. Ovi lekovi inhibiraju ponovno preuzimanje i serotonina i noradrenalina na isti način na koji su to radili klasični TCA. Pri tome venlafaksin u slučaju primene manjih doza (75 mg dnevno) deluje kao SSRI dok se dvostruki mehanizam dejstva pojavljuje tek u slučaju korišćenja većih doza (iznad 150 mg dnevno). Pri većim dozama on inhibira i ponovno preuzimanje dopamina. Venlafaksin ima široki spektar neželjenih efekata, prilično sličan profilu neželjenih efekata TCA i SSRI. Venlafaksin može dovesti do povećanja krvnog pritiska u slučaju primene većih doza, a povezan je i sa većom incidencom simptoma koji se pojavljuju nakon prekida uzimanja terapije. Konačno, venlafaksin je toksičniji od SSRI prilikom predoziranja. Ostali članovi ove grupe su duloksetin i milnacipram.

Venlafaksin je uopšteno efikasan u tretmanu depresije koliko i drugi antidepresivi. Ipak, pojedine studije ukazuju da je venlafaksin efikasniji od drugih antidepresiva u redukciji simptoma depresije ali je veličina ove promene mala tako da ne dovodi do klinički značajne razlike. Sa druge strane, studije ukazuju da nema razlike u efikasnosti venlafaksina i TCA u pogledu redukcije simptoma depresije. U pogledu efikasnosti različitih doza venlafaksina podaci ukazuju da, po svemu sudeći, nema značajnih razlika između venlafaksina (75 mg) i drugih antidepresiva u pogledu redukcije simptoma depresije. Konačno, studije pokazuju da nema razlike u efikasnosti venlafaksina (u dozama ≥ 150 mg) i drugih antidepresiva u pogledu redukcije depresivne simptomatologije. Slični podaci su i u pogledu prihvatanja tretmana od strane pacijenta i podnošljivosti samog tretmana. Ipak, neke studije ukazuju da pacijenti koji uzimaju venlafaksin pokazuju veći stepen prekidanja terapije u odnosu na fluoksetin usled razvoja neželjenih efekata, posebno kada se primenjuju male doze (< 150 mg).

Duloksetin hidrohlorid je selektivni SNRI. Prekliničke studije pokazale su da je duloksetin potentni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina ali i manje potentni inhibitor ponovnog preuzimanja dopamina. Duloksetin se vezuje za serotoninski i noradrenergički transporter sa većim afinitetom u odnosu na venlafaksin i milnacipran tako da je posledična inhibicija ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina u *in vitro* uslovima izbalansiraniya u odnosu na venlafaksin (afinitet prema vezivanju za noradrenalin: serotoninskom transporteru je 9.4 prema 30.2), ali manje balansirana u odnosu na milnacipran (čiji je odnos 1.6). Duloksetin se metaboliše u farmakološki neaktivne metabolite. Eliminacija duloksetina je uglavnom putem jetre i uključuje dva P450 izoenzima, CYP2D6 i CYP1A2.

Duloksetin se u visokom procentu vezuje za proteine plazme ($> 90\%$) ali interakcije duloksetina i drugih lekova koji se u visokom procentu vezuju za proteine plazme nisu sistematično ispitivane. Efikasnost duloksetina u tretmanu unipolarne depresije utvrđena je u 4 randomizovane, duplo-slepe placebom kontrolisane studije. U svim ovim studijama pokazana je terapijska superiornost duloksetina u odnosu na placebo. Do sada nije pokazano da primena doza većih od 60 mg/dan daje bilo kakvu prednost u tretmanu. Najčešći neželjeni efekti uključuju mučninu, suva usta, opstipaciju, smanjenje apetita, malaksalost, pospanost i povećano znojenje.

Duloksetin je povezan sa povećanim rizikom od porasta serumskih transaminaza i povećanjem krvnog pritiska. Kliničke studije pokazale su nesumnjivu efikasnost duloksetina u tretmanu unipolarne depresije (Perahia i sar, 2006) i u odnosu na druge antidepresive (Detke i sar, 2004). Iako je na osnovu pretkliničkih 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 (Papakostas i sar, 2007). Poređenje sa SSRI escitalopramom pokazalo je lošiju podnošljivost i manju efikasnost duloksetina (Lam i sar, 2008). Konačno, već pominjana analiza komparativne efikasnosti aktuelnih antidepresiva

pokazala je da je duloksetin značajno, za 30-40%, manje efikasan nego mirtazapin, escitalopram, venlafaksin i sertralin. Podnošljivost duloksetina je značajno manja od podnošljivosti escitaloprama i sertralina (Cipriani i sar, 2009).

Milnacipran je treći antidepresiv iz grupe SNRI. Prekliničke studije ukazuju da je to antidepresiv sa najizbalansiranim odnosom inhibicije ponovnog preuzimanja serotonina prema noradrenalinu. Kliničke studije pokazuju da milnacipran nije ni više ni manje efikasan od drugih antidepresiva u tretmanu unipolarne depresije. Sa druge strane, studije ukazuju na bolju podnošljivost milnaciprana u odnosu na TCA, npr. prema broju pacijenata koji prekidaju tretman usled pojave neželjenih efekata (Lee i sar, 2005). Meta-analize studija koje su poredile milnacipran sa SSRI – fluvoksaminom i fluoksetinom pokazale su da značajno veći broj pacijenata reaguje na tretman milnacipranom (64%) nego na SSRI (50%, $p < 0.01$) tako da značajno veći procenat dostiže remisiju (38.7% nasuprot 27.6% $P < .04$) (Puech i sar, 1997).

5.2.1.3. NaSSA

Mirtazapin je noradrenergički i specifični serotoninski antidepresiv (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 verovatno i pogoršanjem simptoma opsesivno-kompulzivnog poremećaja) i 5HT₃ receptora (što rezultuje manjom učestalošću mučnine). Mirtazapin može dovesti do povećanja telesne mase i sedacije.

Studije pokazuju da ne postoje razlike u efikasnosti mirtazapina i drugih antidepresiva. Ipak, neke studije ukazuju na mogućnost veće efikasnosti mirtazapina u pogledu mogućnosti postizanja remisije. Slično ovome nekoliko studija ukazalo je na veću efikasnost mirtazapina u odnosu na SSRI u pogledu redukcije simptoma depresije ali je veličina ove razlike isuviše mala da bi imala statističku značajnost. Sa druge strane, postoje jaki dokazi u prilog smanjene mogućnosti preranog prekidanja tretmana usled pojave neželjenih efekata kod pacijenta koji primaju mirtazapin u odnosu na druge antidepresive. Sumarno, iako je mirtazapin po svemu sudeći efikasan kao i drugi antidepresivi, ovaj preparat može imati prednost u odnosu na druge preparate u smislu manje verovatnoće samovoljnog prekida tretmana usled pojave neželjenih efekata

5.2.1.4. Tianeptin

Skorašnja meta-analiza (Kasper i Olie, 2002) ispitivala je efikasnost tianeptina u poređenju sa SSRI u kratkotrajnom tretmanu depresije na ukupno 1348 pacijenata. Rezultati su pokazali da ne postoji razlika između dveju grupa tretmana prema skorovima MADRS skale. Dalje analize CGI skale takođe nisu pokazale razliku. Mnoge studije pokazale su da je tianeptin efikasan bar koliko i SSRI ali sa tendencijom bolje podnošljivosti.

5.2.1.5. Bupropion

Bupropion je inhibitor ponovnog preuzimanja i noradrenalina i dopamina. Ovo je trenutno jedini registrovani antidepresiv koji selektivno deluje putem ova dva kateholamina, bez značajnog efekta na ponovno preuzimanje serotonina i uz odsustvo dejstva na monoamino oksidazu. Njegova hemijska struktura nije u vezi sa hemijskom strukturom triciklika ili inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina. U kliničkoj upotrebi bupropion se nalazi duže vreme (u SAD od 1989. godine), tako da postoji značajno iskustvo njegove primene kod depresivnih pacijenata. Bupropion hidrohlorid je inicijalno registrovan u obliku brzog dejstvjućeg preparata (immediate release-IR). Doza ovog oblika kretala se do 300 mg dnevno (100 mg po dozi, tri puta dnevno).

Formula sa produženim oslobađanjem (SR) dostupna je od 1996. Ovaj oblik se primenjuje u dve dnevne doze. Konačno, nedavno (2003. u SAD i 2007. u EU) uveden je oblik sa kasnim oslobađanjem (XL/XR) koji se primenjuje jednom dnevno. U SAD maksimalna dnevna doza oblika sa produženim oslobađanjem je 400 mg dnevno, a oblika sa kasnim oslobađanjem 450 mg/dnevno.

Bupropion je snažan inhibitor CYP2D6 izoenzima, tako da istovremena primena lekova koji se metabolišu ovim izoenzimom rezultuje u povišenju njihove koncentracije (kao što su većina SSRI i triciklika, beta-blokatori, antiaritmici propafenon i flekainid, zatim rissperidon i tioridazin). Posebnu pažnju treba obratiti na slučajeve istovremene primene bupropiona sa lekovima koji snižavaju konvulzivni prag (neki antidepresivi, antipsihotici, hinoloni, antihistaminici, kortikosteroidi, teofilin i tramadol). Kombinacija bupropiona i MAO inhibitora je kotraindikovana usled potencijalne prekomerne stimulacije kateholaminergičkog sistema sa potencijalno značajnim neželjenim efektima. Konačno, istovremena primena sa levodopom ili amantadinom zahteva poseban oprez budući da je opisana veća učestalost neželjenih efekata (mučnina, povraćanje i neuropsihijatrijski efekti).

Multicentrične studije pokazale su značajno veću kliničku efikasnost bupropiona u odnosu na placebo kao i da bupropion po efikasnosti ne zaostaje za drugim antidepresivima uz potencijalno bolju podnošljivost (Papakostas i sar, 2008). Posebno su značajne studije o efikasnosti bupropiona u tretmanu pacijenata rezistentnih na prethodnu antidepresivnu terapiju (Rush i sar, 2006).

Zahvaljujući velikom broju tretiranih pacijenata (samo u SAD oko 15 miliona pacijenata) utvrđen je pouzdani profil neželjenih efekata (Fava i sar, 2005). Najčešći neželjeni efekti (koji se pojavljuju kod $\geq 5\%$ pacijenata u odnosu na placebo) su glavobolja, suvoća usta, mučnina, opstipacija, nesanica i vrtoglavica. Opisane su i pojave alergijske reakcije tipa egzantema, svraba i raša (Settle i sar, 1999).

5.2.1.6. Agomelatin

Agomelatin je poslednji od registrovanih antidepresiva tj. praktično je najnoviji antidepresiv na tržištu. Agomelatin ima potpuno novi mehanizam dejstva koji uključuje dejstvo na melatonergičke i serotonergičke receptore. Ovaj AD 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, agomelatin može predstavljati korisnu alternativu klasičnim antidepresivima. Njegov povoljni efekat na spavanje i uopšte ciklus san-budnost kao i odsustvo značajnijih neželjenih efekata, uključujući i seksualne, mogu biti posebno značajni (Dolder i sar, 2008). Agomelatin se primenjuje u dozama od 25 do 50 mg/dan, uveče (Popoli 2009). Nekoliko kliničkih studija pokazalo je dobru podnošljivost i efikasnost agomelatina u tretmanu depresije (Olie i Kasper, 2007).

5.2.1.7. TCA kao lekovi drugog izbora

5.2.1.7.1. Amitriptilin

Iako amitriptilin nije ni prvi TCA, ni najbolje podnošljiv, a ni najpropisivaniji antidepresiv, on predstavlja standardni lek prema kojem se porede novi antidepresivi i u pogledu efikasnosti i u pogledu podnošljivosti. Smatra se da je amitriptilin nešto efikasniji u odnosu na SSRI ali se ova korist gubi usled slabijeg podnošenja leka (Barbui i Hotopf, 2001). Veća efikasnost naglašenija je prilikom tretmana težih oblika depresije (hospitalizovani pacijenti) (Anderson i sar, 2005).

Prosečna doza amitriptilina u studijama koje su ispitivale njegovu efikasnost iznosila je najmanje 100 mg. Postoje studije koje pokazuju značajno veću efikasnost amitriptilina u smislu redukcije depresivnih simptoma u odnosu na druge antidepresive, ali je obim ove razlike mali i ne dovodi do kliničke značajnosti. Ne postoji dovoljno podataka koji bi pokazali da li postoji razlika u efikasnosti između drugih TCA i amitriptilina.

Iako je globalno, u odnosu na prekidanje tretmana usled pojave neželjenih efekata, amitriptilin uporediv sa drugim antidepresivima, jasno je pokazano da pacijenti prijavljuju daleko veći broj neželjenih efekata prilikom tretmana ovim lekom. U pogledu podnošljivosti tretmana postoji malo razlike kod hospitalnih pacijenata između amitriptilina i drugih antidepresiva. Sa druge strane amitriptilin se znatno lošije podnosi kod vanbolničkih pacijenata.

U pogledu TCA kao grupe, dosadašnje studije ukazuju da ne postoji razlika u efikasnosti drugih antidepresiva i TCA. Ipak, postoje studije koje ukazuju da su TCA statistički efikasniji u odnosu na druge antidepresive u redukciji depresivnih simptoma (mereno specifičnim skalama procene na kraju tretmana) kod hospitalnih pacijenata, ali veličina ove razlike je previše mala da bi dovela do kliničke značajnosti.

U pogledu podnošljivosti, studije pokazuju prednost alternativnog tretmana u odnosu na TCA kao grupu (npr. prema mogućnosti prevremnog prekidanja tretmana usled neželjenih efekata). Kada se TCA posmatraju pojedinačno, studije su pokazale da se samo dotiepin podnosi bolje u odnosu na druge antidepresive.

Sumarno, TCA imaju podjednaku efikasnost u odnosu na druge antidepresive, ali se znatno lošije podnose (posebno kod dispanzerskih pacijenata), što u mnogome ograničava njihovu primenu.

5.3. PODTIPOVI DEPRESIJE

5.3.1. Depresija sa somatskim simptomima (melanholijom)

Kod velikog broja pacijenata kod kojih depresivna epizoda ima somatske simptome radi se o teškoj depresivnoj epizodi. Međutim, postojanje teške depresivne epizode ne podrazumeva obavezno prisustvo somatskih simptoma (na primer kod pacijenata sa emocionalno nestabilnim poremećajem ličnosti skor na nekoj od skala za procenjivanje depresija može biti visok zahvaljujući skorovima na obeležjima kao što su: anksioznost, nesanic, agitacija, suicidalnost, a da pri tome "endomorfna" obeležja nisu prisutna).

Nekoliko studija ukazalo je na razliku između SSRI i antidepresiva dvostrukog mehanizma delovanja, kao i triciklica, u pogledu efikasnosti u terapiji melanholičnih i/ili hospitalizovanih depresivnih pacijenata. Placebom kontrolisane studije pokazale su da su SSRI efikasniji od placeba u lečenju depresija sa 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). Neke meta-analize pokazale su i da su SSRI ekvivalentni triciklicima u pogledu stopa poboljšanja (Hirschfeld, 1999). Treba, međutim, istaći 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), citalopram i moklobemid (DUAG, 1993), nortriptilin vs. fluoksetin (Roose i sar, 1994), amitriptilin vs. ostali (Barbui i Hotopf, 2001). Novija istraživanja ukazuju da su i antidepresivi dvostrukog mehanizma delovanja efikasniji od SSRI u lečenju pacijenata sa melanholijom. Tako je pokazano da su stope remisija postignute primenom venlafaksina (Montes i sar, 2004), mirtazapina (Hirschfeld, 1999) i bupropiona veće nego tokom lečenja SSRI.

U tabeli 9 date su preporuke za lečenje depresivne epizode sa melanhelijom.

Tabela 9. Smernice za lečenje depresivne epizode sa melanhelijom

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 i klomipramin, moklobemid, tianeptin, agomelatin	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost
A	Lek trećeg izbora	Fluoksetin, MAOI	I

5.3.2. Depresija sa psihotičnim simptomima

Depresija sa psihotičnim karakteristikama često je neprepoznata i nedijagnostikovana, mada se procenjuje da ovi pacijenti čine oko 1/4 hospitalizovanih depresija (Smith i sar, 1992). Poteškoće u dijagnostici ovog poremećaja mogu biti posledica opreznosti pacijenta kada treba da daju podatke o sumanutim idejama i halucinacijama, a neretko će negirati i suicidalne ideje (Glick i Ghaemi, 2000). Poremećaj najčešće počinje u kasnim tridesetim godinama. "Tipično" pacijent se na lečenje javlja u 50-tim godinama, a često se dobijaju podaci o jednoj ili dve depresivne epizode u anamnezi (Osser, 2004). 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 sa osnovnim raspoloženjem), u kliničkoj slici često se viđaju poremećaji psihomotorike: agitacija ili retardacija, osećanje krivice i suicidalne misli i namere (Schatzberg, 2003). Kada se psihotična depresija vidi kod osoba mlađeg životnog doba treba imati u vidu da se često zapravo radi o neprepoznatoj i/ili još uvek u potpunosti nerazvijenoj bipolarnoj bolesti (Goldberg i sar, 2001).

Mnoge studije usmerene su na ispitivanja efikasnosti antidepresiva nove generacije u lečenju psihotičnih depresija. Ispitivanje Rotshilda i sar. (1993) ukazalo je na efikasnost fluoksetina u kombinaciji sa antipsihotikom u lečenju psihotičnih depresija. Ipak, pri primeni SSRI sa klasičnim antipsihoticima treba imati u vidu da je rizik od javljanja ekstrapiramidnih simptoma veći nego ukoliko se klasični antipsihotici kombinuju sa antidepresivima drugih klasa (Leo, 1996).

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

Iako je ranije nekoliko studija (Zanardi i sar, 1996) ukazalo da su pojedini SSRI (fluoksetin i sertralin) efikasni kao monoterapija u lečenju psihotičnih depresija, ovi nalazi nisu potvrđeni (Kennedy i sar, 2001). Dugo se smatralo da je u lečenju psihotičnih depresija monoterapija antidepresivima značajno manje efikasna nego simultana primena antidepresiva i antipsihotika. Ovo zapažanje potvrđeno je u nizu studija kao i meta-analizama (Parker i sar,

1992). Pomenuta ispitivanja odnose se na primenu tricikličnih antidepresiva i klasičnih antipsihotika. U lečenju psihotičnih depresija veoma je važna i doza 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, u razvijenim zemljama, atipični antipsihotici su skoro u potpunosti potisnuli klasične antipsihotike prve generacije. Ovaj trend se vidi i u tretmanu depresije sa psihotičnim simptomima. Prednost ovih lekova u odnosu na klasične antipsihotike ogledala bi se, sa jedne strane, u povoljnijem profilu neželjenih efekata, a sa druge u tome da bi i blokada postsinaptičkih 5HT₂ receptora mogla imati antidepresivne efekte. Zato se u SAD i Kanadi ovi lekovi smatraju lekovima prvog, odnosno drugog reda u terapiji depresija sa psihotičnim karakteristikama. Prve studije ukazale su na efikasnost olanzapina (Adli, 1999) i risperidona (Lane i sar, 1998) u kombinaciji sa antidepresivima (prevažodno SSRI) u lečenju psihotičnih depresija. Danas praktično da nema antipsihotika druge generacije koji nije uključen bar u nekoliko studija na ovoj grupi pacijenata, a najveći pomak napravio je kvetiapin koji je zvanično u SAD registrovan za tretman depresivnog poremećaja.

Ukoliko pacijent povoljno odreaguje na primenu kombinacije antipsihotika i antidepresiva sa primenom ove terapije treba nastaviti dovoljno dugo. Pitanje dužine ovakvog tretmana do danas je otvoreno. Rotschild i Duval (2003) nalaze da je stopa relapsa značajno redukovana ukoliko terapija antipsihotikom traje bar 4 meseca. Ukoliko efekti ove terapije izostanu, razmatraju se strategije augmentacije litijumom ili tireoidnim hormonom (T₃). Ako se psihijatar odluči za augmentaciju litijumom, treba da ima na umu da su rizici od javljanja neželjenih efekata i toksičnosti veći ako se litijum kombinuje sa SSRI i antipsihotikom, nego sa triciklicima. Iako postoje i izveštaji o efikasnosti klopazina kod teraperezistentnih psihotično-depresivnih pacijenata (Dassa i sar, 1993), njegova primena kod ove grupe pacijenata je izuzetno retka i praktično se ne preporučuje ni u jednom vodiču. Velikim brojem ispitivanja nesumnjivo je utvrđena i potvrđena efikasnost elektrokonvulzivne terapije u lečenju psihotičnih depresija. Ukoliko pacijent povoljno reaguje na EKT potrebno je nastaviti sa produžnom terapijom.

Ipak, novija Cochranova meta-analiza ukazuje da pitanje optimalnog tretmana psihotične depresije ni izbliza nije rešeno. Prema ovoj meta-analizi ne postoje jasni dokazi da je kombinovani tretman antidepresiva i antipsihotika efikasniji kod ovih pacijenata u odnosu na samostalnu primenu antidepresiva. Sa druge strane, studije ukazuju da je kombinovani tretman efikasniji u odnosu na monoterapiju antipsihotikom. Po svemu sudeći monoterapija antipsihotikom ne može biti tretman prvog izbora kod ovih pacijenata. Umesto toga preporučuje se ili kombinovana primena sa antidepresivom ili početni tretman antidepresivom uz kasnije dodavanje antipsihotika ukoliko pacijent ne reaguje povoljno. Pri tome, primena TCA i novih antidepresiva dvostrukog mehanizma dejstva ima jasno pokazanu efikasnost. Efikasnost SSRI u ovom obliku depresije je nejasna (Wijkstra i sar, 2009).

Konačno, skorašnji revijalni prikaz 28 studija sa ukupno 8.487 pacijenata (analizirano je pet antipsihotika druge generacije - amisulprid, aripiprazol, olanzapin, kvetiapin i risperidon) pokazalo je zanimljive rezultate. Pokazano je da dodatna primena aripiprazola sa antidepresivom u teraperezistentnim depresijama dovodi do jasnog poboljšanja. Sa druge strane, učestalost neželjenih efekata (opštih i specifičnih kao što su ekstrapiramidalna simptomatologija i povećanje telesne težine) je takođe povećana. Studije sa olanzapinom (Rotschild, 2004) ukazuju da je samostalna primena olanzapina efikasnija od placeba u tretmanu depresije sa psihotičnim karakteristikama. Sa druge strane, veći broj pacijenata u grupi tretiranoj olanzapinom pokazao je povećanje telesne težine, sedaciju ili povećanje nivoa prolaktina.

Svi podaci o efikasnosti tretmana ukazuju na korisnost primene kvetiapina u tretmanu depresije. Sa druge strane, prihvaćenost tretmana bila je loša (veći broj pacijenata prekidaio je tretman usled razvoja neželjenih efekata) i to posebno kada se kvetiapin poredi sa drugim antidepresivima, npr. duloksetinom (Cutler, 2009). Pokazano je da nema razlike između dva tretmana prema ishodima lečenja. Sa druge strane, u slučaju dodatne primene kvetiapina primećena je jasna korisnost dodatne terapije kvetiapina kod pacijenata sa unipolarnom depresijom (El-Khalili, 2010) ili pacijenata sa rezidualnim depresivnim simptomima (McIntyre, 2007). Ipak, i ovde je primećeno da je prihvatanje tretmana bilo slabije sa dodatkom kvetiapina, kao i da se u ovoj grupi javila veća učestalost neželjenih efekata (povećanje telesne težine i sedacija). Četiri studije koje su uključile 637 pacijenata pokazale su nesumnjivu prednost dodatne primene risperidona kod pacijenata sa teraporezistentnom depresijom. Pri tome je prihvatanje tretmana sa malim dozama risperidona (prosečno 1.2 do 1.6 mg/dan) bilo odlično, bez dodatnog javljanja neželjenih efekata (izuzetak je povišenje nivoa prolaktina). U tabeli 10 date su smernice za lečenje psihotične depresije.

Tabela 10. Smernice za lečenje psihotičnih depresija

Nivo dokaza	Depresivna epizoda		Stepen preporuke
A	Lek prvog izbora	Antipsihotik druge generacije + antidepresiv (prednost: SNRI, NaSSA, TCA)	I
		Elektrokonvulzivna terapija	I
B	Lek drugog izbora	Antipsihotik prve generacije + antidepresiv (prednost: SNRI, NaSSA, TCA)	I
C	Lek trećeg izbora	Klozapin	I

5.3.3. Atipične depresije

Poznato je da atipične depresije tipa A (sa anksioznošću) i V (sa 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 i moklobemida (Sogaard i sar, 1999).

Tabela 11. Smernice za lečenje atipičnih depresija

Nivo dokaza	Depresivna epizoda		Stepen preporuke
A	Lek prvog izbora	SSRI, MAO	I

A	Lek drugog izbora	Imipramin	I
---	-------------------	-----------	---

Moklobemid je reverzibilni selektivni inhibitor monoamino oksidaze tipa A (RIMA) nasuprot tradicionalnim MAOI koji ireverzibilno inhibiraju i MAOA i MAOB. Njegova prednost nad tradicionalnim MAOI ogleda se u potrebi striktnih dijetarnih restrikcija, manjoj mogućnosti interakcija sa drugim lekovima (koje bi vodile ka nastanku hipertenzivnih kriza) i, konačno, kraćem periodu ispiranja (wash out) u slučajevima kada je potrebno promeniti moklobemid drugim antidepresivom. Moklobemid se dobro podnosi, a mogućnost izazivanja antiholinergičkih neželjenih efekata, povećanja telesne težine i posturalne hipotenzije je mala. U većini studija pacijenti su tretirani dozom od 150-600mg pri čemu je najčešća doza iznosila 300mg.

Sumarno, meta-analize pokazuju da je moklobemid podjednako efikasan kao i drugi antidepresivi (TCA i SSRI). Ali, dok je efikasnost i podnošljivost moklobemida slična SSRI, postoje jaki dokazi da pacijenti koji se leče moklobemidom značajno ređe prekidaju tretman usled nastanka neželjenih efekata nego pacijenti koji se leče TCA.

5.3.4. Sezonska depresija

Meta-analize i brojne 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 (Ruhmann i sar, 1998), dok su otvorene studije pokazale efikasnost bupropiona (Dilsaver i sar, 1992) i citaloprama (Thorell i sar, 1999). Još uvek ne postoje komparativne studije između terapije svetlom i antidepresiva, tako da je odabir tretmana zasnovan na preferencama pacijenta kao i kliničkim faktorima koji uključuju neželjene efekte, težinu depresije, prisustvo atipičnih simptoma ali i motivacije za tretman (Lam i Levitt, 1999). U tabeli 12 prikazane su smernice za lečenje sezonske depresije.

Tabela 12. 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

Veliki broj ispitivanja pokazao je da su u lečenju distimija antidepresivi efikasniji od placebo (WPA, 1995), a meta-analize su potvrdile efikasnost triciklika, SSRI (fluoksetin, sertralin), MAOI, RIMA u lečenju distimija. Lečenje distimije zasniva se na istim principima kao i lečenje akutne depresivne epizode. Sve grupe antidepresiva koje su do sada korišćene u lečenju distimije pokazale su efikasnost (triciklični antidepresivi, SSRI, AD nove generacije - mirtazapin, venlafaksin, bupropion, moklobemid). Svi važni parametri lečenja (dužina lečenja, doze, stopa odgovora na terapiju antidepresivima) uporedivi su sa onim kod depresivne epizode (APA, 2002). Proporcija pozitivnog odgovora kod distimije na TCA, SSRI i moklobemid je 2-3,75 puta

veća nego u odnosu na placebo (Lisulov i sar, 1999). Novi antidepresivi, zahvaljujući boljoj podnošljivosti, tj. blažem spektru neželjenih dejstava i većoj sigurnosti primene i ovde imaju prednost (Hellerstein i sar, 1999). Nađeno je da je primena triciklika bila povezana sa češćim javljanjem neželjenih efekata i sledstvenim prekidima terapije. U tabeli 13 date su smernice za lečenje distimije.

Tabela 13. Smernice za lečenje distimija

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

5.4. NEŽELJENI EFEKTI ANTIDEPRESIVA I PREKID TERAPIJE ZBOG NJIHOVOG NEPODNOŠENJA

Ne postoje kontrolisane studije posvećene ispitivanju neželjenih efekata antidepresiva. Podaci kojima raspoložemo potiču iz kliničkih ispitivanja u kojima se neželjeni efekti lekova prate na različite načine. Moguće je da na ovaj način prikupljene informacije ne daju preciznu sliku o neželjenim efektima koji se mogu videti tokom dugotrajne primene antidepresiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Kennedy i sar, 2001). Dobro je poznato da se antidepresivi 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. Novija ispitivanja ukazuju da je frekvencija javljanja nekih neželjenih efekata novih antidepresiva, kao što su porast telesne težine i seksualne disfunkcije, u randomizovanim kontrolisanim studijama najverovatnije potcenjena (Kennedy i sar, 2001). 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 antidepresiva važno je poznavati sa jedne strane, zbog izbora leka, a sa druge zbog njihovog uticaja na komplijansu, kako u akutnoj fazi lečenja, tako i tokom produžne i profilaktičke terapije. Stoga će prvo biti prikazani neželjeni efekti pojedinih klasa antidepresiva važni za izbor leka u akutnoj fazi terapije, a kasnije tehnike koje se mogu primeniti ako neželjeni efekti antidepresiva utiču na komplijansu.

Najvažniji neželjeni efekti antidepresiva koji se nalaze na našem tržištu prikazani su u tabeli 14.

Tabela 14. Najvažniji neželjeni efekti antidepresiva

Reakcija	TCA			SSRI						Ostali							
	Amitriptilin	Clomipramin	Maprotilin	Fluniridin	Fluvoxamin	Escitalopram	Citalopram	Paroksetin	Sertalin	Trazodon	Venlafaksin	Duloksetin	Mirtazapin	Mirtazapin	Trazodon	Agomem	Mianserin
CNS																	

Sedacija	+++	+	++	++	++			++	++	+++	++					+	-		
Insomnija	+	++	-	++	++			++	++	+	++					+	-		
Hipomanija	-	-	+	+	++			+	++	-	++					+	-		
Konfuznost	++	+	+	++	+			-	-	-	+					+	-		
Glavobolja	+	+	-	++	++			++	++	+	++					+	+		
Astenija	++	+	+	++	++			++	+	++	++					+	-		
Antiholinergički																			
Suvoća usta	+++	+++	+++	++	++			++	++	++	++					+	+		
																+	/		
																+	+		
																+	+		
Zamagljen vid	++	++	++	+	+			+	+	+	+					+	-		
Opstipacija	++	++	++	+	++			++	+	+	++					+	+		
																+	+		
Preznojavanje	++	++	+	+	++			++	+	-	++					+	-		
Smetnje mokrenja	+	+	+	+	+			+	-	-	-					+	-		
Ekstrapiramidalni efekti																			
Nespecifični	+	-	+	+	+			+	+	+	+					-	-		
Tremor	++	+	++	++	++			++	++	+	+					+	-		
Kardiovaskularni efekti																			
Ortostatska hipotenzija	++	++	+	++	+			++	++	++	++					+	-		
Tahikardija	++	++	+	-	-			+	+	+	+					+	-		
																+	/		
																+	+		
Promene EKGa	++	++	-	-	-			-	-	+	-					-	-		
Aritmija	-	++	-	-	-			-	-	+	-					-	-		
GIT simptomi	+	++	+	++	+++			++	++	++	+++					+	+		
																+	+		
																+	+		
Dermatitis	+	+	++	+	+			-	+	-	+					-	-		
Porast TT	+++	++	++	-	-			+	-	+	-					+	-		
																+	-		
																+	-		
Seksualni neželjeni efekti	+	+++	-	+++	+++			++	++	-	+++					-	-		
								+	+							-	-		
Konvulzije	-	-	+	-	-			-	-	-	-					-	-		

Legenda: - nije zabeleženo; + 2%-10%; ++ 10% - 30%; +++ >30%

5.4.1. NEŽELJENI EFEKTI TRICIKLIČNIH ANTIDEPRESIVA

5.4.1.1. Kardiovaskularni neželjeni efekti

Triciklični antidepresivi (TCA) (i tetraciklični maprotilin) mogu izazvati niz neželjenih kardiovaskularnih efekata, u prvom redu putem adrenergičke blokade, koja dovodi do tahikardije i ortostatske hipotenzije (što može rezultirati vrtoglavicom, padovima, frakturama). Nedovoljan unos soli ili primena diuretika potenciraju ove efekte. Triciklici, takođe, dovode (slično nekim antiaritmikima, kao što su kinidin i prokain amid) do prolongiranja srčane repolarizacije i deprimiraju brze Na-kanale (po ovom mehanizmu oni odgovaraju antiaritmikima klase I). Zato kombinacija TCA i antiaritmika klase I može imati toksične efekte na sprovođenje impulsa u srčanom mišiću. Kod pacijenata sa subkliničkom disfunkcijom sinusnog čvora, TCA mogu dovesti do klinički ispoljene disfunkcije - na primer, kod pacijenata sa tahiaritmijama mogu provocirati bradiaritmije. Ukoliko postoji subklinički poremećaj sprovođenja TCA ga mogu deklanširati. Kod osoba sa produženim QT intervalom mogu dovesti do ventrikularnih tahikardija. Ukoliko se kod osoba sa urednim EKG-om tokom lečenja triciklicima razvije AV blok, promena je reverzibilna nakon ukidanja antidepresiva. Kod najvećeg broja pacijenata TCA ne deluju na ejectionu frakciju, ali je mogu smanjiti ukoliko postoji poremećaj funkcije miokarda (Osser, 2004).

5.4.1.2. Antiholinergički efekti

Svi TCA blokiraju muskarinske receptore, najviše tercijarni amini. Najčešći neželjeni efekti muskarinske blokade su: suvoća usta (bolje rečeno suvoća svih sluznica), smetnje akomodacije, opstipacija, otežano mokrenje, tahikardija i seksualna disfunkcija. Ove lekove treba izbegavati kod osoba sa angularnim glaukomom, hipertrofijom prostate, kao i kod pacijenata sa kognitivim oštećenjima (precipitiranje antiholinergičkog delirijuma, pogotovo u starijih osoba ili telesno iscrpljenih bolesnika). Nova, suptilna istraživanja, pokazala su da ove lekove ne treba davati ni kod pacijenata koji koriste veštačka sočiva (povećavaju rizik za nastanak ulkusa rožnjače). Konačno, pokazana je povećana sklonost nastanka karijesa kod pacijenata koji uzimaju TCA (usled izostanka protektivnog efekta salive a usled njenog smanjenog lučenja).

5.4.1.3. Sedacija

Blokada histaminskih receptora dovodi do različitog stepena sedacije. Tokom prvih nekoliko nedelja lečenja razvija se tolerancija na ovaj efekat. Smetnje se mogu izbeći i tako što se lek daje u večernjoj dozi.

5.4.1.4. Porast telesne težine

Porast telesne težine takođe je posledica antihistaminskih efekata - ovaj efekat je dozna zavistan, a reverzibilan je nakon isključivanja leka.

5.4.1.5. Neurološki neželjeni efekti

Pojava mioklonusa može biti znak postojanja toksičnih koncentracija leka. Ukoliko je moguće, u takvim situacijama indikovano bi bilo proveriti koncentracije leka u plazmi (Garvey i Tollefson, 1987) ili redukovati dozu leka.

5.4.2. NEŽELJENI EFEKTI SSRI

5.4.2.1. Gastrointestinalni neželjeni efekti

SSRI mogu izazvati muku, povraćanje i dijareju (Frazer, 1997). Na ove neželjene efekte najčešće se razvija tolerancija nakon nekoliko sedmica lečenja.

5.4.2.2. Aktivacioni sindrom

Kod pojedinih pacijenata SSRI mogu dovesti do pojave (ili egzacerbacije) nemira, agitacije, kao i nesanice. Pojava anksioznosti češća je kod pacijenata kod kojih je anksioznost prominentna u kliničkoj slici pre početka terapije. Pojačavanje anksioznosti može se izbeći ukoliko se lečenje započne manjim dozama. Može biti korisno i kombinovanje SSRI sa benzodiazepinima tokom prve 2-3 nedelje lečenja.

5.4.2.3. Seksualni neželjeni efekti

Kod muškaraca javljaju se poremećaji erekcije i ejakulacije, a kod žena gubitak libida i anorgazmija. Procenjuje se da je učestalost ovih neželjenih efekata tokom terapije SSRI između 30% i 50% (Kennedy i sar, 2001). U nekim situacijama teško je razgraničiti da li se seksualne disfunkcije javljaju kao fenomen osnovnog, depresivnog poremećaja, ili predstavljaju neželjeni efekat lekova. Ukoliko se tokom vremena ne ublaže, kliničar treba da razmotri smanjenje doze antidepresiva ili zamenu drugim preparatom (Walker i sar, 1993). Bupropion i mirtazapin su lekovi sa najmanjom stopom seksualnih neželjenih efekata (Zajecka, 2000). Antidepresivi koji najčešće dovode do seksualnih neželjenih efekata uključuju: SSRI, SNRI, TCA, MAOI.

U slučaju pojave ovih neželjenih efekata preporučuje se neka od sledećih strategija:

- sačekati dve-tri nedelje da bi se utvrdilo da li je seksualna disfunkcija prolaznog tipa;
- ukoliko se antidepresiv primenjuje jednom dnevno seksualni kontakt treba imati pre uzimanja leka;
- zamena antidepresiva bupropionom ili mirtazapinom;
- dodatak novog antidepresiva ili nekog drugog medikamenta u cilju poništavanja ovih neželjenih efekata (npr. dodatak bupropiona ili buspirona);
- dodavanje medikamenta koji direktno popravlja seksualno funkcionisanje (npr. sildenafil, tadalafil ili vardenafil).

5.4.2.4. Neurološki neželjeni efekti

SSRI mogu u početku lečenja provocirati migrene i tenziona glavobolje. Ove pojave uglavnom su tranzitnog karaktera, a neka ispitivanja ukazuju da bi, tokom dugotrajne primene, SSRI mogli biti efikasni u prevenciji migrena (Doughty i Lyle, 1995). Primena SSRI povezana je i sa javljanjem ekstrapiramidnih simptoma, uključujući akatiziju, distonije, parkinsonizam i tardivne diskinezije (Gerber i Lynd, 1998). Incidenca ovih simptoma kod primene SSRI veoma je niska, ali njihova učestalost može biti veća u osetljivijim populacijama pacijenata, kao što su starije osobe i pacijenti sa Parkinsonovom bolešću.

5.4.2.5. Efekti na telesnu težinu

U početku primene SSRI zapažen je pad telesne težine (TT) koji je prolazan. U pogledu uticaja fluoksetina na TT tokom dugotrajne primene za sada ne postoji saglasnost, mada deo ispitivanja upućuje na to da ovakva primena može dovesti do porasta TT (Michelson i sar, 1999).

5.4.2.6. Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom je posledica ekscesa u serotonergičkoj transmisiji. Klinički se ispoljava: promenama psihičkog stanja, crvenilom lica, preznojavanjem, bolovima u truhu,

dijarejom, tremorom, mioklonusom, rabdomiolizom, a ukoliko progredira može se razviti bubrežna insuficijencija i šok, koji mogu voditi ka letalnom ishodu (Sternbach, 1991). Javljanje serotoninskog sindroma najčešće je posledica simultane primene različitih serotonergičkih agenasa (SSRI + MAOI, fenfluramin).

5.4.3. NEŽELJENI EFEKTI DRUGIH ANTIDEPRESIVA

5.4.3.1. Trazodon

Najčešći neželjeni efekat koji se javlja pri primeni trazodona je sedacija, tako da davanje ovog leka u večernjoj dozi može biti korisno kod inicijalne insomnije. U pogledu kardiovaskularnih efekata najčešća je ortostatska hipotenzija. Mogu se javiti i seksualni neželjeni efekti. Opisani su slučajevi pojave prijavizma (Thompson i sar, 1990).

5.4.3.2. Venlafaksin

Neželjeni efekti venlafaksina koji nastaju zbog blokade ponovnog preuzimanja serotonina obuhvataju: gastrointestinalne efekte, aktivaciju/insomniju i seksualne neželjene efekte. Skok arterijskog pritiska doznno je zavisano, javlja se kod primene visokih doza leka, a posledica je blokade ponovnog preuzimanja noradrenalina (Thase, 1998).

5.4.3.3. Bupropion

Opisani su neurološki neželjeni efekti: glavobolja, tremor, sniženje konvulzivnog praga (rizik od pojave konvulzija manji je ukoliko se primenjuje niža doza, ili preparat koji postepeno oslobađa aktivnu supstancu). Dopaminergička aktivnost bupropiona može biti odgovorna za pojavu/egzacerbaciju psihotičnih simptoma. Opisana je i pojava insomnije i gastrointestinalnih simptoma (Golden i sar, 1998).

5.4.3.4. Mirtazapin

Najčešći neželjeni efekti tokom primene mirtazapina su sedacija, suvoća usta i porast TT, a utvrđeno je i da može dovesti do porasta nivoa holesterola u plazmi. Rizik od agranulocitoze je veoma mali, tako da se rutinske kontrole broja leukocita ne savetuju, ali se preporučuje provera u slučaju pojave znakova infekcije (Davis i Wilde, 1996).

5.4.3.5. Mianserin

Sedativni efekti mianserina posledica su blokade histaminskih receptora. Može se javiti ortostatska hipotenzija. Efekti na belu krvnu lozu su retki, ali se kontrola broja leukocita preporučuje u slučaju pojave znakova infekcije. Primena mianserina može dovesti do sniženja konvulzivnog praga.

5.4.3.6. Moklobemid

Neželjeni efekti moklobemida javljaju se retko i benignog su karaktera. Zahvaljujući tome primena moklobemida bezbedna je u populaciji starih osoba. Savetuje se da se lek ne primenjuje u večernjoj dozi jer može izazvati nesanicu.

5.4.3.7. Tianeptin

Neželjena dejstva slična su neželjenim dejstvima SSRI, ali su po pravilu slabije izražena (Wagstaff i sar, 2001).

5.5. TRETMAN NEŽELJENIH EFEKATA ANTIDEPRESIVA

U slučaju pojave neželjenih efekata treba razmotriti ili smanjenje doze antidepresiva ili promenu antidepresiva. Ukoliko ovakav pristup ne daje željene rezultate, treba razmotriti druge raspoložive intervencije (tabela 15).

Tretman neželjenih efekata antidepresiva je različit i zavisi od vrste tih efekata. Savetovanje, objašnjavanje prirode AD 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, može se primeniti sledeće: smanjenje doze, promena antidepresiva i uključivanje antidepresiva koji ima manju verovatnoću nastanka datog neželjenog efekta, nefarmakološki tretman neželjenog efekta (npr. dijeta i fizička aktivnost u slučaju povećanja telesne težine), farmakološki tretman neželjenog efekta (npr. primena benzodiazepina u slučaju pojave agitacije/anksioznosti/nesanice, ili primena sildenafilu u slučaju erektilne disfunkcije).

Tabela 15. Terapija neželjenih efekata AD

Neželjeni efekat	Najčešći uzročnik	Terapija
Kardiovaskularni neželjeni efekti		
Aritmije	TCA	Izbegavati primenu kod pacijenata sa nestabilnim srčanim oboljenjem ili ishemijom. TCA imaju značajne interakcije sa antiaritmikima
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 dijeteske 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		
Glavobolja	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, bupiron ili bupropion
Anorgazmija	TCA, SSRI, venlafaksin, desvenlafaksin, MAO	Dodavanje sildenafil, tadalafil, bupiron 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 sa konkomitantnim medikamentima i efekte na koagulaciju
Hepatotoksičnost	Nefazodon	Pratiti funkciju jetre, promena terapije, konzultacija 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, konzultacija sa 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)

*Lek nije registrovan u našoj zemlji.

5.6. IZOSTANAK POVOLJNOG ODGOVORA NA TERAPIJU

Izostanak povoljnog odgovora na terapiju predstavlja značajan problem u lečenju depresije. Procenjuje se da između 25 i 30% depresivnih pacijenata nakon primene prvog antidepresiva ne postigne zadovoljavajući oporavak. Pored toga, oko 10% do 20% bolesnika ne toleriše inicijalnu antidepresivnu terapiju (Thase i Rush, 1997). Drugim rečima, kod svega 20-40% pacijenata sa velikom depresijom se nakon primene prvog antidepresivnog 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 antidepresiva razmatra se niz faktora povezanih sa teraporezistencijom kao što su: faktori povezani sa terapijom, ispravno identifikovanje oblika depresije, izbor leka, i komorbiditet.

5.6.1. Faktori povezani sa terapijom

Dobro je poznato da se teraporezistencija definiše kao izostanak povoljnog odgovora na adekvatnu antidepresivnu terapiju. O pseudorezistenciji na antidepresivnu farmakoterapiju govorimo kod pacijenata koji nisu primali adekvatnu terapiju. Veliki broj ispitivanja pokazao je da veliki broj pacijenata sa velikom depresijom nije adekvatno lečen. Tako je studija Kellera i sar. (1982) pokazala da je svega 1/3 pacijenata sa velikom depresijom lečeno antidepresivima, a da je samo 10% njih tretirano adekvatno. Rezultati novijih ispitivanja pokazuju da se situacija nije značajno popravila ni sa uvođenjem u upotrebu antidepresiva nove generacije. Prudic i sar. (1996) nalaze da je samo polovina teraporezistentnih pacijenata upućenih na bolničko lečenje prethodno tretirana jednim adekvatnim antidepresivnim režimom.

U evaluaciji adekvatnosti primenjene antidepresivne terapije razmatraju se: doze antidepresiva, trajanje terapije i komplikansa.

5.6.1.1. Doze antidepresiva

Efikasne doze antidepresiva dobro su poznate i publikovane u mnogim smernicama širom sveta. I pored toga, primena niskih, neefikasnih doza antidepresivnih psihofarmaka i dalje je jedan od najčešćih uzroka pseudorezistencije (efikasne doze pojedinih antidepresiva prikazane su u tabeli 7).

5.6.1.2. Trajanje antidepresivne terapije

U pogledu trajanja antidepresivne terapije stepen konsenzusa između pojedinih autora i grupa eksperata je manji. Većina se slaže u tome da lečenje treba da traje najmanje 4 nedelje, ali pojedini autori (Quitkin i sar, 1996) ističu da se znatan broj depresivnih pacijenata poboljšava i tokom 5. i 6. nedelje lečenja, a da se maksimalno poboljšanje registruje i tokom 8. nedelje terapije. Treba imati u vidu i da optimalno trajanje lečenja varira u okviru pojedinih populacija pacijenata. Kod starijih osoba, na primer, potrebno je da protekne duži period da bi se postigao terapijski odgovor ekvivalentan onome kod mlađih (Georgotas i sar, 1983).

5.6.1.3. Komplikansa

Problemu nepridržavanja terapiji u novije vreme se i kod depresija poklanja sve više pažnje. Preporučuje se niz postupaka koji mogu poboljšati komplikansu, vezanih, sa jedne strane, za terapijske protokole, a sa druge za pacijentovo poznavanje i shvatanje depresivnog poremećaja.

5.6.2. Ispravno identifikovanje tipa depresije i izbor leka

Dobro je poznato 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 lečenje triciklicima, kao i da psihotične depresije ne reaguju povoljno na monoterapiju antidepresivima, a da se zadovoljavajuće stope oporavka postižu primenom kombinacije antidepresiva i antipsihotika ili elektrokonvulzivnom terapijom. Deo depresivnih pacijenata kod kojih izostaje povoljan odgovor na adekvatnu antidepresivnu terapiju može imati i suptilne bipolarnе karakteristike (koje nisu bile prisutne ili nisu bile prepoznate tokom inicijalne dijagnostičke evaluacije) i takvi će pacijenti verovatno povoljno reagovati na primenu stabilizatora raspoloženja.

5.6.3. Komorbiditet

Izostanak povoljnog odgovora na terapiju može biti povezan sa prisustvom velikog broja poremećaja (neafektivni psihijatrijski poremećaji, poremećaji ličnosti, telesne bolesti). Zato je detaljna dijagnostička evaluacija značajna kako na samom početku lečenja depresije, tako i kod izostanka oporavka nakon primene antidepresivne terapije. Komorbiditet predstavlja jedan od posebnih problema u lečenju depresija i detaljnije će biti razmotren kasnije.

5.6.4. Stadijumi rezistencije na primenu antidepresivne terapije

Teraporezistencija depresija predstavlja složen i heterogen fenomen. Thase i Rush (1997) razlikuju nekoliko stadijuma teraporezistencije koji su prikazani na tabeli 16 i za koje predlažu različite strategije intervencije.

Tabela 16. Stadijumi teraporezistencije

Stadijum I	Izostanak odgovora na jednu adekvatno primenjenu terapiju
Stadijum II	Stadijum I + izostanak odgovora na primenu još jednog antidepresiva, iz različite klase
Stadijum III	Stadijum II + izostanak odgovora na primenu TCA
Stadijum IV	Stadijum III + izostanak odgovora na primenu IMAO
Stadijum V	Stadijum IV + izostanak odgovora na primenu EKT

5.6.1.1. Stadijum I

Ukoliko se tokom primene prvog antidepresiva ne registruje zadovoljavajuće poboljšanje, postoji nekoliko mogućnosti: 1) produžiti terapiju uz davanje maksimalnih preporučenih doza. Ova strategija racionalna je ukoliko je nakon 4 nedelje lečenja opservirano delimično poboljšanje, pogotovo ukoliko je lečenje započeto lekom sa dugim poluvremenom života (npr. fluoksetin), ili kod pacijenta kod koga se može očekivati sporiji oporavak (starije osobe, hronična depresija); 2) zameniti antidepresiv u okviru iste klase (SSRI za SSRI). Ovaj pristup popularan je u zemljama u kojima je registrovan veliki broj SSRI. Smatra se da je ovakav vid lečenja racionalan pogotovo kod pacijenata koji nisu tolerisali neželjene efekte prvog odabranog leka. Nađeno je da je verovatnoća da do oporavka dođe kada se jedan SSRI zameni drugim varira između 40% i 70%.

Stope oporavka veće su ukoliko je lek zamenje zbog toga što pacijent nije mogao da toleriše neželjene efekte prvog preparata, kao i kod nehospitalizovanih depresivnih bolesnika (Thase i sar, 1997), a niže su ukoliko se radilo o nereaktivnim ili hospitalizovanim depresivnim pacijentima (Zarate i sar, 1996).

5.6.1.2. Stadijum II

Ukoliko se povoljan odgovor na terapiju nije javio nakon davanja maksimalnih doza leka koje pacijent toleriše, a imajući u vidu da je zamena SSRI lekom iz iste klase u našoj zemlji praćena poteškoćama vezanim za dostupnost leka pacijentima, lekaru su na raspolaganju sledeće mogućnosti: 1) zameniti antidepresiv lekom iz druge klase. Ova strategija ima niz prednosti: izbegava se rizik od interakcija između lekova, daje se lek sa drugačijim efektima na transmitere i receptore, dakle postoji mogućnost da će drugačiji mehanizam dejstva biti delotvorniji. Antidepresivi koji se razmatraju u ovoj fazi lečenja su TCA i lekovi nove generacije; 2) primeniti neku od tehnika pojačavanja efekata antidepresiva. Ova strategija češće se savetuje u III stadijumu terapozistencije.

5.6.1.3. Stadijum III

Kod pacijenta u ovom stadijumu terapozistencije izostao je povoljan odgovor na SSRI, eventualno AD nove generacije i TCA. Većina autora smatra da je nakon nekoliko neuspeha sa monoterapijom indikovana neka od strategija augmentacije. Ukoliko ni ovakvi postupci nisu doveli do poboljšanja preporučuje se primena MAOI. Ovaj korak logično je preduzeti i ranije, ukoliko su kod pacijenta registrovani znaci atipične depresije.

5.6.1.4. Stadijum IV

Za ovaj stadijum terapozistencije, terapija izbora je elektrokonvulzivna terapija (EKT). EKT treba razmotriti ranije u algoritmu ukoliko se radi o psihotičnoj, ili teškoj, onesposobljavajućoj depresiji, sa intenzivnim suicidalnim podsticajima (Thase i Rush, 1997).

5.6.1.5. Stadijum V

Ukoliko pacijent ne reaguje poboljšanjem na primenu elektrokonvulzivne terapije dolazi u obzir primena antidepresiva nove generacije dvostrukog mehanizma delovanja, strategije augmentacije i kombinacija antidepresivnih psihofarmaka. Saopštenja o ovakvim pacijentima najčešće su zasnovana na prikazima slučajeva ili veoma malim serijama ispitnika. Kod ovih pacijenata razmatra se i primena atipičnih antipsihotika kao što su olanzapin i risperidon, ili antikonvulziva - karbamazepina, valproata (antikindling efekti) (Thase i Rush, 1997).

5.6.5 Postupci kod izostanka povoljnog terapijskog odgovora

Racionalan postupak kod izostanka povoljnog odgovora na anidepresive prikazan je u Tabeli 17.

Tabela 17. 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 terapozistentnosti depresije (TRD): prethodni izostanak odgovora na antidepresivnu monoterapiju primenjenu u adekvatnoj dozi i

<p>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.</p>
<p>3. Sprovesti detaljnu medicinsku i laboratorijsku evaluaciju.</p>
<p>4. Pre započinjanja tretmana edukovati pacijenta i preporučiti definisane metode samopomoći.</p>
<p>5. Kombinovati psihoterapiju zasnovanu na dokazima sa psihofarmacima i obezbediti da pacijent uzima adekvatnu dozu lekova tokom potrebnog vremenskog perioda.</p>
<p>6. Napraviti inicijalnu selekciju psihofarmaka:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Započeti terapiju antidepresivom koji je već pokazao efikasnost ako je recidiv primarno posledica prekida terapije. b. Ako su prethodni, neuspeli pokušaji lečenja bili sa antidepresivima iz klase SSRI, razmisliti o SNRI, TCA i MAOI kao „prvoj liniji terapije“ za TRD. c. Kombinovati izabran antidepresiv(e) sa atipičnim antipsihoticima (kvetiapin ili aripiprazol). d. Kombinovati dva antidepresiva iz različitih klasa, koje ranije nisu bile korišćene.
<p>7. Kod TRD, sprovesti rutinsku augmentaciju:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Litijum, tireoidni hormoni (T3, T4) ili oba. b. Omega-3, vitamin D, metilfolat
<p>8. Započeti sa programom fizičkih aktivnosti i prilagođene ishrane radi povećanja nivoa neurotrofina u mozgu i sprečavanja pojave metaboličkog sindroma.</p>
<p>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 sa interneta bez prethodne konsultacije sa lekarom.</p>
<p>10. Sprečiti stigmatizaciju pacijenata i naglasiti značaj samopomoći radi povećanja komplijanse.</p>
<p>11. Uputiti pacijenta na konsultaciju ako ne dođe do uspostavljanja remisije nakon dva dodatna terapijska pokušaja.</p>
<p>12. Inicirati farmakogenetičko testiranje kod pacijenta 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, sa idejom personalizovanja responsivnosti na različite terapijske opcije.</p>
<p>13. Uputiti pacijenta na konsultaciju i / ili neuromodulaciju ako nema terapijskog odgovora nakon primene više dodatnih terapija:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Elektrokonzulzivna terapija b. Repetativna transkranijalna magnetska stimulacija c. Stimulacija nervus vagusa.
<p>14. Razmotriti istraživačke strategije, ako i dalje nema poboljšanja:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Duboka moždana stimulacija b. Infuzija ketamina ili neke druge strategije glutamatske modulacije

c. Antiglukokortikoidna terapija.
Uspostaviti neograničen terapiju održavanja sa tretmanom koji je doveo do uspostavljanja remisije.

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

5.7. ZAMENE ANTIDEPRESIVA I POJAČAVANJA DEJSTVA ANTIDEPRESIVA

5.7.1. Izbor strategije

Zamena antidepresiva drugim antidepresivom (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 antidepresiva (Lecic-Tosevski i Miljevic, 2011). Ukoliko oporavak ponovo izostane, verovatnoća da će sledeći antidepresiv biti efikasan iznosi oko 50% (Pasternak i Zimmerman, 2001). Za sada nema podataka koji direktno porede strategije zamene antidepresiva 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 antidepresiv 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 antidepresiva 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 antidepresiv zameniti drugim i nastaviti monoterapiju (Marangell, 2001).

5.7.2. Vreme za zamenu ili pojačavanje dejstva antidepresiva

Poznato je da adekvatna antidepresivna terapija podrazumeva primenu adekvatnih doza antidepresiva tokom dovoljno dugog vremenskog perioda. Ukoliko (u odnosu na kliničku sliku) vrlo brz oporavak nije neophodan, ne čini se racionalnom strategija augmentacije ili zamene leka pre nego što se u terapiji postignu maksimalno tolerisane doze antidepresiva. Ipak, ne treba izgubiti iz vida da bi, nakon početka antidepresivne terapije, poboljšanje (redukcija bar 20% simptoma) trebalo da se registruje tokom prve 3-4 nedelje lečenja. U suprotnom, indikovane su sledeće intervencije:

- izbor prvog reda: korekcija doza do maksimalnih koje pacijent toleriše;
- izbor drugog reda: zamena antidepresiva lekom drugačijeg biohemijjskog mehanizma dejstva; pojačavanje dejstva antidepresiva litijumom ili T3;
- izbor trećeg reda: zamena antidepresiva lekom sličnih neurohemijjskih osobina;
- pojačavanje efekata buspironom ili olanzapinom;
- kombinacija antidepresiva;
- EKT.

Veliki broj dugotrajnih pokušaja primene maksimalnih doza antidepresivnih psihofarmaka može biti demoralizujuć, kako za pacijenta tako i za kliničara, tako da se u novijim ispitivanjima pažnja poklanja mogućnostima da se na osnovu ranog odgovora na terapiju predvidi ishod lečenja. U studiji Katza i sar. (1997) pokazano je da poboljšanje tokom prve nedelje primene terapijskih doza TCA predstavlja prediktor dobrog odgovora na terapiju kod hospitalizovanih pacijenata sa teškom depresijom. Ispitivanja koja se odnose na primenu SSRI

pokazala su da je povećanje doza fluoksetina sa 20 na 40-60mg dnevno efikasnija strategija nego kombinovanje fluoksetina sa litijumom ili dezipraminom, naročito kod onih pacijenata kod kojih je do osme nedelje lečenja registrovano poboljšanje, ali ne i valjan odgovor na terapiju (Nierenberg i sar, 1998), dok potpuno odsustvo terapijskog odgovora nakon 4 nedelje lečenja upućuje na potrebu da se lek zameni drugim (Quitkin i sar, 1996).

5.7.3. Tehnika zamene antidepresiva

U slučaju da je odgovor na terapiju antidepresivom nezadovoljavajući ili da neželjena dejstva po intenzitetu dovode bolesnika u opasnost ili ih on ne može tolerisati donosi se odluka o promeni antidepresiva. Pre ove odluke neophodno je još jednom razmotriti prethodno lečenje i odgovoriti na tri ključna pitanja: 1) da li je pacijent uopšte uzimao lek (pitanje komplijanse); 2) da li je adekvatno lečen (pitanje doze i dužine uzimanja antidepresiva) i 3) da li neželjeni efekti ometaju dalje lečenje (pitanje podnošenja terapije).

Promena antidepresiva usko je povezana sa farmakokinetičkim odlikama leka (poluvreme eliminacije, metabolizam leka i enzimske sistemi koji učestvuju u metabolisanju leka kao i efekat leka na enzimske sisteme koji metabolišu novi antidepresiv) ali i sa farmakodinamskim efektima leka (mehanizam dejstva, očekivani neželjeni efekti). Kao pravilo predlaže se zamena antidepresiva starije generacije (npr. heterociklika) novim antidepresivima (npr. mirtazapin, bupropion, venlafaksin). U tabeli 18 dat je sumarni prikaz načina promene antidepresiva.

Tabela 18. Načini promene antidepresiva

OD KA	TCA	FLU	SER	PAR	CIT	FLUV	TRA	MOK	VEN	MIRT	MIAN	REB
TCA	BZP	Veliki oprez (7 dana)	OPREZ	Veliki oprez	OPREZ	Veliki Oprez	BZP	BZP	OPREZ 7 dana	BZP 7 dana	BZP 7 dana	BZP
FLU	28 dana		MSS	MSS	MSS	MSS	OPREZ	2 dana	OPREZ	BZP	BZP	BZP
SER	OPREZ	MSS		MSS	MSS	MSS	OPREZ	4-13 dana	OPREZ	BZP	BZP	BZP
PAR	VELIKI OPREZ	MSS	MSS		MSS	MSS	OPREZ	4-5 dana	OPREZ	BZP	BZP	BZP
CIT	OPREZ	MSS	MSS	MSS		MSS	OPREZ	7 dana	OPREZ	BZP	BZP	BZP
FLUV	VELIKI OPREZ	MSS	MSS	MSS	MSS		OPREZ	4-5 dana	OPREZ	BZP	BZP	BZP
TRA	OPREZ	OPREZ	OPREZ	BZP	OPREZ	OPREZ		BZP	OPREZ	BZP	BZP	BZP
MOK	BZP	52 dana	2 dana	2 dana	2 dana	2 dana	BZP		BZP	BZP	BZP	BZP
VEN	BZP	OPREZ	OPREZ	OPREZ	OPREZ	OPREZ	OPREZ	BZP		BZP	BZP	BZP
MIRT	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP		BZP	BZP
MIAN	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP		BZP
REB	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	BZP	

Legenda: TCA – triciklični AD, FLU – fluoksetin, SER-sertralin, PAR-paroksetin, CIT-citalopram, FLUV-fluvoksamin, TRA-trazodon, MOK-moklobemid, VEN-venlafaksin, MIRT-mirtazepin, MIAN-mianserin, REB-reboksetin, BZP- bez značajnih problema, MSS-moguć serotoniniski sindrom

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 antidepresiva 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 antidepresiva.

Psihijatri često prvo postepeno isključe prvi antidepresiv iz terapije, a zatim uvode sledeći. Pri zameni antidepresiva 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 antidepresiva nije MAOI, tako da je često moguće uvoditi sledeći antidepresiv tokom postepenog smanjivanja doze prethodnog. Tokom ovog postupka važno je imati u vidu način eliminacije leka (ukoliko se oba leka metabolišu istom frakcijom jetrih enzima postoji rizik od pojave visokih koncentracija lekova u plazmi) i vreme poluživota leka i njegovih aktivnih metabolita (lek se eliminiše tokom petostrukog vremena poluživota supstance i njenih aktivnih metabolita, što znači da je glavni metabolit fluoksetina, norfluoksetin prisutan u organizmu još 5 nedelja nakon prestanka primene fluoksetina) (Marangell, 2001).

5.7.3.1. SSRI

5.7.3.1.1. SSRI - SSRI

Zamena se može izvesti direktno - bez wash-out perioda: nagli prekid SSRI može biti praćen javljanjem diskontinuiranih efekata, ali ukoliko se lek zameni supstancom koja takođe inhibira preuzimanje serotonina, ova pojava se retko viđa. Moguće je i simultano smanjivati doze jednog dok se postepeno povećavaju doze drugog leka (cross-tapering), ali većina autora smatra da za ovakvom strategijom nema potrebe pri zameni jednog SSRI drugim.

5.7.3.1.2. SSRI - TCA

Pri zameni SSRI triciklicima (ili obrnuto) treba imati u vidu interakcije lekova. Pošto SSRI mogu da uspore metabolizam TCA i dovedu do njihovih povećanih koncentracija u plazmi, rizik od javljanja neželjenih efekata i toksičnosti je veći. Zato se preporučuje da se primena TCA počne sa manjim dozama. Ista preporuka odnosi se i na simultano davanje SSRI i TCA. Ukoliko se TCA zamenjuju sa AD iz grupe SSRI, savetuje se postepeno smanjivanje njihove doze, jer nagli prekid terapije TCA može dovesti do holinergičkog ekscesa usled izostanka antiholinergičkih efekata TCA. Iste preporuke odnose se i na tetraciklični maprotilin.

5.7.3.1.3. SSRI - Mianserin

Kod zamene ovih lekova ne očekuje se pojava neželjenih efekata. Mogu se primenjivati i simultano (Ferreri i sar, 2001).

5.7.3.2. RIMA

Ukoliko se SSRI zamenjuju moklobemidom savetuje se wash-out period od nedelju dana. Izuzetak je fluoksetin iza čije primene treba da usledi period od 5 nedelja pre nego što se lečenje nastavi RIMA-om. Nakon primene drugih antidepresiva nove generacije lečenje se može nastaviti moklobemidom nakon wash-out perioda od 3-5 dana, osim kada se lečenje nastavlja

bupropionom, koji se može primeniti odmah. Ukoliko se RIMA zamenjuju drugim antidepresivima dovoljno je načiniti prekid u lečenju tokom 3-5 dana (Kennedy i sar, 2001).

5.7.3.3. MAOI

Kada se MAOI zamenjuju drugim antidepresivom, potreban je wash-out period od dve nedelje. Ukoliko se MAOI uvode nakon drugog AD potrebno je da prođe 5 vremena poluživota prethodnog leka, da bi se ovaj postupak izveo bezbedno. Jasno je da je zamena MAOI fluoksetinom zbog ovih okolnosti veoma problematična strategija. Ipak, MAOI se mogu uvesti dok je pacijent na terapiji triciklicima, pa čak i davati simultano, mada efikasnost ove kombinacije nije proverena randomizovanim studijama.

5.7.3.4. AD nove generacije

SSRI/venlafaksin - direktna zamena moguća je u najvećem broju slučajeva. Pri zameni paroksetina ili fluoksetina venlafaksinom može doći do pojave inhibicije metabolizma venlafaksina i pojave kardiovaskularnih i serotoninskih neželjenih efekata.

SSRI/bupropion - zamena se preporučuje kod pacijenata koji na terapiji SSRI imaju izražene seksualne neželjene efekte, nezadovoljavajući odgovor na terapiju, bez komorbidne anksioznosti.

Bupropion se može zameniti grupom *SSRI* ukoliko postoji komorbidna anksioznost i reagovanje na terapiju nije zadovoljavajuće. Imajući u vidu da se radi o lekovima različitog mehanizma delovanja, savetuje se postepeno smanjivanje doza jednog, uz povećavanje doze drugog leka, da bi se izbegli efekti diskontinuacije leka.

SSRI/nefazodon - preporučuje se postepeno smanjivanje doze prvog leka i wash-out period pre uvođenja drugog. Na taj način izbegavaju se diskontinuacioni simptomi, a izbegava rizik od javljanja serotoninskog sindroma, koji je opisan pri konkomitantnoj primeni ovih lekova.

SSRI/mirtazapin - mehanizam delovanja lekova je različit, a značajne interakcije nisu opisane, tako da je postepeno smanjivanje doza prvog leka, uz lagano uvođenje drugog najracionalniji pristup ovoj zameni.

Venlafaksin/bupropion, nefazodon, mirtazapin - i ovde se radi o lekovima različitog mehanizma delovanja, a venlafaksin nije značajan inhibitor CYP450 enzima, tako da se preporučuje lagano smanjivanje doza venlafaksina uz postepeno uvođenje sledećeg psihofarmaka.

5.8. KOMBINOVANO MEDIKAMENTOZNO LEČENJE I MOGUĆNOSTI POTENCIRANJA EFEKATA ANTIDEPRESIVA

Značajan procenat depresivnih pacijenata ne reaguje na lečenje antidepresivima (15-20%). Sa 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 pacijenti koji ne reaguju na terapiju antidepresivima ("neresponderi"). Odlike ove dve grupe bolesnika prikazane su u tabeli 19. Treba naglasiti da se depresija kod oba tipa na primenu antidepresiva poboljšava ali oni ne dostižu nivo potpunog oporavka, tj. stanje bez tegoba.

Tabela 19. 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

Danas se smatra da je kod ovih pacijenata indikovana kombinacija antidepresiva. Prilikom kombinovanja antidepresiva treba se držati tri osnovna pravila (Stahl, 2000):

1) kombinuje se mehanizam dejstva lekova, a ne lekovi sami po sebi (lekovi su samo “nosači” mehanizma dejstva);

2) kombinacija antidepresiva treba da dovede do “loše matematike”. Radi se o tome da je poželjno postići sinergistički efekat u pogledu efikasnosti ($1+1=10$). Nadalje, poznajući mehanizam neželjenog dejstva, kombinacija antidepresiva sa suprotnim neželjenim dejstvima treba da rezultuje u smanjenju neželjenih efekata ($1+1=0$). Iz ovoga sledi da je najbolja kombinacija dva antidepresiva ona koja sinergistički pojačava efikasnost antidepresiva, dok istovremeno povećava podnošljivost kroz poništavanje neželjenih efekata;

3) prvo treba pokušati sa sinergističkim efektom na jedan neurotransmiterski sistem (serotoninski, noradrenalinski, pa čak i dopaminski). Dva nezavisna mehanizma dejstva koja deluju na isti monoaminergički neurotransmiterski sistem mogu dovesti do sinergističkog efekta.

Malo je tudija koje direktno porede pojedine tehnike augmentacije. Ne postoje ni pouzdani podaci o tome za koje grupe pacijenata bi bile indikovane određene strategije. Stoga formulisanje algoritma za lečenje teraporezistentnih depresija predstavlja složen problem, a odluku o tome koju će tehniku primeniti donosi kliničar, kako na bazi preporuka formulisanih na osnovu raspoloživih podataka, tako i na osnovu detaljne evaluacije pojedinog pacijenta. Danas postoje na desetine kombinacija antidepresiva i sve one se u načelu mogu podeliti na: 1) serotoninske; 2) adrenergičke i 3) dvostrukog mehanizma dejstva.

1) 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. Sa druge strane, odavno se zna da trazodon popravljajući insomniju i agitaciju povezanu sa 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 klozapinu-sličnih antipsihotika druge generacije (olanzapin, kvetiapin). U ovu grupu spada i kombinacija niske doze venlafleksina + nefazodon ili trazodon.

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

3) 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 antidepresivom ili kombinacijom antidepresiva koji utiče na serotoninski i noradrenalinski sistem nego kod antidepresiva koji utiču bilo na serotoninski ili na noradrenalinski neurotransmiterski sistem posebno. U poslednje vreme mnoge studije potvrdile su ovu hipotezu. Tako se odavno koristi kombinacija prevashodno serotoninskog heterociklika – klomipramina sa prevashodno noradrenalinskim – maprotilinom. Danas je ova kombinacija predstavljena kombinacijom SSRI + reboksetin. Druge kombinacije iz ove grupe su visoke doze venlafleksina + trazodon/ nefazodon,

visoke doze venlafaksina + mirtazapin ili kombinacija SSRI + bupropion, odnosno bupropion + nefazodon/ trazodon ili mirtazapin + bupropion.

Ranije primenjivana kombinacija (uz velike rizike i veliki oprez) - triciklici + MAOI danas se praktično smatra napuštenom, delom usled visokog rizika, a delom usled postojanja velikog broja mnogo sigurnijih kombinacija. Ukoliko se i razmišlja o ovakvoj kombinaciji prednost ima kombinacija moklobemid + triciklični antidepresivi.

5.8.1. Pojačavanje dejstva antidepresiva

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

5.8.1.1. Primena litijuma

Po svemu sudeći izgleda da je brzina odgovora na potencijaciju litijumom povezana sa dužinom prethodnog lečenja antidepresivima. Brzina odgovora usporava se sa dužinom prethodnog lečenja (de Montigny, 1994). Kao optimalne smatraju se vrednosti litijuma u plazmi opsega 0.4-0.6 mmol/L. Pojačavanje efekata antidepresiva solima litijuma jedna je od najviše ispitivanih tehnika augmentacije, a prvi izveštaji o primeni ove tehnike pojavili su se krajem 60-tih godina (Rouillon i Gorwood, 1998). Veliki broj radova, uključujući prikaze slučajeva, otvorene studije, placebom kontrolisana ispitivanja (Joffe i sar, 1993), a u novije vreme i meta-analize (Stimpson i sar, 2002) ukazuju na efikasnost ove strategije. Ispitivanja su se mahom odnosila na pojačavanje efekata triciklika i MAOI solima litijuma, dok je manje studija koje su se bavile pojačavanjem efekata SSRI (Bauman i sar, 1996). Na osnovu meta-analiza procenjeno je da je ova strategija efikasna kod oko 1/2 depresivnih pacijenata. Mehanizam potencijacije objašnjava se činjenicom da joni litijuma dovode do povećanja obrta serotonina u centralnom nervnom sistemu (deMontigny, 1994).

Za sada nisu identifikovani pouzdani prediktori povoljnog odgovora na terapiju antidepresivima uz soli litijuma. Rezultati kliničkih ispitivanja su kontroverzni kada se radi o uzrastu, polu, tipu depresije (unipolarna vs. bipolarna, melanholična vs. nemelanholična, teška vs. umerena, jedna epizoda vs. rekurentna, postepeni početak vs. akutni početak, hroničan tok vs. epizodičan tok). Nije nađeno ni da tip antidepresiva ima značaja u terapijskom odgovoru. Pregledom literature Rouillon i Gorwood (1998) nalaze slične stope oporavka nakon primene litijuma kod izostanka odgovora na pretežno noradrenergičke antidepresive (71%), one koji deluju na preuzimanje više transmitera (81%), SSRI (60%) i one bez efekta na preuzimanje transmitera (65%). Lečenje se najčešće počinje sa 600 do 900mg litijum karbonata dnevno. Iako je deo ispitivanja ukazao da su efikasne i manje koncentracije litijuma u plazmi (0,4mmol/L), preporučuje se da se efekti ove strategije evaluiraju nakon što se, tokom 6 nedelja, postignu terapijske koncentracije litijuma u plazmi (0,7mmol/L) (Maning, 2003). Manji broj ispitivanja posvećen je dužini trajanja ovog načina lečenja, nakon povoljnog terapijskog odgovora. Potencijalni nedostaci ovog načina pojačavanja delovanja antidepresiva su: neželjeni efekti litijuma (isti koji se javljaju i kod lečenja bipolarnih poremećaja raspoloženja), kao i potreba za kontrolom bubrežne i tireoidne funkcije.

5.8.1.2. Tireoidni hormoni

Pojačavanje efekata antidepresiva tireoidnim hormonima po efikasnosti blisko je primeni litijumovih soli (55-60%), a potvrđeno je otvorenim i placebom kontrolisanim studijama (Sopov i

sar, 1998), kao i meta-analizama (Aronson i sar, 1996). T3 je primenjivan u potencijaciji antidepresivnog delovanja triciklika, IMAO i SSRI (Joffe, 1992). Pretpostavke o mehanizmu delovanja ove tehnike su da T3 utiče na noradrenergičku transmisiju, ili da svoje delovanje ispoljava zahvaljujući redukovanju nivoa tiroksina (utilizacija tireoidnih hormona u mozgu razlikuje se od utilizacije u drugim tkivima, naime T4 i T3 mogli bi imati različite efekte na nivoe tireoidnih hormona u mozgu) (Sopov i sar, 1998). Nisu identifikovane ni kliničke, ni laboratorijske karakteristike pacijenata koje bi specifično ukazivale na efikasnost ovog načina pojačavanja delovanja antidepresiva. T3 se primenjuje u dozama od 25 mikrograma dnevno i podnosi se dobro. 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). Preporučuju se doze od 25-50 mcg trijodtironina (T3) ili doze do 0.1 g/dan levotiroksina (T4).

5.8.1.3. Ostali lekovi

U slučaju insomnije koja se pogoršava na primenu SSRI, kao dodatna terapija preporučuje se primena *hipnotika* - zolpidema (5-10mg) i midazolama (7,5-15mg). U slučaju postojanja perzistentne anksioznosti koja se ne može kupirati primenom sedativnog antidepresiva, logično se kao rešenje nameće primena *benzodiazepina* poput lorazepama i alprazolama. U svakom slučaju, treba naglasiti da primena i hipnotika i benzodiazepina treba da bude kratkotrajna i vremenski ograničena.

Buspiron, parcijalni agonist 5HT1A postsinaptičkih receptora primenjuje se od početka 90-tih kao supstanca koja potencira efekte antidepresiva, u prvom redu SSRI (Jacobsen, 1991). Podaci o efikasnosti ove strategije još uvek su protivurečni. Iako je deo studija ukazao na njenu efikasnost, u placebom kontrolisanim ispitivanjima efekat buspirona u kombinaciji sa antidepresivima nije se razlikovao od placebo (prvenstveno zbog visokih stopa placebo-reakcija) (Sussman, 1998). Prednosti augmentacije efekata antidepresiva buspironom bile bi u tome da se buspiron 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.

5.8.1.4. Antikonvulzivi

Pojačavanje antidepresivnih 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 sa antidepresivima 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. U poslednje vreme ispituju se efekti potencijacije odgovora na antidepresive.

5.8.1.5. Dopaminergički agensi

Poznato je da u patofiziologiji depresivnih poremećaja dopaminergički sistemi, pored serotoninских i noradrenalinskih, imaju važnu ulogu. Postoji više izveštaja o antidepresivnim efektima dopaminergičkih agenasa, tako su neka istraživanja ukazala na efikasnost pergolida, DA agonista u teraperezistentnih depresivnih pacijenata. Iako su podaci o primeni dopaminergičkih agenasa ograničeni (manji broj studija i prikaza slučajeva) ove supstance primenjuju se kada su druge terapijske mogućnosti iscrpljene (Nierenberg i sar, 1998). Primena pergolida,

bromokriptina, amantadina ili piribedila počinje se sa malim dozama, koje se mogu postepeno povećavati do onih preporučenih za Parkinsonovu bolest. Efekti ove strategije trebalo bi da se registruju brzo (u roku od nekoliko dana). Nema podataka na osnovu kojih bi se dale preporuke o trajanju ove terapije (Nierenberg i sar, 1998).

5.8.1.6. Psihostimulansi

Psihostimulansi su kombinovani sa triciklicima i SSRI kod teraporezistentnih depresivnih pacijenata. Registrovana je redukcija depresivnih simptoma, ali terapijski odgovor često nije perzistirao (Fawcett i sar, 1991). Neželjeni efekti psihostimulansa često dovode do prekida terapije, a mogu se javiti agitacija, nesanica, gubitak apetita i telesne težine. Postoji i rizik od razvoja zloupotrebe ovih supstanci. Nierenberg i sar. (1998) smatraju da bi primena psihostimulansa mogla biti efikasna kod onih depresivnih pacijenata koji u anamnezi imaju ADHD, ali odnos između pomenutih poremećaja trebalo da bude predmet daljih ispitivanja.

5.9. TRAJANJE ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

Trajanje antidepressivne 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 sa javljanjem svake sledeće (rizik od javljanja nove epizode nakon prve je oko 50%, a nakon druge penje se na 90% (Keller i sar, 1992). Svaka sledeća epizoda poremećaja može da se javi ranije (nakon kraćeg slobodnog intervala), da bude teža, da traje duže i da slabije reaguje na antidepressivnu terapiju (Rush i Thase, 1997). *Akutna faza lečenja* usmerena je na postizanje remisije. Iz podataka o periodu latence u postizanju antidepressivnih efekata, kao i preporuka o racionalnoj primeni antidepressiva 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. Ova razlika u statističkoj značajnosti nakon 6 meseci lečenja se ne registruje. 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. Potreba za profilaktičkom terapijom razmatra se u sledećim okolnostima: 1) ukoliko je pacijent imao 3 ili više epizoda depresije (ali, ako su se tokom poslednje godine javile 4 epizode, radi se o poremećaju sa brзом izmenom ciklusa, najčešće bipolarnom, tako da antidepressivi mogu biti faktor koji provocira brzu izmenu faza); 2) ukoliko je imao dve epizode, a poremećaj ima sledeće karakteristike:

- te dve epizode su bile teške i javile su se u periodu od 3 godine,
- poremećaj je počeo pre 20-te godine,
- postoje poremećaji raspoloženja u rođaka prvog stepena,
- javljao se recidiv u roku od godinu dana po isključenju terapije prethodne epizode,
- 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, sa 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) koje mogu doprineti pojavi recidiva.

6. PSIHOTERAPIJA U LEČENJU DEPRESIJE

6.1. Uvod

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 sa dodatnom psihoterapijskom obukom.

Specijalista psihijatar treba da bude uključen u slučajevima dijagnostički nejasnog mentalnog poremećaja, teških simptoma, teraporezistentnosti, problema vezanih sa psihoterapiju ili farmakoterapiju, problema vezanih za kombinovanu primenu antidepresiva i ostalih lekova, akutnog rizika po sebe ili druge, psihotičnih simptoma ili depresivnog stupora, komorbiditeta depresivnog poremećaja sa drugim teškim mentalnim poremećajima ili teškim somatskim bolestima.

Istraživanje efikasnosti psihoterapije fokusirano je, u najvećem broju studija, na individualni vanbolnički tretman, mada postoji porast istraživanja efikasnosti grupnih terapija i terapija koje koriste telekomunikacije i informatičke medije. Danas postoji veliki broj psihoterapijskih metoda (tabela 20) koje nude pomoć u savladavanju psiholoških problema koji se javljaju, u širokom rasponu, od tranzitornih životnih kriza, preko trajnijih neurotskih problema, do težih psihijatrijskih poremećaja. Ipak, za mali broj ovih metoda postoje konzistentni dokazi o efikasnosti zasnovanoj na rezultatima istraživanja, bar kad je u pitanju lečenje depresije. Izveštaji o efikasnosti psihoterapijskih metoda su u većini slučajeva deskriptivni, ograničeni na pojedine slučajeve ili na manje uzorke i najčešće imaju metodološke manjkavosti.

Tabela 20. Psihoterapijski modaliteti koji se najčešće primenjuju u terapiji depresije

Psihoterapija	Kratak opis
Bihevioralna aktivacija (BA)	Strukturisani, usmereni terapijski pristup koji ohrabruje učestvovanje u nagrađujućim aktivnostima nasuprot povlačenju i pasivnosti. Pojačava pozitivno potkrepljivanje koje je pacijent doživeo.
Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT)	KBT je strukturisani terapijski pristup koji podrazumeva pacijentovu aktivnu saradnju. Cilj terapije je ukazivanje na veze između mišljenja, osećanja, fiziologije i ponašanja. Koristi se vođeno istraživanje, sa namerom da se postigne sistematska promena vezana za pogrešna uverenja i obrasce ponašanja, za koje se smatra da započinju i održavaju psihološke probleme.
Interpersonalna terapija (IPT)	Vremenski je ograničena intervencija sa ciljem da redukuje simptome, a pažnja se usmerava na specifične interpersonalne relacije. Fokus je na tretmanu osećanja tuge, menjanju uloge i razrešenju problema. Uspeh terapeuta i pacijenta u razrešenju interpersonalne krize (npr. tranzicijom uloge) korelira sa redukovanjem depresivnih simptoma (Markowitz i sar, 2006).

Psihoterapija	Kratak opis
Terapija zasnovana na rešavanju problema (Problem Solving Therapy - PST)	Kratka terapija, visoko individualizovana, sa praktičnim ciljem da se kroz definisane korake pojasne pacijentovi problemi i željeni ciljevi, kreiraju potencijalna rešenja i pomogne pacijentu da ih realizuje.
Psihodinamska psihoterapija (PP)	Zasnovana je na psihodinamskim teorijama razvoja, sa fokusom na nesvesnim i svesnim psihičkim procesima. Stavlja se naglasak na terapijski odnos, transfer i kontratransfer, na stvaranje uvida kako problemi iz prošlosti utiču na terapijsku relaciju i sadašnje interpersonalne odnose. Dozvoljavajući pacijentu da slobodno izrazi misli i osećanja, omogućava mu se da postane objektivniji i time spremniji na promenu.
Kognitivna terapija zasnovana na sabranosti - svesnosti (Mindfulness Based Cognitive Therapy - MBCT)	Podvrsta kognitivne terapije koja se definiše kao tehnika kojom se fokusira pažnja na poseban način: ciljano, usmereno na sadašnjost i bez predrasuda, nasuprot zarobljenosti u ruminirajućem razmišljanju. Zasnovana je na principima meditacije. Misli i osećanja prihvataju se bez predrasuda i kritičnosti i bez nastojanja da se istisnu iz svesti, sa namerom korigovanja kognitivnih distorzija.
Bračna terapija (BT)	Ima dva primarna cilja – modifikovanje negativnih obrazaca i povećanje uzajamno podržavajućih aspekata u partnerskim odnosima, da bi se promenio interpersonalni kontekst povezan sa depresijom.
Porodična terapija (PT)	Pomaže osobama koje su u bliskom kontaktu da slobodno izraze i istraže teške misli i emocije, da razumeju iskustva i gledišta drugih i poštuju tuđe potrebe, na taj način gradeći porodične vrednosti i unoseći korisne promene u njihove odnose i živote.
Grupna terapija (GT)	Grupna terapija se široko praktikuje, ali postoji veoma malo istraživanja efikasnosti. Većim delom izveštaji se odnose na primenu KBT i interpersonalne terapije u grupnom okruženju.
Ostale psihoterapijske metode	Ne postoje dovoljno konzistentne činjenice o uspešnosti da bi bile osnova za preporuku u lečenju depresije: muzikoterapija, hipnoterapija, art terapija, kognitivna analitička terapija, EMDR (kognitivno-bihejvioralna metoda desenzitizacije i reprocisiranja pokretima očiju) i neurolingvističko programiranje.

6.2. Indikacije

6.2.1. 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. Sastoji se od 6-8 seansi u periodu od 9 do 12 nedelja. Kompjuterizovana kognitivno-bihejvioralna

terapija (KKBT) ponuđena je kao kompjuterski ili web program; objašnjava KBT model, nudi zadatke između sesija i način aktivnog posmatranja vlastitog ponašanja i razmišljanja. Grupna KBT zasnovana je na strukturisanom modelu "borbe sa depresijom", vođena od strane obučenog stručnjaka u 10-12 sesija sa 8-10 učesnika u periodu od 12 do 16 nedelja.

6.2.2. Akutna terapija blagih i umerenih depresija

Najbolji dokazi za efikasnost su kod primene KBT, IPT i BA. U drugoj liniji primene su: PP i PST (ne postoji dovoljno dokaza o efikasnosti). Mogu se koristiti individualni i grupni modaliteti. Bračna, porodična i grupna terapija mogu biti od pomoći u slučaju izraženih bračnih i porodičnih problema. Izbor psihoterapije može zavisiti i od ciljeva tretmana (uz redukovanje depresije), prethodnog iskustva sa psihoterapijom, pacijentovog ličnog izbora i pristupačnosti psihoterapijske metode (psihoterapeuta).

6.2.3. Akutna terapija teških depresivnih epizoda

Monoterapija nekom od psihoterapijskih metoda nije pokazala uverljivu 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.

6.2.4. Faza produžene terapije (prevencije relapsa) i faza održavanja (profkatička terapija)

Preporučuje se nastavak psihoterapije i nakon postizanja remisije, sa 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. Isti tretman koji je primenjen u akutnoj i fazi produžene terapije treba primeniti i u fazi održavanja. Potrebno je razmotriti redukovanje frekvence psihoterapijskih seansi. KBT je efikasan kod pacijenata koji imaju relaps uprkos primeni antidepresivne terapije. Uobičajeno trajanje tretmana je 16-20 sesija u periodu od 3-4 meseca. Uključeno je i dodatno praćenje pacijenta kroz 4-6 sesija u sledećih 6 meseci.

6.2.5. Terapija hroničnih depresivnih poremećaja

Najbolji dokazi uspešnosti su za kombinovani psihoterapijski i farmakoterapijski tretman (KBT, IPT i BA u prvoj liniji i PP i MBCT u drugoj liniji). Pored toga i istraživanja monoterapije nekom od psihoterapija pokazala su njihovu efikasnost u prevenciji relapsa kod hroničnih depresija (De Rubeis i sar, 2008). MBCT se preporučuje za pacijente koji su aktuelno u remisiji ali imaju iskustvo tri ili više epizoda depresije. Primenjuje se u grupi od 8-15 učesnika, sa sesijama jednom nedeljno u trajanju 2 sata, u periodu od 8 nedelja i još četiri sesije nakon kraja tretmana u sledećih 12 meseci.

6.3. Psihoterapija terapozistentne depresije (TRD)

Istraživanja "terapozistentcije" se, uglavnom, svode na (ne)uspeh medikamentozne terapije. Skorija randomizovana, klinička istraživanja ("Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – STARD" i "Texas Medication Algorithm Project"), u kojima su primenjeni antidepresivni algoritmi, ukazala su na značajnu ulogu psihoterapije kao efikasnog prelaza sa medikamentozne terapije ili kao dodatne terapije medikamentima (Thase i sar, 2007). Rezultati novijih istraživanja, uključujući pomenuta, postavili su opravdani izazov do tada važećem stanovištu da psihoterapija teško može da nađe svoje mesto u lečenju teških i "terapozistentnih" depresija.

Tragajući za odgovorom na pitanje kauzalnosti depresivnih poremećaja (genetika, ličnost, itd) ne može se zaobići uloga stresa kao predisponirajućeg ili aditivnog faktora. Pokazano je da depresivni pacijenti sa traumom u detinjstvu bolje reaguju na psihoterapiju nego na medikamentoznu terapiju (Heim i sar, 2008). Tretman depresije mora biti usmeren tako da utiče, kako na biomedicinski, tako i na psihosocijalni nivo. Očiglednost psihosocijalnih problema sa kojima se suočavaju pacijenti sa TRD, neminovno vodi ka razmatranju primene psihoterapijskog tretmana.

IPT je, posebno, usmerena na interpersonalne odnose, koji uz ostale psihosocijalne faktore značajno mogu uticati na teraporezistenciju preko problema ustanovljavanja dobrog terapijskog saveza (Thase i sar, 2001). Uspešan odgovor na primenu IPT, kod pacijenata sa major depresivnim poremećajem, smanjuje rizik od relapsa koji mogu izazvati potencijalni stresni životni događaji u budućnosti (Harkness i sar, 2002).

Prominentni depresivni simptomi, kao što je nesanica, mogu značajno uticati na tok oporavka i prevenciju relapsa kod primene antidepresivnih lekova. Dokazana efikasnost KBT u terapiji nesanicu preporučuje se za dodatnu terapiju u lečenju TRD (Manber i sar, 2008). Neka istraživanja pokazuju prednosti u primeni bihevioralne aktivacije kao dodatne terapije kod depresije udružene sa psihosocijalnim stresorima (Coffman i sar, 2007).

U tabeli 21 date su smernice za psihoterapijsko lečenje depresije.

Tabela 21. 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			KBT	B		

depresije			IPT	B		
			BA	B		

6.4. Efikasnost

Najviše dokaza za efikasnost u tretmanu depresije postoji za kognitivno-bihejvioralnu terapiju (KBT), interpersonalnu terapiju (IPT) i bihejvioralne terapije (BT), posebno za bihejvioralnu aktivaciju (BA). Manje dokaza ima za efikasnost ostalih terapija.

Bihejvioralna aktivacija: Meta-analiza 16 studija pokazala je efikasnost bihejvioralne aktivacije u redukovanju depresivnih simptoma kod odraslih pacijenata, učenjem kako da povećaju broj prijatnih aktivnosti i interakcija sa svojom okolinom (Cuijpers i sar, 2007) što je u saglasnosti sa zaključcima ranije meta-analitičke studije koja je pokazala efikasnost ove terapije kod starijih pacijenata sa depresijom (Cuijpers i sar, 2007).

Kognitivno-bihejvioralna terapija: Postoje konzistentne meta-analitičke studije koje ukazuju da je KBT efikasnija od drugih ispitivanih psihoterapijskih tehnika i ne manje efikasna od antidepresivnih lekova u toku šestomesečnog do dvogodišnjeg praćenja. KBT je izrazito efikasnija upoređena sa minimalnim tretmanom ili nepostojanjem bilo kakvog tretmana (Gloaguen i sar, 1998). Neki podaci ukazuju da je KBT manje efikasna kod teške depresije kao i da pacijente sa umerenom i teškom depresijom moraju tretirati dorbo obučeni KBT terapeuti (DeRubeis i sar, 2005).

Mada su neke studije pokazale da je KBT efikasna kod teraporezistentne depresije (tretirane bar jednim antidepresivom) podaci su nedovoljno ubedljivi da bi se KBT smatrala preporučenom kod ovih pacijenata (McPherson i sar, 2005).

Interpersonalna terapija se pokazala efikasnom u tretmanu depresija u trudnoći i posle porođaja, kao i u tretmanu depresivnih poremećaja kod pacijenata u zemljama u razvoju (Bolton i sar, 2003). Jedna studija pokazala je bolju efikasnost IPT kod depresivnih HIV-pozitivnih pacijenata, bez obzira da li je IPT primenjivana sama ili u kombinaciji sa imipraminom, u odnosu na suportivnu terapiju ili KBT. Ipak, IPT se pokazala neefikasnom u tretmanu depresivnih kardioloških pacijenata (Lesperance i sar, 2007).

MBCT: U jednom pregledu analizirana su dva istraživanja koja pokazuju da je MBCT koja je držana u grupi (8 x 2-2,5 sata) redukovala relaps hronične depresije (tri ili više depresivnih epizoda) u 50% slučajeva (Coelho i sar, 2007).

Terapija rešavanjem problema (PST): Jedna studija je pokazala skroman uspeh PST u tretmanu blage depresije (Dowrick i sar, 2000). Pokazana je uspešnost kod gerijatrijskih pacijenata sa depresijom u odnosu na uobičajenu negu i u odnosu na suportivnu terapiju (Alexopoulos i sar, 2003). Druga studija pokazala je uspešnost PST u odnosu na običnu negu u preveniranju depresije (Rovner i sar, 2007). Jedna meta-analiza pokazuje da je PST efikasnija nego upoređene tehnike (Cuijpers i sar, 2007).

Psihodinamska psihoterapija: Mnoge varijante primene ove terapije čine upoređenja veoma teškim. Psihodinamska psihoterapija je široko korišćena u tretmanu depresije i veoma često je izbor samih pacijenata (deMaat, 2008), pa ipak, njena efikasnost nije dovoljno proverena u kontrolisanim istraživanjima. Neka od kliničkih istraživanja pokazivala su kratkotrajnu i dugotrajnu efikasnost (Lewis i sar, 2008), ali manji broj ovih istraživanja bio je dizajniran u formi randomizovane studije, neke su uključivale konkomitantnu farmakoterapiju, a najveći broj studija uključivao je pacijente sa simptomima i dijagnozama koje nisu zadovoljavale kriterijume DSM-IV za major depresivni poremećaj. Imajući na umu ove značajne primedbe, sa oprezom se mogu

prihvatiti rezultati nekih navedenih studija da dugotrajna psihodinamska psihoterapija pomaže kod osoba sa anksioznim i depresivnim simptomima. Da bi se ovi rezultati potvrdili i primenili kod pacijenata sa depresijom potrebna su dalja istraživanja sa mnogo rigoroznijim dizajnom istraživanja nego što je bio primenjivan do sada.

Porodična terapija: U preglednim člancima prikazano je da je porodična terapija efikasna za tretman depresivnih simptoma i za redukovanje rizika od relapsa (Hahlweg i Markman, 1998).

Grupna terapija: Meta-analiza 48 istraživanja efikasnosti grupne terapije pokazuje značajno kliničko poboljšanje u tretmanu depresija kod osoba sa različitim tipom depresivnih poremećaja.

6.5. Poređenje među psihoterapijama u lečenju depresije

Većina novijih studija ukazuje da nema velike razlike u efikasnosti KBT, psihodinamske i interpersonalne terapije u lečenju depresivnih poremećaja (Mackin i Arean, 2005). Novija meta-analiza nije našla veće razlike u efikasnosti između navedenih psihoterapija, uključujući dinamsku psihoterapiju, za lečenje blagih i umerenih depresija (Cuijpers i sar, 2008). Jedna meta-analička studija osam istraživanja pokazala je da bračna terapija jednako uspešna kao i individualna psihoterapija u tretmanu depresije (Barbato i D'Avanzo, 2006).

6.6. Poređenje psihoterapije i farmakoterapije u lečenju depresije

Meta-analička studija koja je sintetisala podatke od 1980. do 2004. godine pokazala je da su KBT i IPT isto tako efikasni kao i antidepresivni lekovi u akutnom tretmanu vanbolničkih pacijenata (Hollon i sar, 2005). Sličan rezultat dobijen je u studiji koja je poredila efikasnost KBT, paroksetina i placebo - KBT i paroksetin imali su isti efekat na postizanje remisije, ali ni jedan od njih nije pokazao superiornost u odnosu na placebo kod pacijenata sa umerenom ili teškom major depresijom (DeRubeis i sar, 2005).

Za razliku od medikamenata, KBT smanjuje rizik od relapsa nakon što je završen tretman, a kontinuirani KBT u fazi održavanja dalje smanjuje ovaj rizik (Hollon i sar, 2005). U jednom istraživanju KBT se pokazao kao značajan protektivni faktor u poređenju sa medikamentima, naročito kod pacijenata sa većim brojem prethodnih epizoda (Bockting i sar, 2005).

IPT je pokazala efikasnost u brojnim randomizovanim kliničkim studijama (Weissman, 2007). Jedan pregled dosadašnjih studija ukazuje na jednaku efikasnost IPT, KBT i antidepresiva u kompletnoj remisiji major depresivnog poremećaja (Alladin i Alibhai, 2007). Kod pacijenata sa blažom depresijom bila je jednaka efikasnost IPT, KBT, imipramina i placebo. Ipak, nakon praćenja u trajanju od 18 meseci pokazano je da pacijenti koji su tretirani sa KBT i IPT imaju značajno veći kapacitet da ustanove i održe interpersonalne relacije i da prepoznaju i razumeju uzroke svoje depresije, u odnosu na pacijente koji su tretirani imipraminom ili placebo (Blatt i sar, 2000).

Ukoliko se KBT i IPT primenjuju kao monoterapija kod teške depresije, inferiorniji su u odnosu na farmakoterapiju (Imel i sar, 2008).

Bez obzira na to da li je pacijent povoljno reagovao na farmakoterapiju, dobit od psihoterapije može se ogledati u razvoju socijalnih veština i samopouzdanja nakon dugogodišnjeg oštećenja izazvanog depresijom. Uopšteno, psihoterapija ima duže trajanje pozitivnih efekata terapije i nosi manje rizika za relaps nakon prekida tretmana, nego farmakoterapija.

6.7. Kombinovanje psihoterapije i farmakoterapije

Nekoliko meta-analitičkih studija koje su istraživale kombinaciju psihoterapije i farmakoterapije kod pacijenata sa major depresivnim poremećajem pokazale su skromnu prednost u odnosu na monoterapiju (deMaat, 2008).

Veći aditivni efekat uočen je kod pacijenata sa hroničnom depresijom, teškom rekurentnom depresijom i kod hospitalizovanih pacijenata (Schramm i sar, 2007). Kombinacija psihoterapije i farmakoterapije pokazala se superiornom u odnosu na monoterapiju kod teških, ponavljajućih depresija (Hegerl i sar, 2004) i ovaj nalaz je važan s obzirom da su dosadašnja istraživanja pokazala da ova kombinacija nije superiorna u odnosu na monoterapiju kod blagih i umereno jakih depresija. *Kombinovani tretman, dakle, treba primenjivati kao tretman prvog izbora kod pacijenata sa velikom depresijom, praćenom teškim, hroničnim i komplikovanim simptomima. Kombinovani tretman nudi prednosti svakog od modaliteta: farmakoterapija može ranije postići ublažavanje simptoma, a psihoterapija može obezbediti duže trajanje poboljšanja.*

Studije koje su proučavale prednost vremenski ograničene psihodinamske psihoterapije u kombinaciji sa farmakoterapijom pokazale su prednost kombinacije u odnosu na monoterapiju (De Jonghe i sar, 2004).

Uzimajući sve ove studije i preglede u obzir, istraživanja pokazuju da je psihoterapija u kombinaciji sa farmakoterapijom ili bez nje, efikasan tretman za umerene i teške depresije. Psihoterapija produžava vreme oporavka između dveju epizoda, prevenira relaps i umanjuje intenzitet naredne epizode.

6.8. Neželjene pojave u primeni psihoterapije

Psihoterapija, kao i farmakoterapija, može imati "neželjene posledice". Pacijenti ponekad teško podnose duže trajanje psihoterapije koje zahteva strpljenje. Sam psihoterapijski rad može prouzrokovati anksioznost i druga jaka osećanja koje pacijent može teško podnositi.

6.9. Trajanje psihoterapije

Potrebno je, još u samom početku, što preciznije odrediti trajanje psihoterapije. Takav pristup pomaže u fokusiranju ciljeva i pridobijanju pacijenta da mobilise svoje potencijale. Ipak, nema dovoljno pouzdanih podataka o optimalnom trajanju pojedinih psihoterapija u lečenju depresije. Po preporukama NICE uobičajeno trajanje tretmana za KBT, IPT i BA je 16-20 seansi u periodu od 3-4 meseca, uz 2 seanse prve 2-3 nedelje kod pacijenata sa umerenom ili teškom depresijom. Nakon početnog tretmana može se pratiti pacijent kroz 3-4 seanse u sledećih 3-6 meseci. Oobičajeno trajanje savetovanja je 6-10 seansi u periodu od 8 do 12 nedelja a psihodinamske terapije 16-20 seansi u periodu od 4-6 meseci (NICE, 2010). Trajanje tretmana treba skratiti ukoliko je postignuta remisija.

Psihijatar mora razmotriti više faktora kad pravi plan psihoterapijskog tretmana: specifični cilj, broj seansi neophodan za formiranje terapijskog saveza i učestalost seansi koja mu omogućava da ima adekvatan uvid u suicidalni rizik i ostale faktore koji utiču na bezbednost pacijenta. Vremenski ograničena psihoterapija može mobilisati pacijenta na brži oporavak. Učestalost seansi u akutnoj fazi obično je jednom nedeljno, ali na učestalost mogu uticati i težina depresivnog poremećaja, pacijentova kooperativnost, geografska udaljenost i prisustvo drugih medicinskih problema. Kod pacijenata sa teškom depresijom možda će biti neophodne, bar u početku, dve seanse nedeljno.

Kad god je to moguće psihijatar/psihoterapeut trebalo bi da koristi skale procene depresivnosti radi adekvatnog praćenja toka oporavka. Ukoliko za 4-8 nedelja ne dođe bar do umerenog poboljšanja (20% redukovanja simptoma), mora se ponovo analizirati plan tretmana i razmotriti promena u intenzitetu i vrsti psihoterapije i/ili uvođenje medikamentozne terapije.

Neadekvatan odgovor na terapiju zahteva maksimizovanje inicijalnog tretmana (povećanje učestalosti seansi) ili preispitivanje adekvatnosti izabranog tipa psihoterapije, odnosno kvaliteta terapijskog saveza. Treba razmotriti i prelazak na psihofarmakološku terapiju kao i kombinovani psihofarmakološko – psihoterapijski pristup, naročito kod pacijenata sa teškim ili komplikovanim poremećajem.

6.10. Zaključak

Na osnovu činjenica zasnovanih na dokazima, najefikasnijim psihoterapijskim tehnikama u lečenju depresije pokazale su se kognitivno-bihejvioralna terapija, interpersonalna terapija i bihejvioralna aktivacija. 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 uverljiv 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 to 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 sa velikom depresijom, praćenom teškim, hroničnim i komplikovanim simptomima. Kombinovani tretman nudi prednosti svakog od modaliteta: farmakoterapija može ranije postići ublažavanje simptoma, a psihoterapija može obezbediti duže trajanje što može biti od naročite koristi kod „farmakorezistentnih“ depresija. Ne postoji dovoljno podataka koji bi mogli pomoći u izboru specifične farmakoterapije u odnosu na posebnu vrstu psihoterapije, ali su najbolje dokumentovane kombinacije KBT i IPT sa nekim od antidepresiva.

Za većinu psihoterapijskih modaliteta preporučuje se 16-20 seansi u trajanju 3-4 meseca, sa nastavkom psihoterapije i u produženoj, 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.

7. TERAPIJA DEPRESIJE TEHNIKAMA MOŽDANE STIMULACIJE

7.1. Uvod

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 *neuromodulacija uz pomoć tehničkih sredstava (stimulatora)*.

Mozak poseduje vlastite neuromodule, pre svega u obliku monoamina i neuropeptida, na koje mogu delovati psihotropni lekovi, delimično menjajući njihovu funkciju. Električni i magnetni stimulatori, takođe, mogu da moduliraju moždanu aktivnost, bilo indirektno kroz ekscitaciju mozga kao elektrokonvulzivna terapija (EKT), bilo direktno, ekscitirajući određene strukture, kao stimulacija dubokih moždanih struktura (DBS).

Preko 75 godina elektrokovulzivna terapija (EKT) bila je jedini značajan nefarmakološki, somatski tretman psihijatrijskih poremaćaja. Primenjivana je, najčešće, kod teraporezistentnih pacijenata na konvencionalni tretman i kod pacijenata koji takav tretman nisu mogli podneti zbog neželjenih posledica.

U poslednjih nekoliko godina pojavile su se nove tehnike moždane stimulacije tako da ima sve više literature 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, sa kratkim opisom, dat je u tabeli 22.

Tabela 22. 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 brzom 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 poglavinu, 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 poglavinu, 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 sa 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 sa 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 sa programiranim stimulatorom koji je postavljen ispod poglavine i koji šalje kontinuiranu stimulaciju, slično srčanom pejsmejkeru.
Ekstraduralna kortikalna stimulacija (extradural prefrontal cortical electrical stimulation - ePCS)	Elektrode su hirurški implantirane na površinu tvrde ovojnice kore velikog mozga i povezane su sa pejsmejkerom ispod poglavine koji isporučuje intermitentnu stimulaciju.

7.2. ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA

Elektrokovulzivna terapija (EKT) je psihijatrijski tretman tokom kojeg se kod anesteziranog pacijenta dobija terapijski efekat izazivanjem konvulzija 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 bipolarnе. Zavisno od unilateralne ili bilateralne primene, doza stimulusa može varirati, sa ciljem da se dostignu odgovarajuće generalizovane konvulzije koje treba da imaju minimalno trajanje motornog odgovora 20 sekundi, odnosno EEG trajanje 30 sekundi (APA, 2001). Ukoliko ne dođe do odgovarajuće konvulzije, postupak se može ponoviti sa većom dozom stimulusa. Parametri stimulusa podrazumevaju: jačinu struje 500-800 mA, frekvenciju 20-120 Hz, trajanje 0,5 do 8 ili više sekundi.

7.2.1. Indikacije

EKT može biti korisna kao tretman prve linije izbora kod teških depresivnih epizoda sa psihotičnim simptomima (Husain i sar, 2004), katatonijom (APA, 2001), suicidalnim rizikom (Kellner i sar, 2005), kod teško bolesnih pacijenata i kod kompromitovane ishrane zbog odbijanja tečnosti i hrane (APA, 2001). Za pacijente sa psihotičnim simptomima u toku major depresivne epizode tretman mora podrazumevati upotrebu antipsihotičnih i antidepressivnih lekova ili EKT. Katatoni simptomi u toku teške depresivne epizode moraju biti tretirani benzodijazepinima uz antidepressive. Ukoliko katatoni simptomi perzistiraju preporučuje se EKT. Da bi se sprečile opšte medicinske komplikacije kod katatonih pacijenata potrebno je razmotriti primenu hidratacije, asistirane ishrane i profilaksu tromboze dubokih vena.

Teška teraporezistentna depresija je indikacija za prelazak na neurostimulacijske tehnike kao što je EKT (Kennedy i sar, 2009).

EKT treba razmotriti kao tretman kod depresija u toku trudnoće kod pacijentkinja čiji su simptomi depresije teški i koje 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).

Ne treba koristiti EKT rutinski kod depresije umerenog stepena, ali razmotriti upotrebu kod teraporezistentnih pacijenata na psihofarmakološki i psihoterapijski tretman. Smernice za upotrebu EKT dati su u tabeli 23.

Tabela 23. Stepen preporuke (sa nivoima dokaza) za upotrebu elektrokovulzivne terapije u tretmanu depresije

Nivo dokaza	Indikaciono područje	Stepen preporuke
B	Akutna depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima	I – Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna
B	Akutna depresivna epizoda sa suicidalnim idejama	
A	Teraporezistentna depresija u akutnoj fazi	
B	Vitalno ugrožavajuća depresija (problemi sa	

	ishranom)	
B	Akutna depresivna epizoda sa katatonim simptomima	
		II - Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni
B	Depresija u trudnoći	IIa – Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti
A/B	Produžena terapija i terapija održavanja remisije	
	Ranija uspešna terapija sa EKT	IIb – Ima veoma malo dokumentovanih dokaza o ovoj preporuci
	Netolerancija na farmakološku antidepresivnu terapiju	
	Pacijentov izbor	
	Blaga i umerena depresija	III – Postoje dokazi i opšte mišljenje da data preporuka nije primenjiva, a u nekim slučajevima mogla bi biti i štetna

7.2.2. Efikasnost

EKT ima najveći postotak poboljšanja i remisije od svih vidova antidepresivnog tretmana i kreće se od 70% do 90% (Kellner i sar, 2005). EKT je, takođe, povezana sa značajnim poboljšanjem kvaliteta života (McCall i sar, 2006). Međutim, u prvih 6 meseci dolazi do relapsa čak kod 85% pacijenata sa teškom depresijom koji su bili na tretmanu EKT (Tew i sar, 2007). Do relapsa češće dolazi kod diskontinuiranog tretmana, tako da se preporučuje nastavak terapije nakon postignute remisije. Ukoliko se tretman sa EKT prerano prekine, prognoza je lošija i ranije dolazi do relapsa. Preporučuje se korišćenje kliničkih skala procene (depresije i kognitivnih funkcija) radi praćenja efekta tretmana (APA, 2001).

7.2.3. Neželjene posledice

EKT je veoma bezbedan tretman i ne postoje apsolutne kontraindikacije za njenu primenu. Rizik od morbiditeta ili mortaliteta ne prevazilazi rizik povezan sa samom primenom anestezije (Nuttall i sar, 2004). Mortalitet je 0,2 na 100.000 tretmana. Ipak, EKT može imati kardiovaskularne neželjene posledice, posredovane promenama u autonomnom nervnom sistemu i posledičnim konvulzijama. Pored toga, može proizvesti prolazni porast krvnog pritiska i pulsa, sa povećanjem volumena srčanog rada i povišenjem intrakranijalnog pritiska. Ove posledice se mogu prevenirati optimizovanjem krvnog pritiska pre davanja EKT, primenom antihipertenziva

(kratkodelujući beta-blokatori i blokatori kalcijumovih kanala). Prolazne aritmije mogu se tretirati antiaritmikima ukoliko spontano ne prestanu (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 dok retrogradna amnezija može biti prisutna u manjem stepenu nakon završetka tretmana sa EKT (Lisanby i sar, 2009). Ove kognitivne posledice mogu biti povezane sa smeštajem elektroda, dozom stimulusa, starosnom dobi i premorbidnim stanjem kognitivnih funkcija (Sackeim i sar, 2007). Retrogradna amnezija 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 sa EKT. Za mnoge pacijente kognitivne funkcije su poboljšane nakon primene EKT, naročito kod onih koji su imali depresivnu epizodu povezanu sa deficitom memorije i egzekutivnog funkcionisanja.

7.2.4. 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, EKG i pregled interniste, EEG i pregled neurologa, pregled očnog dna, pregled anesteziologa i dodatni radiološki pregledi, ukoliko su indikovani (APA, 2001). Stanja koja su povezana sa 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. U slučaju da pacijentovo stanje značajno utiče na njegovo ispravno rasuđivanje, pisani informisani pristanak mora se dobiti od najbližeg srodnika ili staratelja.

7.2.5. Konkomitantna terapija

Uparedna primena EKT i antidepresiva ne povećava mogućnost neželjenih posledica, a postoje dokazi da ova kombinacija može imati pojačavajući efekat (Baghai i sar, 2006). Dodatna korist od kombinacije može biti minimizovanje rizika od relapsa u periodu između primene EKT i dostizanja pune efikasnosti antidepresiva. Antipsihotični lekovi se ne prekidaju u toku davanja EKT. Postoji nesaglasnost oko upotrebe litijuma u toku EKT jer može pojačati postaplikacijsku konfuznost. Antikonvulzive i benzodijazepine treba ukinuti ili smanjiti njihove doze jer mogu umanjiti konvulzivni efekat EKT (APA, 2001).

7.2.6. Trajanje lečenja

Akutna faza tretmana sa EKT podrazumeva primenu 2-3 puta nedeljno, ukupno 6-12 tretmana, maksimalno do 20 (Hales i sar, 2008). Nakon akutnog tretmana preporučuje se nastavak bilo farmakoterapijskim tretmanom, bilo terapijom održavanja sa EKT, naročito ako farmakoterapija i/ili psihoterapija nisu imali efekta u održavanju remisije. 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. Relaps je manje izvestan ukoliko se nastavi sa terapijom održavanja sa EKT nakon akutne primene EKT, nego ako se pređe na monoterapiju antidepresivnim lekovima (Fink i sar, 2007). Ukoliko dođe do relapsa preporučuje se povećanje frekvencije EKT (Lisanby i sar, 2008).

Farmakološka terapija i EKT podjednako su efikasni u prevenciji relapsa (fazi kontinuirane) nakon 6 meseci (Kellner i sar, 2006). Ukoliko je EKT bio efikasan u uspostavljanju remisije, preporučuje se nastavak tretmana ovim metodama. Pacijenti sa ponavljanim epizodama teške depresije koji su bili na optimalnom farmakološkom tretmanu, ili pacijenti koji medicinski nisu podesni za farmakološki tretman, mogu biti tretirani periodičnim tretmanom sa EKT jednom mesečno (Lisanby i sar, 2008).

7.3. TRANSKRANIJALNA MAGNETNA STIMULACIJA

Transkranijalna magnetna stimulacija predstavlja neinvazivni metod kortikalne stimulacije, putem stimulativnog kalema (oblik leptira ili osmice primenjuje se najčešće u psihijatrijskim indikacijama), koji se može primenjivati u ambulantnim uslovima. Prolaskom struje kroz namotaje bakrene žice smeštene u kalemu, dolazi do indukcije magnetnog polja čiji je smer okomit na smer pružanja električnog polja. Ovako nastalo magnetno polje dalje indukuje nastanak slabog električnog polja u površinskim slojevima moždane kore (približno dubine do 2 cm) čime se aktiviraju, pre svega, kortikalni interneuroni. Ponavljana primena nizova magnetnih stimulusa – repetitivna TMS (rTMS) primenjuje se u cilju postizanja promena kortikalne ekscitabilnosti i do danas je opisana u tretmanu raznih neuroloških (motorni deficit kao posledica moždanog udara, Parkinsonova bolest, distonija i dr) i psihijatrijskih poremećaja (depresija, auditivne halucinacije i dr) (Ilić, 2010).

Prema frekvenciji stimulacije usvojena je arbitrarna podela rTMS na niskofrekventnu (≤ 1 Hz) i visokofrekventnu (≥ 5 Hz). Pozicija kalema tokom stimulacije zavisna je od indikacije, a intenzitet primenjenih stimulusa standardno se referiše u odnosu na stepen kortikalne ekscitabilnosti (nadražljivosti moždane kore) motornog areala reprezentacije šake, tzv. motorni prag podražaja (minimalni intenzitet magnetne stimulacije potreban za izazivanje motornog odgovora u ciljnom mišiću šake). Pored frekvencije i intenziteta stimulacije rTMS je definisana kako brojem pulseva u nizu (serija) tako i brojem serija u toku jedne sesije, sa intervalima pauze između serija.

7.3.1. Indikacije

Na osnovu rezultata multicentrične placebo-kontrolisane studije (O'Reardon i sar, 2007), koja je proučavala dejstvo visokofrekventne TMS iznad levog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa Uprava za hranu i lekove SAD (Food and Drug Administration – FDA) je 2008. godine odobrila rTMS za primenu kod pacijenata sa akutnom epizodom major depresivnog poremećaja koji nisu imali zadovoljavajuće poboljšanje nakon najmanje jednog antidepresivnog tretmana.

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). U tabeli 24 date su smernice za upotrebu transkranijalne magnetne stimulacije u tretmanu depresije.

Tabela 24. Step preporuke (sa nivoima dokaza) za upotrebu transkranijalne magnetne stimulacije u tretmanu depresije

Nivo dokaza	Indikaciono područje	Step preporuke
		I – Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna.

		II - Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni.
A	Akutna faza umereno teške teraporezistentne depresije	IIa – Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti IIb – Ima veoma malo dokumentovanih dokaza o ovoj preporuci
	Teška i psihotična depresija	III – Postoje dokazi i opšte mišljenje da data preporuka nije primenjiva, a u nekim slučajevima bi mogla biti i štetna

7.3.2. Efikasnost

Meta-analiitičke studije novijeg datuma, pokazale su da postoji veći broj izveštaja koji govori u prilog relativno malim do umerenim kliničkim poboljšanjima (Schutter, 2009), dok su neke studije to negirale (Herwig i sar, 2007).

Poređenje sa EKT pokazalo je da je rTMS ili manje efikasan ili iste efikasnosti (Eranti i sar, 2007). Nisu nađene uverljive razlike između ove dve tehnike što se tiče kognitivnog funkcionisanja nakon njihove primene. Nema razlike ni u ekonomskoj isplativosti.

7.3.3. Neželjene pojave

U svim studijama uočeno je da se rTMS dobro podnosi i da je mali procenat odustajanja od tretmana. Najčešće prijavljivane neželjene posledice bile su prolazna neprijatnost u predelu aplikacije kalema i glavobolje (Janicak i sar, 2008).

7.3.4. Poseban oprez

Kontraindikacije za primenu su: feromagnetni materijal bilo gde u glavi isključujući zube, srčani pejsmejkri, povećani intrakranijalni pritisak, teška kardiovaskularna bolest, epilepsija, trudnoća.

7.3.5. Konkomitantna terapija

Za sada nema informacija o negativnim interakcijama sa lekovima. TMS se može primenjivati kombinovano sa antidepresivima i benzodiazepinima.

7.3.6. Trajanje tretmana

Najčešće se primenjuje nekoliko serija u toku jedne sesije, koje se ponavljaju svakodnevno tokom dve nedelje, uz vikend-pauzu (ukupno 10 sesija).

7.4. STIMULACIJA VAGUSNOG NERVA

FDA je 2005. godine odobrila primenu stimulacije vagusnog nerva (VNS) kod teraporezistentnih pacijenata sa namerom postizanja poboljšanja u dugotrajnom tretmanu. Do sada nije dokazana uspešnost u akutnoj fazi tretmana depresije (Rush i sar, 2005). Preporučuje se kod pacijenata koji su bezuspešno tretirani sa četiri odgovarajuća antidepresivna tretmana, uključujući EKT.

Kao komplikacija primene može se razviti posthirurška infekcija. Kod većine osoba javlja se promuklost ili izmena glasa za vreme stimulacije, a kod nekih pacijenata mogu se javiti kašalj, dispnea i neprijatnost u vratu. VNS može uticati na rad drugih implantiranih aparata kao što su srčani pejsmejkari.

7.5. Zaključak

Danas postoji desetak modaliteta moždane stimulacije uz pomoć tehničkih sredstava. Samo elektrokonvulzivna terapija (EKT) u stanju opšte anestezije i transkranijalna magnetna stimulacija u repetitivnoj formi (rTMS) zadovoljavaju kriterijume primene u terapiji depresije, na osnovu dokaza zasnovanih na činjenicama. Ostale metode su ili u fazi istraživanja ili za ne postoje konzistentni dokazi o njihovoj efikasnosti i /ili bezbednosti.

Indikaciona područja za primenu EKT u prvoj liniji tretmana depresije su teška, teraporezistentna ili komplikovana depresija, što podrazumeva udruženost teške depresije sa nekim od sledećih stanja: suicidalnost, katatonija i vitalna ugroženost usled odbijanja ili nemogućnosti ishrane. Primena EKT u drugoj liniji tretmana odnosi se na depresivne pacijentkinje u trudnoći, koje imaju neku od gore pobrajanih indikacija, kao i na terapiju održavanja i kontinuirane. Treća linija primene odnosi se na dotadašnje dobro iskustvo u primeni EKT, vlastiti izbor pacijenta i nepodnošenje farmakološke terapije. Ne preporučuje se upotreba EKT u blagim depresivnim stanjima, kao ni kod umerene depresije. Izuzetak mogu biti umerene depresije kod kojih ni nakon dugotrajne primene više antidepressivnih lekova i alternativnih tretmana, nije došlo do povoljnog efekta.

Neophodna je prethodna analiza korisnosti primene koja uključuje podatke o dotadašnjem lečenju, somatsko stanje pacijenta, alternativne metode, kontraindikacije, neželjene posledice, konkomitantnu terapiju, plan produžene i kontinuirane terapije kao i ekonomsku cenu primene. Pored toga, neophodna je i prethodna priprema, koja podrazumeva, pre svega, informisani pristanak i edukaciju pacijenta i/ili bliskih osoba, a zatim niz medicinskih dijagnostičkih postupaka kojima se proveraju eventualne kontraindikacije.

Značajna većina dosadašnjih izveštaja o efikasnosti EKT ne zadovoljava kriterijume "A" dokaza zasnovanih na činjenicama. Uz možda neopravdanu socijalnu stigmiju 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.

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

Tradicionalna, komplementarna i alternativna medicina su termini koje je u zvaničnu upotrebu uvela Svetska zdravstvena organizacija, i koji predstavljaju „zdravstvene prakse, pristupe, znanja i verovanja koja se odnose na preparate biljnog, mineralnog ili životinjskog porekla, na duhovne terapije, kao i na manuelne tehnike i vežbe, koji se primenjuju pojedinačno, ili u kombinaciji, u svrhu lečenja, dijagnostikovanja i sprečavanja bolesti, odnosno radi očuvanja dobrobiti” (SZO, 2005). U stručnoj javnosti koristi se akronim KAM (CAM – complementary

and alternative medicine). U smislu sistema zdravstvene zaštite u novije vreme govori se o integrativnoj (SAD), odnosno integrisanoj (Velika Britanija) medicini koja podrazumeva medicinsku praksu u okviru koje se selektivno uključuju elementi KAM medicine u složene terapijske sheme, paralelno sa ortodoksnim medicinskim metodama dijagnostike i lečenja. KAM je u Srbiji regulisana Zakonom o zdravstvenoj zaštiti (Službeni glasnik RS, br. 107/05).

Poslednjih godina suočavamo se sa značajnim porastom primene različitih komplementarnih i alternativnih (KAM) terapija u lečenju depresije, koji nije praćen dovoljnim brojem istraživanja (Arehart-Treichel, 2010). Dve trećine pacijenata sa depresijom u Velikoj Britaniji koriste neku od KAM terapija (Badger i sar, 2007), kao i 40% pacijenata sa depresijom u SAD (Arehart-Treichel, 2010). Podatak da u zemljama Evropske Unije 30-50% stanovništva upotrebljava neku od KAM terapija bez konsultacije sa lekarom (CAMDOC Alliance, 2009), kao i da više od 90% britanskih lekara opšte medicine preporučuje pacijentima sa depresivnim simptomima upotrebu KAM terapija (Hagelskamp i sar, 2003), ukazuju na potrebu da se stručnjacima i pacijentima pruži više informacija o ovim terapijama.

Veliki broj KAM terapija koje se preporučuju za lečenje depresije (SZO, 2005) dostupne su i stanovništvu u Srbiji. U tekstu navodimo samo terapije za čiju primenu postoji veći broj dokaza i preporuka, kao i terapije koje su, i pored nedovoljno relevantnih dokaza, u širokoj upotrebi u Srbiji. Indikacije, doziranje, dokazi, preporuke i neželjeni efekti terapija navedeni su u tabelama.

8.1. Fizička aktivnost - vežbanje

Vežbanje podrazumeva svaku fizičku aktivnost koja rezultuje potrošnjom energije iznad nivoa potrošnje tokom mirovanja (uključuje dnevne aktivnosti). Strukturisane vežbe podrazumevaju aktivnost koja se preduzima 3 puta nedeljno, u trajanju od 45 do 60 minuta, kroz period od 10 do 14 nedelja (NICE, 2009). Sličan efekat postiže se svakodnevnom umerenom fizičkom aktivnošću, npr. brzim hodom u trajanju od 30 minuta (SIGN, 2010). Strukturisana fizička aktivnost – vežbanje može imati značajan uticaj na moždane neurobiohemijske procese koji kontrolišu raspoloženje, podstičući neurogenezu u hipokampusu i ekspresiju faktora rasta u različitim delovima mozga, odnosno procese koji pripadaju antidepressivnim mehanizmima. Vežbanje, takođe, poboljšava kardiovaskularni, odnosno neurovaskularni tonus (Evans i Burghardt, 2011).

Anaerobne, intenzivne i kratkotrajne vežbe mogu poboljšati raspoloženje posle jedne sesije dok aerobne vežbe umerenog intenziteta daju iste rezultate posle dugotrajnije primene (Evans i Burghardt, 2011). Strukturisano vežbanje smanjuje rizik za razvijanje depresivnih simptoma, poboljšava raspoloženje kod osoba koje nemaju poremećaj raspoloženja i kod osoba koje imaju blaži i umereno teški oblik depresije, kao i perzistentnu subsindromsku depresiju. Strukturisano vežbanje se u terapiji depresije upotrebljava i kao monoterapija i kao dodatna terapija (Arehart-Treichel, 2010).

Ne postoji dovoljno dokaza da je vežbanje efikasno kao monoterapija u lečenju farmakorezistentnih depresija, ali postoje istraživanja koja ukazuju na pozitivne efekte vežbanja uz primenu farmakološke terapije. Bitno je naglasiti da vežbe, ukoliko nisu strukturisane, odnosno čije su trajanje i intenzitet manji od predloženog, imaju i manju efikasnost. Godine života ne igraju ulogu u odnosu na terapiju fizičkom aktivnošću - vežbanje je podjednako

efikasno kod mladih i kod starijih osoba. Efikasnost strukturisanog vežbanja veća je ukoliko se primenjuje duže vreme. Rezultati više istraživanja ukazuju na terapijski efekat strukturisane fizičke aktivnosti - Cochrane meta analiza 23 studije sprovedene od 1979. do 2007 (n= 907) (Mead i sar, 2008); preventivna, desetogodišnja, kohortna studija (Ravindran i sar, 2009).

Mnogi pacijenti sa hroničnim somatskim zdravstvenim problemima koriste programe fizičke aktivnosti - rehabilitacije. Postoje sugestije u literaturi da takvi programi doprinose poboljšanju mentalnog zdravlja. Izveštaji ukazuju da program rehabilitacije posle infarkta miokarda ima pozitivan uticaj na mentalno stanje, posebno na depresiju (NICE, 2009). Pre sprovođenja programa vežbanja, pacijenta je potrebno uputiti ordinirajućem lekaru u cilju zdravstvene/kardiovaskularne procene. Postoje upitnici za procenu fizičke spremnosti (primer Upitnik o spremnosti za fizičku aktivnost - Physical Activity Readiness Questionnaire, PAR-Q) koji omogućavaju validnu procenu zdravstvenog stanja osobe u kontekstu započinjanja strukturisanih vežbi (SIGN, 2010).

Najveći problem u primeni programa vežbi u terapiji depresije odnosi se na učestalo odustajanje pacijenata od sprovođenja preporučenih programa. Potrebno je upoznati pacijente sa faktorima koji pomažu povećanju i održavanju motivacije - izbor realnih ciljeva da bi lakše pratili svoj napredak i vežbanje u grupi.

8.2. Biljni lekovi i nutritivni suplementi

Biljni lekovi dobijaju se iz biljaka i postoje u sledećim oblicima: cele biljke, biljni materijali (esencijalna ulja, sokovi, prah), biljni preparati (ekstrakti, tinktura, ulja) i biljni produkti (mešavine različitih biljaka) (SZO, 2005).

Nutritivni suplementi predstavljaju koncentrovane oblike prirodnih supstanci kao što su vitamini, minerali, biljni delovi, amino-kiseline, enzimi, delovi tkiva organa i žlezdi, koncentracije, metaboliti, konstituenti i ekstrakti (FDA, 2010). I dalje postoje otvorena pitanja u vezi sa kontrolom kvaliteta i nedostatkom standardizacije biljnih lekova i nutritivnih suplemenata.

8.3. Polinezasićene masne kiseline

Omega-3 (DHA) i omega-6 (AA) masne kiseline su „esencijalne”, odnosno, ne sintetišu se u organizmu i unose se isključivo hranom. Utiču na kinetiku receptora u kompetitivnom smislu, kao i na monoaminsku aktivnost. Smatra se da je optimalan odnos omega-3 u odnosu na omega-6 oko 1:4 i da se, nažalost, ishranom u „zapadnim društvima” taj odnos menja u korist omega-6. U zemljama u kojima stanovništvo koristi više ribe u ishrani, odnos navedenih kiselina je bliži optimalnom i tom činjenicom objašnjava se manja učestalost depresije u tim zemljama. Deficit omega-3 utiče negativno na depresivne simptome, teraporezistentnu depresiju i bipolarni afektivni poremećaj. Postojeća istraživanja jasno ukazuju na dobit od upotrebe omega-3. Jedna studija ukazala je da su pacijenti koji su uzimali antidepresive zajedno sa omega-3 preparatima u većem broju postigli smanjenje depresivnih simptoma za 50% u odnosu na grupu koja je uz lekove uzimala placebo ulje (Evans i Burghardt, 2011).

Primena omega-3 masnih kiselina može se preporučiti kao augmentacija ili kao dodatna terapija i u tretmanu akutne faze depresije.

8.4. Folati

Folna kiselina i folati (anionska forma) pripadaju grupi B vitamina (B9). Folati, zajedno sa vitaminom B12, učestvuju u sintezi dopamina, serotonina i norepinefrina u mozgu. Podaci ukazuju na vezu između sniženih niva folata u krvi i simptoma depresije. Folati su najviše ispitivani nutritivni suplementi u odnosu na tretman farmakorezistentne depresije. Pacijenti sa veoma niskim nivoima folata u krvi (manje od 2,5 pg/mL) imali su značajno slabiji odgovor na SSRI. Revijalni pregled kliničkih istraživanja sugerira da primena folata u kombinaciji sa antidepresivnim lekovima značajno poboljšava terapijski odgovor na lekove, nezavisno od nivoa folata u krvi (Evans i Burghard, 2011). Primećeno je, takođe, da osobe koje uzimaju folate kao dopunu terapiji antidepresivima prijavljuju manje neželjenih efekata lekova (APA, 2010).

Primena folata može se preporučiti kao augmentacija ili kao dodatna terapija akutne faze depresije, kao i u terapiji blage i umereno teške depresije (Ravindran i sar, 2009). Prilikom primene folata potreban je oprez u cilju da se izbegne maskiranje perniciozne anemije (Arehart-Treichel, 2010).

8.5. S-Adenozil-L-Metionin (SAME)

SAME je sintetska aminokiselina koja učestvuje u sintezi neurotransmitera. Veći broj studija ukazuje na značajnu prednost koju SAME ima u tretmanu blagih i umereno teških depresija u odnosu na placebo. Nema dokaza o efikasnosti SAME kao dodatne terapije. Vodič Američke psihijatrijske asocijacije navodi da se SAME može preporučiti u terapiji akutne faze depresije, ukoliko pacijenti izraze želju za lečenjem pomoću neke od KAM terapija. Treba naglasiti, međutim, da postoji mogućnost razvoja serotoninskog sindroma ukoliko bi se SAME uzimao udruženo sa nekim antidepresivnim lekovima (Ravindran i sar, 2009).

8.6. Hypericum perforatum ekstrakt (kantaron, St. John's Wort)

Kantaron je biljka čiji se cvetovi i listovi koriste za stvaranje ekstrakta. Revijalni pregled 14 kratkotrajnih, duplo slepih istraživanja, koja su uključivala pacijente sa blagim i umereno teškim oblicima depresije, ukazao je da Hypericum kao monoterapija ima značajnu prednost u odnosu na placebo u ublažavanju depresivnih simptoma. Drugi izvori navode da je Hypericum ekstrakt efikasan kao dodatna terapija i u lečenju teških oblika depresije. U terapiji akutne faze depresije preporučuje se samo ukoliko pacijenti izraze želju za lečenjem pomoću neke od KAM terapija, uz upoznavanje pacijenta sa rizicima.

S obzirom da je primena hypericum ekstrakta široko prisutna, neophodno je detaljno upoznati pacijente sa rizicima upotrebe. Neželjeni efekti Hypericum ekstrakta uključuju fotosenzitivnost, kao i interakcije sa pojedinim antidepresivima, antikoagulantima, hormonskim terapijama, oralnim kontraceptivima, imunosupresivima, antibioticima i antivroticima. Kombinacija Hypericum ekstrakta sa SSRI antidepresivima može dovesti do serotoninskog sindroma, naročito kod starijih pacijenata. Nedostatak standardizacije doziranja i interakcije sa velikim brojem lekova razlog su zašto se Hypericum ekstrakt ne preporučuje u terapiji depresija (NICE, 2009).

8.7. Terapija svetlom – fototerapija

Terapija svetlom predstavlja svakodnevno izlaganje osobe veštačkom svetlu (punog spektruma) koje simulira sunčevu svetlost. Mehanizam delovanja terapije svetlom nije sasvim

jasan, ali se tvrdi da uključuje serotonergički neurotransmiterski sistem. Svetlosna terapija primenjuje se pomoću fluorescentne svetlosne kutije koja služi kao izvor svetlosnih zraka. Ukoliko je fluorescentna svetlosna kutija nedostupna, preporučuje se „prirodna terapija svetlom” koja podrazumeva svakodnevnu, jutarnju, jednosatnu šetnju, dve ili više nedelja. S obzirom da su se kod izvesnog broja pacijenata simptomi depresije ponovo pojavili posle prekida terapije svetlom savetuje se primena ove terapije u kontinuitetu tokom zimskih meseci, sve do letnjih meseci u kojima je pacijent bez simptoma (Kennedy i sar, 2001).

Uticaj terapije svetlom na sezonske, rekurentne poremećaje raspoloženja potvrđen je kroz više randomizovanih, kontrolisanih studija sa velikim uzorkom i kroz više meta-analiza - 60% do 90% pacijenata povoljno reaguju na terapiju, u okviru od 2 do 3 nedelje. Uprkos neujednačenosti rezultata, postoje dokazi za efikasnost terapije svetlom kao monoterapije u lečenju akutne faze sezonskog depresivnog poremećaja. Novija istraživanja ukazuju da je terapija svetlom efikasna i kao dodatna terapija u lečenju nesezonskog i bipolarnog afektivnog poremećaja (Baghai i sar, 2007), kao i kod distimije sa sezonskim pogoršanjima. Iako su neželjena dejstva terapije svetlom veoma retka, osobama sa očnim faktorima rizika (bolesti retine, diabetes mellitus, upotreba fotosenzitivnih lekova - fenotijazini, litijum, melatonin, St. John's Wort i stariji pacijenti) savetuje se oftalmološka kontrola i praćenje tokom izlaganja svetlosti (Kennedy i sar, 2001).

8.8. Joga

Joga predstavlja sistem kontrole disanja, fizičkih položaja i meditacije. Dva randomizovana, kontrolisana istraživanja navode da joga, kao monoterapija, ima značajne efekte na smanjenje simptoma kod blagih i umereno teških oblika depresije. Jedno, takođe randomizovano i kontrolisano istraživanje, ukazuje da joga, kao augmentacija, poboljšava stanje pacijenata koji uzimaju antidepresivnu terapiju. Pozitivan uticaj joge na distimiju, kao monoterapije i kao augmentativne terapije, potvrđen je u više istraživanja (Ravindran i sar, 2009). Joga je i oblik grupne terapije, tako da nije jasno koliko su pozitivni efekti rezultat bavljenja samom tehnikom, a koliko posledica grupnog procesa.

8.9. Akupunktura

Akupunktura predstavlja procedure koje stimulišu određene anatomske lokacije na ili u koži putem različitih tehnika, sa ciljem postizanja određenih terapijskih efekata. U istočnim kulturama akupunktura se koristi vekovima. Tradicionalna kineska medicina definiše akupunkturu kao metod koji utiče na ravnotežu zdravlja i energije u organizmu. Efikasnost akupunkture teško je proceniti jer je najveći deo literature o akupunkturi izdat na jezicima dalekoistočnih zemalja, a i u tipičnim pretraživanjima literature takvim istraživanjima ne posvećuje se dovoljno pažnje.

Nedavno sprovedena meta-analiza ukazala je da akupunktura značajno smanjuje simptome depresije, ali su neke od analiziranih studija imale metodološke nedostatke i tako ograničile mogućnost ispravne procene rezultata (Ravindran i sar, 2009). Za sada nema dovoljno dokaza da se akupunktura preporuči u tretmanu depresije.

8.10. Homeopatija

Homeopatija predstavlja medicinski sistem koji se zasniva na lečenju pacijenata pomoću visoko razblaženih supstanci, koje se daju uglavnom u obliku tableta, sa ciljem da stimulišu

prirodni telesni sistem odbrane, tj. lečenja. Većina podataka o efikasnosti homeopatije u lečenju pacijenata sa depresijom je nedostupna tako da nije moguće adekvatno procenjivanje efikasnosti. (SIGN, 2010).

U tabeli 25 navedene su indikacije, nivo dokaza, stepen preporuke i neželjena dejstva KAM terapija. Kantarion je naveden zato što ga koristi značajan broj pacijenata.

Tabela 25. 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 sa antikoagulantima
	Teraporezistentna depresija	C	II	Dodatna	
Folati	Blagi i srednje teški oblici depresije	B	III	Dodatna	Oprez u cilju izbegavanja maskiranja perniciozne anemija
	Teraporezistentna depresija	C	II		
SAMe	Blagi i srednje teški oblici depresije	A	II	Monoterapija	Mogućnost serotoninskog sindroma ukoliko se uzima zajedno sa nekim antidepresivima
Kantarion ekstrakt	Ne preporučuje se u lečenju depresije				Interakcije sa antidepresivima, antikoagulantima, hormonskim terapijama, imunosupresivima, antibiotcima, antivroticima, fotosenzitivnost
Terapija svetlom	Blagi i srednje teški oblici depresija	B	II	Dodatna	Oprez kod osoba sa 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

U tabeli 26 navedene su preporučene doze KAM terapija.

Tabela 26. 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

Dokazi o velikom broju KAM terapija u lečenju depresije nisu dostupni, tako da je nemoguće formirati preporuke u vezi sa njihovom primenom. Mogućnost da neke od tih terapija imaju pozitivno dejstvo na lečenje pacijenata sa depresijom nije isključena.

8.11. Modifikacija stila života

Pacijentima sa depresijom potrebno je pružiti informacije o poželjnim stilovima života. Relevantni saveti u odnosu na zdrave stilove života pacijenata sa depresijom obuhvataju oblasti:

- upotrebe alkohola i droga
- dijeta i navike u ishrani
- održavanja socijalnih mreža i značajnih aktivnosti
- problema sa spavanjem.

9. POSEBNI PROBLEMI U LEČENJU DEPRESIVNIH POREMEĆAJA

9.1. 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 sa depresijom, značajno utiču na ispoljavanje, dijagnostikovanje, tok, reagovanje na terapiju i prognozu depresivnog poremećaja - simptomi su obično teži, proces lečenja komplikovan, a neretko u ovakvoj populaciji prisutan je veliki broj teraperezistentnih pacijenata.

Zanemarljiv 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 obolenje.

9.1.1. NEAFEKTIVNI PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI

9.1.1.1. Anksiozni poremećaji

Anksiozni poremećaji su psihijatrijski poremećaji koji se najčešće javljaju u komorbiditetu sa depresivnim poremećajem. Studija koja je sprovedena 2005. godine pokazala je da 62% pacijenata sa depresivnim poremećajem zadovoljava i kriterijume za dijagnostikovanje generalizovanog anksioznog poremećaja, 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). Pored toga, agitacija i anksioznost su, uz napade panike, česti prateći simptomi depresivnog poremećaja.

Proučavanjem depresivnog poremećaja koji se javlja zajedno sa anksioznim poremećajem, utvrđeno je da i simptomi depresije i simptomi anksioznosti daju odgovor na lečenje antidepresivima. Ipak, triciklični antidepresivi i SSRI u početku pre mogu pogoršati, nego ublažiti simptome anksioznosti, uključujući i napade panike. Pacijente treba u to uputiti, a antidepresive treba uvoditi u malim dozama, koje se postepeno povećavaju. Dodatni psihofarmaci koji se koriste za suzbijanje paničnih napada, poput benzodiazepina, mogu u početku terapije takođe biti neophodni. SSRI korisni su za pacijente sa depresijom koji imaju i socijalnu fobiju, kao i za pacijente sa depresijom koju prati posttraumatski stresni poremećaj (Schneier i sar, 2003). Budući da benzodiazepini nisu antidepresivi i da, takođe, izazivaju neželjena dejstva i toksičnost, uključujući i zloupotrebu i razvijanje zavisnosti, ne bi trebalo da budu primarne farmakološke supstance za pacijente sa depresivnim poremećajem, koji istovremeno ispoljavaju i simptome anksioznosti. Ipak, ova grupa psihofarmaka može se primenjivati kao dodatak terapije antidepresivima. Od psihoterapijskih tehnika, koje se primenjuju za lečenje simptoma anksioznosti, koji su u vezi sa depresivnim poremećajem, najčešće se koristi kognitivno-bihejvioralna terapija.

Pored simptoma anksioznosti, kod pacijenata sa depresivnim poremećajem, relativno često se javljaju i opsesivno-kompulzivni simptomi a kod nekih pacijenata i opsesivno-kompulzivni poremećaj. Klomipramin i SSRI pokazali su se kao efikasni u suzbijanju opsesivno-kompulzivnih simptoma kod pacijenata sa depresivnim poremećajem (APA, 2007).

9.1.1.2. Demencije

Kod pacijenata sa demencijom u velikom broju slučajeva postoji predispozicija za javljanje depresivnog poremećaja. Jedan od instrumenata procene za utvrđivanje depresije kod

pacijenata sa demencijom je Kornel skala, koja objedinjuje samoprocenu simptoma depresije i procene koje daju negovatelj i lekar. Lečenje depresije kod pacijenata sa kognitivnim oštećenjima zahteva pažljiv nadzor i kontrolu farmakoterapije. Postoji verovatnoća da će antidepresivi biti delotvorni u lečenju simptoma depresije, ali oni ne poboljšavaju kogniciju kod dementnih osoba, a uz to su i podaci o primeni antidepresiva kod dementnih pacijenata ograničeni. Osobe sa demencijom posebno su podložne neželjenim dejstvima lekova koji blokiraju muskarinske receptore, što može pogoršati pamćenje i pažnju (APA, 2007). Ovi pacijenti najbolje reaguju kada se primenjuju antidepresivi sa najmanjim mogućim stepenom antiholinergičkog dejstva, npr. bupropion, fluoksetin, sertralin, trazodon, a od tricikličnih antidepresiva, dezipramin ili nortriptilin (Thompson i sar, 2007). Elektrokonvulzivna terapija je, takođe, delotvorna kod depresivnog poremećaja koji se javlja kod pacijenata sa demencijom.

9.1.1.3. Poremećaji izazvani psihoaktivnim supstancama

Depresivni poremećaj često se javlja uz zloupotrebu ili zavisnost od alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci. Ako se na osnovu procene utvrdi prisustvo poremećaja izazvanih psihoaktivnim supstancama, oni moraju biti podvrgnuti lečenju. Postoji veća verovatnoća da će pacijent sa depresivnim poremećajem, koji istovremeno ima i poremećaj izazvan psihoaktivnim supstancama biti hospitalizovan, dok je, nasuprot tome, verovatnoća da će se pridržavati terapije manja nego kod pacijenta koji boluje od depresivnog poremećaja, ali ne zloupotrebljava psihoaktivne supstance (APA, 2007).

Kada je to moguće, preporučuje se sprovođenje detoksikacije pacijenata pre uvođenja antidepresivne terapije. Antidepresivi mogu biti primenjeni u cilju lečenja simptoma depresije koji nastupaju po iniciranju apstinencije. Benzodiazepini i drugi sedativni hipnotici mogu biti zloupotrebljeni ili izazvati zavisnost, pa se retko propisuju pacijentima sa poremećajima izazvanim psihoaktivnim supstancama, izuzev kada su deo kratkotrajnog režima detoksikacije. Hepatička disfunkcija i indukcija hepatskih enzima često komplikuju farmakoterapiju pacijenata koji boluju od alkoholizma ili zloupotrebe drugih psihoaktivnih supstanci. Ovakva stanja mogu zahtevati pažljivo praćenje nivoa leka u krvi (prema uputstvima za dati lek), terapijskih efekata i propratnih dejstava kako bi se izbegao rizik od intoksikacije psihotropnim medikamentom ili primene nedovoljne doze leka.

Kod osoba koje imaju zavisnost od nikotina, a žele da prestanu da puše, lečenje bupropionom i nortriptilinom dvostruko uvećava stopu prestanka pušenja i treba ga razmotriti pri odabiru antidepresivne terapije (Hughes i sar, 2007).

9.1.1.4. 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 sa poremećajem ličnosti imaju manje zadovoljavajući odgovor na lečenje antidepresivima i po pitanju socijalnog funkcionisanja i po pitanju rezidualnih simptoma depresivnog poremećaja, nego pacijenti kod kojih nema poremećaja ličnosti. Poremećaji ličnosti često ometaju doslednost u uzimanju terapije i razvijanje odnosa tokom psihoterapije. Uz to, mnogi poremećaji ličnosti povećavaju rizik od pojave novih epizoda i prolongiraju vreme koje protekne do remisije depresivnog poremećaja. Jedna opsežna prospektivna studija pokazala je da su pacijenti koji su bolovali od različitih poremećaja ličnosti imali veću stopu javljanja novih epizoda depresije, kao i veći rizik od pokušaja samoubistva, nego pacijenati koji nisu imali poremećaj ličnosti (Newton-Howes i sar, 2006).

Posebno visoka stopa velikog depresivnog poremećaja javlja se kod pacijenata koji boluju od graničnog poremećaja ličnosti. Približno 10%-20% pacijenata koji pate od rekurentnog depresivnog poremećaja istovremeno boluje i od graničnog poremećaja ličnosti. Pacijenti sa graničnim poremećajem ličnosti često ispoljavaju nepostojanost raspoloženja, osetljivost na odbacivanje, neprikladno intenzivan bes i depresivne padove raspoloženja. Ovi simptomi su česti i kod depresivnih pacijenata, posebno kod depresija atipičnih karakteristika, pa oni komplikuju dijagnostikovanje ovih poremećaja. Antidepresivi su, načelno manje efikasni u lečenju epizoda depresije kod pacijenata kod kojih se depresivni poremećaj i granični poremećaj ličnosti javljaju istovremeno (APA, 2001).

U lečenju pacijenata koji boluju od depresivnog poremećaja i graničnog poremećaja ličnosti mora se tretirati i granični poremećaj ličnosti. Simptomi oba poremećaja u početku mogu biti tretirani pomoću SSRI i SNRI. Impulsivnost u ponašanju i nedostatak kontrole mogu se tretirati malim dozama antipsihotika, litijumom ili nekim drugim lekom iz grupe stabilizatora raspoloženja (Gunderson, 2004). Psihoterapijski pristupi, poput kognitivno-bihevioralne terapije i psihodinamske psihoterapije (naročito modifikovane forme) pokazali su se, takođe, kao uspešni u lečenju graničnog poremećaja ličnosti. Kada se radi o pacijentima koji pate od graničnog poremećaja ličnosti, posebnu pažnju treba posvetiti održavanju terapijskog odnosa, koji često biva prekinut, uz rizik da dođe do samopovređivanja ili samoubistva.

9.1.1.5. Poremećaji ishrane

Poremećaji ishrane se, takođe, često javljaju kod pacijenata sa depresivnim poremećajem (Javaras, 2008). U tom slučaju najbolje je primentiti SSRI, a što se tiče bulimije nervoze za fluoksetin postoji najviše dokaza u prilog efikasnosti. Antidepresivi mogu biti manje efikasni kod pacijenata koji su izuzetno mršavi ili nedovoljno uhranjeni, pa kod ovih pacijenata prioritet treba da bude normalizovanje telesne težine. Čvrsti dokazi podupiru delotvornost kognitivno-bihevioralne terapije u lečenju bulimije nervoze. Druge terapije (npr. interpersonalna psihoterapija, grupna i porodična terapija) i medikamenti, poput SSRI su, takođe, proučavani i pokazali su se kao efikasni u tretmanu ovog poremećaja. Pored toga što postoji malo podataka koji bi dali smernice za lečenje depresivnog poremećaja i poremećaja ishrane kada se javljaju istovremeno, opravdano je optimizovati lečenje za svaki poremećaj ponaosob.

9.1.2. SOMATSKE BOLESTI

Prevalenca depresije veća je kod pacijenata koji istovremeno imaju neku somatsku bolest, nego u opštoj populaciji. Somatska oboljenja koja se istovremeno ispoljavaju kod pacijenata koji boluju od depresivnog poremećaja, dovode do lošijeg ishoda tretmana depresije. Poznato je da neke somatske bolesti izazivaju simptome poremećaja raspoloženja. Takve bolesti su moždani udar, hipotireoidizam, karcinom pankreasa, kao i mnoge druge. Osim što direktno izazivaju simptome depresije, iznurujuća, bolna i hronična oboljenja često predstavljaju hroničan stresor koji pacijenta predisponira na epizode depresije. Epizoda depresije, u bilo kom kontekstu, nikada nije „normalna” reakcija na bolest i stoga zahteva lečenje.

Pored toga što opšte somatske bolesti povećavaju rizik za pojavu depresivnog poremećaja, i epizode depresije uvećavaju rizik za pojavu određenih opštih somatskih bolesti, poput bolesti srca. Zbog uzajamnog odnosa između depresije i somatske bolesti, bitno je prepoznati i lečiti simptome depresije kod telesno bolesnih pacijenata, i obrnuto. Psihijatar mora uz to obratiti pažnju i na moguće interakcije između antidepresiva i nepsihijatrijskih lekova koje

pacijent uzima. U tabeli 27 pobrojane su somatske bolesti koje su povezane s javljanjem depresivnih simptoma.

Tabela 27. Telesne bolesti povezane sa javljanjem depresivnih simptoma

Kardiovaskularne	Koronarna bolest Moždani udar Kongestivna srčana insuficijencija
Neurološki poremećaji	Parkinsonova bolest Multipla skleroza Vilsonova bolest Narkolepsija
Maligne bolesti	Tumori mozga Karcinom bronha
Endokrini poremećaji	Dijabetes Hipotireoidizam Hipertireoidizam Kušingova bolest Adisonova bolest Hiperparatireoidizam Hipoparatireoidizam Feohromocitom
Infektivne bolesti	HIV Hepatitis Tuberkuloza Encefalitis Lajmska bolest
Autoimune bolesti	Sklerodermija Dermatomiozitis Lupus erythematoses

9.1.2.1. Parkinsonova bolest

Depresija se javlja čak kod 40%-50% pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti. Ne postoji dokaz da je određeni antidepresiv posebno efikasan i bezbedan za pacijente sa Parkinsonovom bolešću koju dodatno komplikuje depresivni poremećaj. Meta-analiza placebom kontrolisanih studija pokazala je jasnu delotvornost i aktivnog lečenja i placeba, ali razlike između njih nisu utvrđene. SSRI se mogu primenjivati, ali postoji rizik od pogoršanja simptoma Parkinsonove bolesti ukoliko se primenjuju lekovi koji su prvenstveno serotonergički. Nasuprot tome, bupropion ima pozitivno dejstvo na simptome Parkinsonove bolesti, ali može izazvati i psihotične simptome, moguće zbog njegovog agonističkog dejstva u dopaminergičkom sistemu. Noradrenergički lekovi i SNRI mogu biti pogodniji od SSRI. Neselektivni MAOI (npr. tranilcipramin, fenelzin, izokarboksazid) mogu doći u neželjenu interakciju sa L-dopa preparatima. Selegilin je selektivni MAOI tipa B koji se preporučuje u lečenju Parkinsonove bolesti. Amoksapin, antidepresiv koji ima svojstvo blokiranja receptora dopamina, treba izbegavati kod pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti. Litijum može, u nekim slučajevima, izazvati ili pogoršati simptome Parkinsonove bolesti (Weintraub i sar, 2005). Elektrokonvulzivna terapija kod mnogih pacijenata daje prolazno povoljno dejstvo na simptome idiopatske Parkinsonove bolesti. Ipak, ona povremeno može pogoršati diskineziju izazvanu L-

dopom i prouzrokovati prolazni interiktalni delirijum, koji zahteva smanjenje doza dopaminskih agonista.

9.1.2.2. 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.

U placebo kontrolisanim studijama mianserin, fluoksetin, paroksetin i sertralin pokazali su superiornost u odnosu na ostale antidepresive. Ima podataka da je tretman amitriptilinom podjednako delotvoran kao tretman paroksetinom. Primena SSRI je prva linija tretmana, s tim da je potrebno pratiti moguće lek-lek interakcije sa hemioterapijskim agensima i drugim medikamentima. Pomoćna lekovita sredstva (npr. kantarion) indukcijom CYP3A4 vode subterapijskim koncentracija hemioterapijskih lekova, zbog čega obavezno treba pratiti moguće interakcije.

Triciklični antidepresivi imaju analgetička svojstva, kao i pozitivan učinak na apetit i spavanje, pa se u nekim slučajevima mogu primeniti kao alternativa SSRI antidepresiva.

9.1.2.3. Dijabetes

Diabetes mellitus se često javlja kod opšte populacije, naročito kod prekomerno teških i gojaznih osoba. Ipak, nije jasno da li postoji povezanost između dijabetesa i depresije, s obzirom da su meta-analize i epidemiološke studije dale neujednačene rezultate. Moguće je da su se neki pacijenti manje dosledno pridržavali režima ishrane i uzimanja lekova dok su bili depresivni, ali nalazi o tome da li delotvorno lečenje depresije (lekovima, psihoterapijom, i/ili kombinacijom) poboljšava glikemijsku kontrolu nisu konzistentni. Ipak, pri otpočinjanju lečenja antidepresivima, ili značajnom prilagođavanju doze, treba saradivati sa pacijentovim lekarom primarne zdravstvene zaštite i kontrolisati dijabetes zbog mogućnosti variranja nivoa šećera u krvi. Neki pokazatelji sugerišu da primena tricikličnih antidepresiva može loše uticati na glikemijsku kontrolu, pa su drugi antidepresivi (poput SSRI) pogodniji od TCA za primenu kod pacijenata sa dijabetesom (Golden i sar, 2008).

9.1.2.4. Koronarna bolest

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

Kod depresivnog pacijenta sa istorijom kardioloških problema treba pratiti pojavu kardioloških simptoma, promene EKG-a, dugotrajnu tahikardiju i ortostatski pad krvnog pritiska. Pre i tokom lečenja antidepresivima preporučljivo je konsultovati se sa pacijentovim kardiologom, posebno kada se radi o pacijentima koji su nedavno doživeli infarkt miokarda. Ubrzavanje srčanog ritma i povećanje krvnog pritiska mogu biti povezani sa primenom lekova noradrenergičkih svojstava, kakvi su inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (Von Ruden i sar, 2008). Treba pratiti promene u srčanom ritmu i krvnom pritisku nakon primene ovih lekova, što je i načelno pravilo kada su u pitanju pacijenti koji pate od bolesti koronarnih arterija, hipertenzije ili kongestivne srčane slabosti. Iako su triciklični antidepresivi uspešno primenjivani za lečenje depresivnog poremećaja, kod pacijenata sa nekim oblicima ishemijske bolesti srca psihijatri moraju obratiti posebnu pažnju kada tricikličnim antidepresivima tretiraju pacijente sa ventrikularnim aritmijama, subkličnom disfunkcijom sinusnog čvora, smetnjama

srčane provodljivosti, produženim QT intervalom ili nedavnim infarktom miokarda (Dalack i sar, 1991).

Čini se da su SSRI, SNRI i bupropion bezbedniji za pacijente sa srčanom bolešću. Veći broj lekova iz grupe SSRI bezbedno je primenjivan kod pacijenata sa srčanom bolešću u opsežnim kliničkim ispitivanjima. Elektrokonvulzivna terapija, takođe, može biti bezbedno izvedena kod pojedinaca koji pate od srčane bolesti ili aritmija. Dobro je pre primene konsultovati se sa specijalistom kardiologom u vezi sa modifikacijom tehnike EKT-a ili zbog primene anestetika. Inhibitori monoamino oksidaze nemaju neželjeno dejstvo na srčanu provodljivost, ritam i kontrakciju, ali mogu izazvati ortostatsku hipotenziju i nositi rizik za interakciju na relacijama lek-hrana i lek-lek.

9.1.2.5. Hipertenzija

Prisustvo lečene ili nelečene hipertenzije može uticati na izbor antidepresiva, budući da se nekoliko antidepresiva dovodi u vezu sa povećanjem krvnog pritiska (Van der Kooy i sar, 2007). Povećanja krvnog pritiska kod primene inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina, poput venlafaksina i duloksetina, obično su blaga i zavisna od doze (Goldstein i sar, 2004). Postoji mogućnost da će hipertenzija izazvana inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina dati odgovor na smanjenje doze, ali se može razmotriti i uvođenje nekog drugog antidepresiva. Alternativno, za pacijenta čiji su simptomi depresije dobro kontrolisani, možda je pogodnije uvesti dodatan antihipertenzivni lek, nego rizikovati depresivni relaps ili ponovno prilagođavanje doze (Ried i sar, 2006).

Antihipertenzivne supstance i antidepresivna 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 antidepresivima koji blokiraju ove iste receptore, posebno tricikličnim antidepresivima i trazodonom. Triciklični antidepresivi mogu antagonizovati terapeutsko dejstvo gvanetidina, klonidina, ili alfa-metildope. Konkomitantna antihipertenzivna terapija, posebno diureticima, povećava verovatnoću da će triciklični antidepresivi, trazodon, ili inhibitori monoamino oksidaze izazvati simptomatsku ortostatsku hipotenziju.

Propratna dejstva antihipertenzivnih lekova, poput umora i seksualne disfunkcije, mogu iskomplikovati procenu i tumačenje simptoma depresije (Warrington i sar, 1989).

9.1.2.6. Moždani udar

U nedeljama, pa čak i mesecima koji slede nakon moždanog udara, depresija se opaža kod trećine do polovine pacijenata. I pored toga što su zaključci izvedeni na osnovu meta-analiza podeljeni, istraživanja pokazuju da antidepresivna terapija uvedena neposredno nakon moždanog udara može umanjiti stopu depresije i moguću smrtnost (Hackett i sar, 2008).

Kada se depresija javi nakon moždanog udara ona ima štetan uticaj na kvalitet života. Pored toga, prisustvo depresije mesec dana nakon moždanog udara dovodi se u vezu sa potonjim porastom mortaliteta. Psihoterapijske tehnike nisu dovoljno proučavane kao vid lečenja depresije koja nastaje kao posledica moždanog udara. Nalazi vezani za dejstva antidepresiva u lečenju depresije koja nastaje kao posledica moždanog udara su neujednačeni, moguće zbog značajne različitosti u populaciji i konceptu studija. Iako meta-analize nisu pokazale razliku u stepenu remisije kada je poređen učinak terapija antidepresivima i placebo, kod pacijenata koji su primali antidepresiv simptomi depresije značajnije su se ublažili i veći broj pacijenata klasifikovan je u grupu koja daje odgovor na terapiju. I pored nekonzistentnih nalaza u kontrolisanim studijama, kod pojedinaca sa simptomima depresije koja je nastala kao posledica

moždanog udara, može se razmotriti lečenje antidepresivima, posebno selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina koji imaju bolju podnošljivost i manje kontraindikacija za ovu stariju i somatski bolesnu populaciju (Chen i sar, 2007). Međutim, kod pojedinaca koji primaju antikoagulantnu terapiju (npr. varfarin) ili antitrombolitičke lekove (npr. dipiridamol, klopidogrel, aspirin), važno je dobro proceniti rizik od pojave pojačanog krvarenja prouzrokovanog interakcijama sa antidepresivom (Holbrook i sar, 2005).

9.1.2.7. Gojaznost

Značajan broj osoba sa depresijom ima prekomernu težinu ili gojaznost i kada se uzme u obzir visoka prevalenca prekomerne težine u opštoj populaciji. Stopa depresije može biti povećana kod gojaznih osoba, posebno kod žena i kod osoba sa indeksom telesne mase većim od 40. Kod osoba kod kojih je gojaznost rezultat prejedanja, kao poremećaja ishrane, javlja se veća stopa depresije. U podgrupi pacijenata sa atipičnom depresijom, povećan unos hrane i gojenje simptomi su depresivnog poremećaja. Ostalim pacijentima nedostatak motivacije i energije koji prate depresiju može otežati da se dosledno pridržavaju režima vežbanja i navika u ishrani. Uz to, lečenje mnogim antidepresivima dovodi do gojenja i otežava gubljenje težine strukturisanim programima za mršavljenje (McElroy i sar, 2004).

U lečenju prekomerno teških ili gojaznih osoba sa depresivnim poremećajem, pri odabiru terapijskog pristupa treba razmotriti i uticaj date terapije na telesnu težinu. Ako se primenjuje farmakoterapija, pri izboru antidepresiva treba uzeti u obzir i njegovu relativnu tendenciju da doprinese gojenju, koja je u principu najveća kod mirtazapina, tricikličnih antidepresiva (u većoj meri kod tercijskih nego kod sekundarnih) i inhibitora monoamino oksidaze, 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 depresivnog poremećaja kod gojaznih odraslih osoba (Croft i sar, 2002).

Psihoterapijskim pristupima lečenju izbegava se potencijalno gojenje izazvano medikacijom, a može se postići i skroman uticaj na kontrolu težine. Kognitivno-bihejvioralna terapija pokazala se kao delotvorna u lečenju prejedanja i mogla bi biti primenjena u lečenju gojaznosti i gojenja izazvanog lekovima.

Kod pacijenata sa depresijom sve učestalije se razmatra i primena hirurških zahvata za lečenje gojaznosti.

9.1.2.8. Zaraženost HIV-om

Lekari koji leče pacijente od depresije treba da provere i prisustvo infekcije HIV-om. Stope javljanja depresivnog poremećaja kod pojedinaca sa HIV-om veće su nego kod pojedinaca koji su negativni na HIV. Pri lečenju depresije kod osoba zaraženih HIV-om, upotreba antidepresiva je bezbedna i delotvorna. Kada su antidepresivi u pitanju, SSRI imaju bolju podnošljivost od TCA. Kod pojedinaca 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 depresivnog poremećaja sprovedeno malo studija, individualne i grupne psihoterapije u kojima se primenjuju interpersonalni, kognitivno-bihejviorijalni i psihoedukativni pristupi pokazale su se kao efikasne za ublažavanje simptoma depresije kod pacijenata zaraženih HIV-om.

9.1.2.9. Bolni sindromi

Bolni sindromi se često javljaju zajedno sa depresivnim poremećajem. Iako utvrđena prevalenca bola kod depresivnih pacijenata varira u zavisnosti od kulturalnih razlika, od jedne

polovine do dve trećine depresivnih osoba osetiće neki vid bola. Nasuprot tome, u ustanovama primarne zdravstvene zaštite, 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, nego osobe sa samo jednim od ovih zdravstvenih problema (Krebs i sar, 2008). Prema tome, kod svakog depresivnog pacijenta treba utvrditi postojanje, prirodu, lokaciju i jačinu bola na koji se žali.

Lečenje antidepresivima povezano je sa ublažavanjem bolnih simptoma kod pojedinaca sa psihogenim i somatogenim bolnim poremećajima. Ispitivanja antidepresiva druge generacije na osobama kod kojih se bol i depresija zajedno javljaju pokazala su da duloksetin, venlafaksin i paroksetin imaju sličnu, ali relativno slabu delotvornost.

Neuropatski bol obično se dovodi u vezu sa dijabetičnom perifernom neuropatijom, ali može biti i neke druge etiologije, poput postherpetične neuralgije. Za neuropatski bol uopšte, smernice zasnovane na proverenim podacima preporučuju primenu tricikličnih antidepresiva i SNRI. Pokazalo se da TCA najefikasnije ublažuju bol kod postherpetične neuralgije i dijabetičke neuropatije, ali nemaju značajan uticaj na neuropatski bol kod HIV-a. Ako se u obzir uzme veća podnošljivost SNRI antidepresiva, njih je povremeno moguće izabrati umesto tricikličnih antidepresiva za lečenje pacijenta sa neuropatskim bolom i depresijom. Pored toga, terapijsko praćenje leka korisno je tokom primene tricikličnih antidepresiva, posebno kada se zna da koncentracije TCA u krvi značajno variraju od osobe do osobe.

Pokazalo se da primena antidepresiva ima slična dejstva u prevenciji migrena i glavobolja koje nastaju usled napetosti. Triciklični antidepresivi pokazali su veću efikasnost od SSRI i kod pacijenata bez prateće depresije, a postoje i neke potvrde o delotvornosti SNRI.

Primena antidepresiva preporučljiva je i za osobe sa fibromijalgijom, budući da utiče na smanjenje bola i često dovodi do poboljšanja u funkcionisanju. U ovom smislu ima najviše dokaza za amitriptilin. Pozitivna dejstva zapažena su i kod osoba sa depresivnim poremećajem i kod onih bez njega. I pored toga što je delotvornost nefarmakoloških pristupa, na osnovu kontrolisanih kliničkih ispitivanja, potvrđena u manjoj meri od delotvornosti antidepresiva, za lečenje fibromijalgije preporučuju se edukacija, vežbanje i kognitivno-bihejvioralna terapija u kombinaciji sa antidepresivima (Dworkin i sar, 2007).

Čini se da su antidepresivi kod reumatskog artritisa jednako efikasni i za ublažavanje bola i za lečenje simptoma depresije. Pokazatelji delotvornosti psihosocijalne terapije manje su konzistentni, mada su meditacija i terapija regulacije emocija povezane sa ublažavanjem bola i omogućavaju da se osobe sa reumatskim artritisom i depresijom uspešnije nose sa situacijom, dok kognitivno-bihejvioralna terapija daje neujednačene rezultate.

9.1.2.10. Glaukom

Antiholinergički lekovi mogu dovesti do pojave akutnog glaukoma zatvorenog ugla kod tome podložnih osoba (odnosno onih koje imaju plitke prednje komore). Pacijenti koji boluju od glaukoma i primaju lokalnu miotičku terapiju mogu biti lečeni antidepresivima, uključujući i one sa antiholinergičkim svojstvima, pod uslovom da se tokom lečenja antidepresivima redovno kontroliše njihov očni pritisak. Propisivanjem lekova bez antiholinergičkog dejstva izbegava se rizik. Ostali lekovi koji se povremeno primenjuju u psihijatriji, npr. topiramat, mogu prouzrokovati akutni glaukom zatvorenog ugla edemom cilijarnog tela (Lachkar i sar, 2007).

9.1.3. Opšte preporuke za lečenje depresije u komorbiditetu sa somatskim i mentalnim poremećajima

Pri izboru antidepresiva lekar treba da uzme u obzir sledeće činjenice: 1) dodatne zdravstvene probleme pacijenta, koji proističu iz somatskog oboljenja; 2) uticaj neželjenih dejstava antidepresiva na somatsko oboljenje; 3) interakcije sa drugim primenjenim lekovima; 4) eventualno kratkotrajnu (ne duže od 3 nedelje) primenu benzodiazepina, u slučaju anksioznosti, agitacije ili insomnije (NICE, 2009).

Prilikom propisivanja antidepresivne terapije pacijentima koji pate od depresije i hronične somatske bolesti potrebno je pacijentu u potpunosti objasniti razloge za propisivanje leka i pružiti dodatne informacije u vezi sa terapijom antidepresivima:

- antidepresivima je potrebno 2-4 nedelje da postignu klinički vidljivo poboljšanje simptoma depresije
- značaj da se lek uzima na propisani način
- neophodnost da se sa terapijom nastavi i nakon povlačenja simptoma
- moguća neželjena dejstva antidepresiva
- potencijalne interakcije sa drugim lekovima.

U tabeli 27 date su preporuke za izbor antidepresiva kod pacijenata sa somatskim bolestima.

Tabela 27. Izbor antidepresiva kod pacijenata sa somatskim bolestima

Komorbiditetne somatski bolesti		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 Mianserin	Voditi računa o interakcijama
Oftalmološki poremećaji	Glaukom	SSRI	Triciklični antidepresivi mogu pogoršati osnovnu bolest
HIV infekcija		SSRI	Voditi računa o interakcijama
Dijabetes		SSRI	Triciklični antidepresivi mogu loše uticati na glikemijsku kontrolu
		Venlafaksin	

Bolni sindromi		Duloksetin Amitriptilin	
----------------	--	----------------------------	--

10. POSEBNE POPULACIJE PACIJENATA

10.1. LEČENJE DEPRESIJE KOD DECE I ADOLESCENTA

10.1.1. Dijagnostički kriterijumi

Dijagnostički kriterijumi depresije kod dece i adolescenata ne izdvajaju se kao posebni u važećim klasifikacionim sistemima, već se koriste isti 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 fizičke, emocionalne, kognitivne i socijalne razvojne faze. Tako npr. umesto verbalizovanog osećanja depresije, deca mogu imati izraženiju labilnost raspoloženja, naglašenu iritabilnost, nisku toleranciju na frustracije, izlive besa, somatske tegobe i/ili socijalno povlačenje. Pored toga, deca imaju manje melanholičnih simptoma, manje poremećaja u misaonom sadržaju i suicidalnih pokušaja u odnosu na odraslu populaciju (Birmaher i sar, 1996).

Depresija kod dece i mladih često je udružena sa drugim psihijatrijskim ili medicinskim stanjima. Podaci pokazuju da 40-90% mladih s depresijom zadovoljava dijagnostičke kriterijume za još neki psihijatrijski poremećaj. Najčešći komorbidni poremećaji su anksiozni poremećaji, poremećaji ponašanja, hiperkinetski poremećaj sa poremećajem pažnje i zloupotreba psihoaktivnih supstanci. 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 u potpunosti oporave nakon prve epizode, longitudinalne studije pokazuju da su relapsi prisutni u prve dve godine između 20-60%, odnosno do 70% posle 5 godina (Birmaher i sar, 2002).

Ukoliko se depresija kod dece i mladih neadekvatno leči ona utiče na emocionalni, kognitivni i socijalni razvoj deteta odnosno adolescenta kao i 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, a 30% pokuša suicid (APA, 2001).

Deca i mladi koji boluju od depresije su, takođe, u riziku od zloupotrebe supstanci, i prevremenih trudnoća, skloniji su da imaju probleme sa zakonom i izlaganje negativnim životnim događajima, i češće razvijaju somatske bolesti (Hammen i sar, 2004).

10.1.2. Epidemiološke karakteristike

Smatra se da 5 do 10% dece i adolescenata ima subsindromske simptome velikog depresivnog poremećaja koji značajno utiču na psihosocijalno funkcionisanje dece i mladih, kao i njihovih porodica. Prevalenca velikog 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 u ženskom polu, a kumulativna incidenca u uzrastu od 18 godina iznosi 20% (Angold i sar,

1998). Prevalenca distimije kod dece je 0,6-1,7% a kod adolescenata 1,6-8,0%. Studije pokazuju da je posle 1940. godine svaka naredna generacija u višem riziku od razvoja depresije u odnosu na prethodnu, a poremećaj se pojavljuje na sve mlađem uzrastu (Birmaher i sar, 1996).

10.1.3. Klinička slika

Da bi se dijagnostikovao veliki depresivni poremećaj, dete ili adolescent mora najmanje dve nedelje imati perzistentne promene raspoloženja manifestovane depresivnim ili disfornim raspoloženjem sa ili bez gubitka interesovanja ili zadovoljstva, uz grupu drugih simptoma koji podrazumevaju želju da su mrtvi, suicidalne ideje odnosno pokušaje, smanjenje ili povišenje apetita i telesne težine, smanjenje ili povišenje potrebe za spavanjem, smanjenje aktivnosti, koncentracije, energije, nisko samovrednovanje ili osećanje krivice (APA, 2000). Opisani simptomi moraju da predstavljaju promenu u odnosu na ranije funkcionisanje i da prouzrokuju probleme u socijalnim odnosima (kako s odraslima, tako i s vršnjacima), odnosno da dovode do problema u školskom funkcionisanju.

Simptomi distimije su manje intenzivni, ali hroničnijeg toka u odnosu na simptome depresije, zbog čega se distimija ređe dijagnostikuje, a dešava se da ostane i neprepoznata. Uprkos tome, distimija izaziva ozbiljne psihosocijalne smetnje (Masi i sar, 2001). Za dijagnozu distimije neophodno je da su simptomi depresivnog raspoloženja ili iritabilnosti prisutni tokom čitavog dana u periodu od minimum 1 godine, uz prisustvo još dva simptoma kao što su promene apetita ili težine; problemi sa spavanjem; problemi sa donošenjem odluka; problemi sa koncentracijom; nisko samopoštovanje, energija ili osećaj beznadežnosti (APA, 2006).

10.1.4. Diferencijalna dijagnoza

Mnoga psihijatrijska stanja (anksioznost, distimija, hiperkinetski sindrom, pervazivni razvojni poremećaji) i medicinska stanja (hipotireodizam, mononukleoza, anemija, autoimuni poremećaji i dr) mogu imati simptome koji podsećaju na depresiju. Najčešći zajednički simptomi su umor, slaba koncentracija, problemi sa spavanjem i apetitom. Neki lekovi, kao što su kortikosteroidi, stimulansi ili kontraceptivi mogu indukovati depresivnu simptomatologiju. Dijagnoza depresije postavlja se samo onda kada osoba nema neke od opisanih psihijatrijskih ili somatskih stanja, odnosno onda kada ne uzima navedene lekove.

Najozbiljniji diferencijalno-dijagnostički problem predstavlja uočavanje razlike između depresije i depresivne faze bipolarnog afektivnog poremećaja. Neki indikatori kao što su porodična istorija bipolarnog poremećaja, prisustvo psihotičnih simptoma, istorija pojave hipomaničnih odnosno maničnih simptoma nakon upotrebe antidepresiva mogu ukazivati na prisustvo bipolarnog poremećaja (Martin i sar, 2004).

10.1.5. Klinički tok

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 u potpunosti oporave nakon prve epizode, longitudinalne studije pokazuju da su relapsi prisutni u prve dve godine kod 20-60%, odnosno do 70% ove populacije posle 5 godina (Birmaher i sar, 2002).

Značajna je veza između depresije u detinjstvu i odraslom dobu. Teži oblici depresije, hroničan tok, multiple rekurentne faze, komorbiditet, bespomoćnost, prisustvo rezidualnih

simptoma, negativan kognitivni stil, porodični problemi, niži socioekonomski status i veća izloženost negativnim životnim okolnostima kao što su zlostavljanje ili porodični konflikti udruženi su sa slabijom prognozom (Birmaher i sar, 2002).

10.1.6. OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA DEPRESIJE DECE I MLADIH

10.1.6.1. Poverljivost

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

10.1.6.2. Skrining

Psihijatrijska procena deteta i adolescenata mora podrazumevati i postavljanje pitanja o depresivnim simptomima. Preporučuje se upotreba dijagnostičkih kriterijuma iz važećih klasifikacionih sistema (MKB-10).

10.1.6.3. Procena težine depresivnog poremećaja kod dece i mladih

Osnovni simptomi: Neophodno je prisustvo jednog od pobrojanih simptoma stalno ili gotovo stalno u periodu od najmanje dve nedelje: perzistentna tuga ili loše (odnosno iritabilno) raspoloženje, gubitak interesovanja i/ili zadovoljstva, umor ili smanjenje energije.

Ukoliko je bilo koji od navedenih simptoma prisutan neophodno je ispitati **prisustvo udruženih simptoma:** slaba ili povišena potreba za spavanjem, problemi sa koncentracijom, nisko samopoštovanje, slab ili povišen apetit, suicidalne misli i ponašanje, agitacija ili usporenje pokreta, krivica i samooptuživanje.

Na osnovu procene težine depresije kod dece i mladih napravljene su grupe simptoma, odnosno faktora, na osnovu kojih se donosi odluka o metodama tretmana (NICE, 2009):

1. Faktori koji zahtevaju opšte savetovanje i praćenje
 - Četiri ili više pomenutih simptoma, odsustvo porodične anamneze, dostupna socijalna podrška, intermitentni simptomi, ili simptomi traju kraće od dve nedelje, pacijent nije aktivno suicidalan.
2. Faktori koji zahtevaju aktivan tretman u okviru primarne zaštite
 - Pet ili više pomenutih simptoma, pozitivna psihijatrijska porodična anamneza, slaba socijalna podrška, suicidalne ideje, udruženi socijalni problemi.
3. Razlozi za obraćanje specijalisti dečje psihijatrije
 - Slab ili nekompletan odgovor na primenjene procedure, rekurentna epizoda u periodu kraćem od godinu dana, roditelji insistiraju na pregledu, autodestruktivno ponašanje.
4. Razlozi za urgentno zbrinjavanje
 - Aktivne suicidalne ideje i planovi, psihotični simptomi, izražena agitacija, ozbiljno samozanemarivanje.

10.1.6.4. Dijagnoza

Ukoliko skrining ukaže na prisustvo značajnih depresivnih simptoma neophodno je sprovesti detaljnu analizu prisustva depresije ili drugih komorbidnih psihijatrijskih stanja odnosno somatskih poremećaja. Preporučuju se sledeći upitnici 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 podrazumevati procenu rizika od samopovređivanja odnosno suicida. Preporučuje se Kolumbija skala za procenu težine suicidalnosti (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) i suicidalnog ponašanja (Hughes i sar, 2007).

Evaluacijom je neophodno ispitati prisustvo tekućih ili ranijih izlaganja negativnim događajima, prisustvo nepovoljnih sredinskih faktora i pozitivne porodične anamneze kao 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 iziskuje hospitalizaciju (visok suicidalni rizik, komorbiditet i dr (Kaufman i sar, 2001).

10.1.6.5. 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 2 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 i škole. Psihoedukacija podrazumeva edukaciju pacijenta i 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 (rad na osećanjima beznadežnosti, tuge, krivice i sl).

Edukacija, podrška i saradnja sa porodicom i školama dovoljni su za tretman nekomplikovanih, odnosno kratkih depresivnih epizoda sa blagim psihosocijalnim problemima usled bolesti. Veliki broj studija pokazuju da oko 60% dece i adolescenata pozitivno reaguju na tretman placebom (Bridge i sar, 2007), 15-30% reaguje na kratkotrajnu terapiju (Goodyear i sar 2007), dokazujući da je efikasnost kognitivno-bihevioralne terapije (KBT) i interpersonalne terapije za adolescente (IPT-A) podjednaka kao i suportivni rad kod blagih depresija, za razliku

od umerene ili teške depresivne epizode, kada i KBT i IPT pokazuju značajnu efikasnost u odnosu na psihosocijalne intervencije (Barbe i sar, 2004).

Za decu i adolescente koji ne reaguju na suportivnu psihoterapiju ili koji imaju teže oblike depresije neophodno je primeniti specifične oblike psihoterapija sa ili bez antidepresivne psihofarmakoterapije. Umerena depresija može se tretirati pomoću KBT odnosno IPT (Kennard i sar, 2009). Teška depresija zahteva primenu antidepresiva (Wagner, 2005). Ukoliko primena psihoterapije ili antidepresiva ne dovede do željenog terapijskog efekta neophodna je primena kombinacije antidepresivne farmakoterapije i psihoterapije (Trivedi i sar, 2006). TADS studija ukazuje da je kombinovani tretman najuspešniji kod umerenih do teških depresija (March i sar, 2009). S druge strane, ADAPT studija ne nalazi prednost korišćenja KBT u tretmanu depresije dece i mladih (Goodyear, 2007) .

KBT depresije dece i mladih je vremenski ograničeni pristup koji deluje „ovde-i-sada” i fokusira se na kognitivne i bihevioralne faktore povezane sa simptomima mlade osobe. Ciljevi terapije obično obuhvataju: 1) smanjenje negativih, maladaptivnih obazaca; 2) poboljšanje veština rešavanja i načina nošenja sa problemima; 3) intenziviranje uključivanja u zdrave aktivnosti koje pružaju zadovoljstvo.

Interpersonalna terapija za adolescente (IPT-A) je modifikacija IPT-a koja je prvobitno razvijena za depresivne vanbolničke pacijente od strane Klermana i sar (Klerman i sar, 1984). Primenjuje se vremenski ograničen ciljani pristup kako bi se obuhvatila interpersonalna pitanja uobičajena tokom adolescencije (npr. promena uloga, izazovi porodica sa očuhom/maćehom). U dve randomizovane kontrolisane studije, u kojima jedna poredi IPT-A sa kliničkim praćenjem, a druga sa terapijom koja se uobičajeno sprovodi od strane zdravstvenih saradnika u školama, pokazano je da su pacijenti koji su podvrgnuti IPT-A imali značajnije smanjenje depresivnih simptoma i znatno bolje socijalno funkcionisanje. Preporuke za lečenje depresije kod dece i adolescenata date su u tabeli 28.

Tabela 28. Smernice za lečenje depresije dece i mladih

Nivo dokaza	Depresiva epizoda	Terapija	Stepen preporuke
A	Blaga	Kratkotrajne terapije, nefarmakološke opcije lečenja	I
A	Umerena	Monoterapija SSRI - prvi izbor fluoksetin, drugi izbor drugi SSRI – sertralin, paroksetin; treći izbor SNRI + kratkotrajne psihoterapije (KBT, IPT)	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost
A	Teška	Monoterapija SSRI - prvi izbor fluoksetin, drugi izbor drugi SSRI – sertralin, paroksetin; treći izbor SNRI, NaSSa + kratkotrajne psihoterapije (KBT, IPT)	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost

B	Teraporezistentna depresija (TRD)	Procena i konsenzus oko dijagnoze DRT Monoterapija SSRI - prvi izbor fluoksetin, drugi izbor drugi SSRI – sertralin, paroksetin; treći izbor SNRI, NaSSa EKT	Oprez: neželjeni efekti, bezbednost Nema dokaza o upotrebi u našoj sredini
---	-----------------------------------	--	---

10.1.6.6. Izbor antidepressiva

10.1.6.6.1. SSRI

Farmakoterapija dece i adolescenata s depresijom podrazumeva pre svega primenu SSRI koja ima dobar terapijski efekat (40-70%). Treba, međutim, naglasiti da je dobar efekat pokazan i primenom placeba u studijama (30-60%) (Bridge i sar, 2007). Superiornost primene fluoksetina pokazana je u tretmanu depresivnih adolescenata i to je jedini antidepressiv dozvoljen od strane FDA za tretman depresivne dece i adolescenata. Nekoliko studija s venlafaksinom i mirtazapinom kod depresivnih adolescenata nisu pokazale značajnu efikasnost u odnosu na placebo (Bridge i sar, 2007). Studije nisu pokazale da su triciklični antidepressivi efikasniji od placeba u tretmanu depresije dece i mladih i ne preporučuju se za primenu kao lekovi prvog izbora (Emslie i sar, 2004), jer pokazuju značajno više neželjenih od željenih efekata, a eventualno predoziranje ovim lekovima može biti fatalno.

10.1.6.6.1.1. Fluoksetin

Fluoksetin (do 40 mg/dan tokom 7 do 12 nedelja) pokazao je efikasnost u tretmanu depresije kod dece uzrasta od 7-18 godina. U poređenju sa placebom, fluoksetin dovodi do klinički značajnog poboljšanja depresivnih simptoma (merenih skalom popunjenom od strane kliničara) i poboljšava verovatnoću i remisije i odgovora na terapiju i ima pozitivan uticaj na opšte kliničko poboljšanje i težinu depresije. Dokazi su nepotpuni u pogledu uticaja na funkcionalni status (Emslie i sar, 2004).

Relativni rizik od ozbiljnih neželjenih efekata i suicidalnog ponašanja je teško tumačiti zbog širokog opsega bezbednosti terapije, mada je učestalost nepovoljnih neželjenih efekata i suicidalnog ponašanja/ ideacije viši kod fluoksetina nego kod pacijenata na placebo. U proseku rizik iznosi 2% i zato se deca i roditelji moraju obavestiti o ovom riziku pre početka terapije.

Praćenje terapije mora se odvijati nedeljno dok se doza ne stabilizuje u prve 4 nedelje i nadalje u redovnim intervalima jedan put mesečno. Neželjeni efekti proistekli u toku terapije bili su slični kod fluoksetina i placeba, sa izuzetkom hiperkinezija, glavobolje i kožne ospe, koji se češće pojavljuju kod primene fluoksetina (Emslie i sar, 2004).

10.1.6.6.1.2. Sertralin

Sertralin (do 200 mg/dnevno tokom 10 nedelja) u odnosu na placebo dovodi do poboljšanja depresivnih simptoma kod dece 6-17 godina. Međutim, iskustva koja se tiču remisije, odgovora na terapiju i kliničkog poboljšanja su i dalje nepotpuna kada je u pitanju depresija dece i mladih. Deca (6-12 godina) lečena sertralinom češće prekidaju terapiju zbog neželjenih dejstava. Pored toga, postoje ograničeni dokazi za povećan rizik od suicidalnog ponašanja/ideacije. I dalje su nepotpuni podaci po pitanju ozbiljnih neželjenih efekata.

Kod dece (6-12 godina), sertralin više nego placebo može da izazove sledeće neželjene efekte: mučninu, dijareju, anoreksiju, i može povećati rizik za povraćanje, agitaciju, urinarnu inkontinenciju i purpuru. Kod mladih (12–17 godina), sertralin će verovatnije nego placebo uzrokovati povraćanje i dijareju (Goodyer, 2007).

10.1.6.6.1.3. Citalopram

Citalopram (do 40 mg/dan tokom 8 do 12 nedelja), kada se uporedi sa placebo, povećava verovatnoću remisije i odgovora na terapiju, čime poboljšava depresivne simptome kod dece od 7-18 godina. Primena citaloprama povećava rizik od neželjenih dejstava, suicidalnog ponašanja/ideacije, ranog prekidanja terapije zbog pokušaja samoubistva i zbog neželjenih efekata (rinitis, mučnina, simptomi slični gripu, umor, dijareja i faringitis) (Goodyer, 2007). NICE preporucije upotrebu sertralina i citaloprama kao drugi red terapije posle fluoksetina.

10.1.6.6.1.4. Paroksetin

Paroksetin (do 40 mg/dan tokom 8 do 12 nedelja) povećava verovatnoću remisije kod dece i mladih uzrasta 12-18 godina. Međutim, dalja ispitivanja efikasnosti paroksetina pokazala su da paroksetin ima malo efekta na terapijski odgovor, nivo simptoma, funkcionalno stanje ili kliničko poboljšanje. U poređenju s placebo paroksetin može da izazove ozbiljne neželjene efekte a postoji povećan rizik od suicidalnog ponašanja/ideacije i ranog prekida terapije zbog neželjenih efekata (vrtoglavica, iritativno ponašanje, nesаница, somnolencija i tremor) (Emslie i sar, 2006). Preporučne doze, efikasnost i neželjeni efekti SSRI za decu i adolescente date su u tabeli 29.

Tabela 29. Primena SSRI kod dece i mladih

Lek	Uzrast u godinama	Doza	Efikasnost i održavanje remisije	Mogući neželjeni efekti
Fluoksetin	7-18	Do 40mg/dan	Dobra efikasnost Značajna verovatnoća remisije	Hiperkinezija Glavobolja Kožna ospa Suicidalno ponašanje
Paroksetin	12-18	Do 40 mg/dan	Slaba	Suicidalno ponašanje

				Vrtoglavica Iritativno ponašanje Nesanica Somnolencija Tremor
Sertralin	6-17	Do 200 mg/dnevno	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/dnevno	Dobra efikasnost Značajna verovatnoća remisije	Suicidalno ponašanje Mučnina, simptomi slični gripu

10.1.6.6.2. SNRI

10.1.6.6.2.1. Venlafaksin (SNRI)

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

10.1.6.6.3. NaSSA

10.1.6.6.3.1. Mirtazapin

Nije još uvek dokazana efikasnost mirtazapina (15-45 mg/dan tokom 8 nedelja) u poređenju sa placebom 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 od ranog prekida terapije usled neželjenih efekata (povećanje telesne težine, pospanost, glavobolja i povećan apetit) (Wagner i sar, 2005).

10.1.6.6.4. Triciklični antidepresivi

Primena tricikličnih antidepresiva kod dece i mladih nije pokazala klinički značajnu prednost u odnosu na placebo za remisiju, odnosno za odgovor na terapiju (50% smanjenje simptoma) ili smanjenje simptoma. Postoje ograničeni dokazi da triciklici prouzrokuju više neželjenih efekata nego placebo i veća je verovatnoća da će pojava neželjenih efekata dovesti do prekida terapije. Poznato je, takođe, da su triciklični antidepresivi visoko toksični pri predoziranju (Wagner i sar, 2005).

10.1.6.7. Ostali preparati

10.1.6.7.1. Kantarion

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

10.1.6.8. Tok i faze lečenja

Procena odgovora na akutni tretman kao i sprečavanja relapsa podrazumeva da tretman mora da se sprovodi između 6-12 meseci. Preporučuje se da se, ako je uvedena, farmakoterapija kontinuirano primenjuje do 6 meseci nakon uspostavljanja remisije (tj. nakon postizanja stanja sa manje od dva simptoma u periodu od 8 nedelja). Depresija je rekurentna bolest i poželjno je kliničko praćenje u periodu od dve godine.

Tokom akutne faze neophodno je češće viđati pacijenta, a u fazi održavanja jednom mesečno. Ukoliko pacijent uzima antidepresive neophodno je kontinuirano pratiti potencijalnu pojavu neželjenih efekata, odnosno neophodno je titrirati dozu u odnosu na terapijski odgovor. U nekim situacijama neophodno je produžiti tretman, odnosno praćenje i van preporučenog perioda, duže od godinu dana (Hughes i sar, 2007).

Depresivni pacijenti sa simptomima psihoze, sezonske depresije ili bipolarnog afektivnog poremećaja mogu se lečiti kombinovanom farmakoterapijom (antidepresiv uz lekove iz drugih indikacionih grupa). Najčešće se primenjuju antipsihotici, stabilizatori raspoloženja, anksiolitici i dr. Princip agumentacije ne razlikuje se u odnosu na odrasle. Neophodno je voditi računa o dozama pomenutih lekova kod dece i adolescenata (March i sar, 2009).

10.1.6.9. Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) je kontroverzan vid lečenja, posebno kada se primenjuje kod mladih. Američka akademija za dečju i adolescentu psihijatriju (AACAP) je 2002. godine objavila sledeće parametre za primenu EKT kod adolescenata (AACAP, 2004):

- adolescent mora imati dijagnozu teške, perzistentne depresije, sa ili bez psihotičnih karakteristika;
- simptomi moraju biti teški, perzistentni i značajno ometajući, uključujući i životno ugrožavajuće simptome kao što su odbijanje hrane i tečnosti, suicidalnost ili floridna psihoza;
- EKT se primenjuje kada ostali vidovi lečenja nisu dali rezultate, uključujući bar 2 ili više pokušaja primene odgovarajućih antidepresiva, osim u slučaju da težina simptoma ne dozvoljava čekanje na početak odgovora na terapiju;

- svakom adolescentu treba uraditi procenu pamćenja pre početka lečenja, na kraju lečenja i 3-6 meseci po završetku lečenja;
- anesteziolog koji učestvuje u primeni EKT treba da ima iskustva u lečenju adolescenata;
- treba obezbediti pravna dokumenta koja pokrivaju pristanak na primenu EKT kod adolescenata.

Aktuelno 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.

10.1.6.10. Neuromodulacija korišćenjem transkranijalne magnetne stimulacije u repetitivnoj formi (rTMS)

Informacije koje se tiču korišćenja rTMS kod dece i adolescenata su, za razliku od onih kod odraslih, oskudne. Među malobrojnim podacima nalazi se pregled 49 publikacija od 1990. do januara 2005. u kojima je primenjen TMS, međutim samo sedam studija (n=34) koristilo je rTMS (ostale su koristile jedno-impulsni TMS). Samo jedna studija (n=7) proučavala je antidepresivno dejstvo rTMS-a. U toj studiji dva od četiri ispitanika (uzrasta 16-18 godina) sa depresijom ili bipolarnim poremećajem pokazalo je poboljšanje nakon 10 terapijskih seansi (Walter i sar, 2001). Još jedna publikacija koja se bavi depresivnim adolescentima (Loo i sar, 2008) pokazala je značajno poboljšanje kod dva adolescenta, kojima je nasumično dodeljena aktivna terapijska grupa u dvostruko-slepoj kontrolisanoj studiji rTMS-a. Prema tome, uprkos obećavajućim preliminarnim podacima, ovu vrstu lečenja treba koristiti samo uz oprez i samo pošto su iscrpljeni ostali bolje poznati metodi lečenja.

10.1.7. Terapozistentna depresija (TRD)

Tretman depresije mora podrazumevati i brigu o komorbidnim stanjima. Ukoliko dete ili adolescent ne reaguje na predložene modele terapije neophodno je razmotriti uzročne faktore takvog slabog odgovora, koji mogu uključiti sledeće: neadekvatno postavljenu dijagnozu; neprepoznata ili netretirana komorbidna psihijatrijska ili medicinska stanja; neadekvatnu farmakoterapiju odnosno psihoterapiju; neadekvatno trajanje terapije odnosno neadekvatne doze; slabu komplijansa; neželjene efekte; izlaganje hroničnim ili ozbiljnim životnim događajima (seksualno zlostavljanje, porodični konflikti) itd. Preporučuje se prelazak na drugi antidepresiv (iz grupe SSRI) ili kombinacija sa stabilizatorima raspoloženja (NICE, 2005).

TRD kod adolescenata najbolje se može definisati kao odsustvo odgovora na dva adekvatna pokušaja lečenja antidepresivima u kombinaciji sa psihoterapijom. Da bi se postavila dijagnoza TRD neophodan je biopsihosocijalni pristup u dijagnostici radi adekvatne procene individualnih psihijatrijskih, medicinskih i ličnih faktora, funkcionisanja porodice i stilova interakcija, porodične psihijatrijske istorije i detalja prethodnih lečenja. Kliničke promenljive kao što su duže epizode, ozbiljnija bolest, psihoza, suicidalnost i smetnje sa spavanjem povezane su sa lošijim ishodom i hronicitetom.

U multicentričnoj, randomizovanoj kliničkoj studiji TORDIA, autori su uporedili efikasnost različitih opcija lečenja depresije kod adolescenata koji nisu reagovali na inicijalnu terapiju SSRI (Brent i sar, 2008). Pri randomizovanom kontrolisanom dizajnu studije, adolescentima (12-18 godina) je dodeljena jedna od četiri različite terapije tokom 12 nedelja: 1)

samo jedan SSRI (citalopram, sertralin ili fluoksetin); 2) SSRI u kombinaciji sa KBT-om; 3) samo venfalaksin i 4) venfalaksin u kombinaciji sa KBT-om. Pacijenti koji su dobijali bilo koji antidepresiv u kombinaciji sa KBT reagovali su jednako dobro, sa procentom odgovora od 50%. Nisu primećene razlike u efektima lečenja u smislu ozbiljnosti depresije ili suicidalne ideacije i ponašanja. Međutim, neželjeni efekti tipa povišenog krvnog pritiska ili osipa bili su verovatniji kod onih na terapiji venlafaksinom. Iako je ova studija definisala rezistenciju na terapiju kao odsustvo odgovora na dvaneostonedeljnu terapiju jednim antidepresivom, načinjen je jedan korak bliže razumevanju lečenja adolescenata sa TRD.

Još jedan važan izvor informacija o definisanju TRD i podataka vezanih za lečenje ovog poremećaja jeste literatura o elektrokonvulzivnoj terapiji (EKT). Ovo ni na koji način ne znači da je EKT jedina terapija za TRD, međutim, svi depresivni adolescenti koji bivaju podvrgnuti EKT-u moraju imati, prema zahtevima vodiča, ozbiljnu rezistenciju na terapiju. Ovo pogotovu važi kada se uzme u obzir da je npr. u SAD neophodno da dva ili tri dečja psihijatra postignu konsenzus da adolescent zaista ima rezistentnu depresiju pre nego što bude podvrgnut EKT-u.

Hronična TRD, koja traje više meseci ili godina, vrlo verovatno će ometati uzrasno prikladne odnose sa vršnjacima i vannastavne aktivnosti, što će se teško rešiti bez specifične intervencije, kada je primena KBT-a i IPT-a posebno korisna.

Deca kod kojih postoje faktori rizika udruženi s razvojem depresije trebalo bi da budu praćena od strane edukovanih stručnjaka koji su u svakodnevnom kontaktu s decom i mladima. Osim redukcije rizika, preporučuje se i promena 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. LEČENJE DEPRESIJE U POJEDINIM GENERATIVNIM FAZAMA ŽENA

Generativne faze kod žena u vezi su sa funkcijom ovulacije, oplodjenja, trudnoće, porođaja, dojenja i menopauze. U toku ovih faza može se javiti veliki broj psihičkih poremećaja od kojih je najčešćija depresija.

10.2.1. Premenstrualni disforični poremećaj

Simptomi poremećaja raspoloženja, ponašanja ili somatski simptomi opisivani od strane žena koje su u kasnoj lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa definisani su u okviru koncepta premenstrualnog sindroma (PMS) koji još uvek nije prepoznat u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i povreda (MKB).

U DSM-IV klasifikaciji premenstrualni disforični poremećaj (PMP) svrstan je u grupu depresivnih poremećaja a dijagnoza se postavlja na osnovu sledećih karakteristika: pet ili više simptoma bili su prisutni tokom kasne lutealne faze u protekloj kalendarskoj godini, u najvećem broju menstrualnih ciklusa, uz pojavu značajne disfunkcionalnosti u navedenom periodu. Simptomi se povlače tokom nekoliko dana od početka menstruacije i u potpunosti su odsutni u nedelji nakon prestanka menstruacije.

Epidemiološki podaci ukazuju da najmanje 75% žena ima određene premenstrualne psihološke ili fizičke simptome, a da čak 3% do 10% ukupne ženske populacije u fertilnom periodu saopštavaju simptome koji su dovoljno izraženi da bi zahtevali medicinsko zbrinjavanje.

Simptomi PMP-a mogu početi odmah nakon menarhe, a žene najčešće ne traže pomoć za svoje tegobe sve do kasnih 20-ih odnosno početka 30-ih godina života; pogoršavaju se sa godinama i povlače se tokom menopauze.

Pretpostavlja se da je u osnovi ovog poremećaja serotonergička disfunkcija, odakle slede i terapijske implikacije. Smernice Konsenzusa eksperata za terapiju depresije kod žena, preporučuju SSRI kao lekove prve linije u terapiji PMP-a, a sertralin i fluoksetin naznačeni su kao „lekovi izbora” (Milovanović i sar, 2009). Za pacijentkinje kod kojih se terapijski odgovor ne može postići primenom SSRI, simptomi poremećaja mogu se tretirati inhibicijom ovulacije, ali to ne predstavlja dugotrajno rešenje. U tabeli 30 date su preporuke za farmakoterapiju PMP-a.

Tabela 30. Farmakoterapija premenstrualnog disforičnog poremećaja

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

10.2.2. Depresija tokom trudnoće

Medju kliničarima (pa čak i među mnogim psihijatrima) 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. U toku trudnoće 20% žena ispoljava pojedine depresivne simptome, a čak 10% razvije puni depresivni poremećaj. Postavljanje dijagnoze depresije u ovom periodu može biti komplikovano i otežano zbog prisutstva medicinskih komplikacija kao što su anemija, gestacioni dijabetes ili autoimuni tireoiditis (Llewellyn i sar, 1997). Među faktore koji mogu uticati na pojavu depresije tokom trudnoće spadaju: prethodna istorija poremećaja raspoloženja, mlađi uzrast, ograničena socijalna podrška, veći broj dece, ambivalentnost u odnosu na trudnoću, nepovoljni životni događaji, socio-ekonomski status (Altshuler i sar, 1998). U nekim istraživanjima nađeno je da žene sa istorijom prethodnog seksualnog zlostavljanja češće ispoljavaju depresiju tokom trudnoće u poređenju sa ženama bez seksualnog nasilja u anamnezi (Benedict i sar, 1999).

Veliki broj istraživanja saopštava da upotreba TCA i SSRI tokom trudnoće ne povećava rizik pojave kongenitalnih malformacija ploda. Upotreba fluoksetina tokom prvog trimestra trudnoće ispitivana je u 2 prospektivne, kontrolisane studije (Pastuszak i sar, 1993). Rezultati su objavljeni u meta-analizi koja je uključivala više stotina žena (Addis i sar, 2000). Utvrđeno je da fluoksetin nije povezan sa povećanjem rizika pojave velikih malformacija niti sa statistički značajnim rizikom od spontanog abortusa. Jedini publikovani izuzetak odnosi se na ispitivanje rane i kasne primene fluoksetina tokom trudnoće (Chambers i sar, 1993). Rana primena bila je povezana sa porastom malih anomalija, dok je kasna primena, izgleda, imala uticaja na lošu neonatalnu adaptaciju. Validnost ovih zaključaka kritikovana je, pre svega, zbog metodoloških ograničenja (Cohen, 1997). U prospektivnom istraživanju ishoda primene fluoksetina u trećem trimestru, nije nađena povezanost sa značajnijim postnatalnim komplikacijama (Goldstein, 1995).

Slični rezultati dobijeni su tokom ispitivanja potencijalne teratogenosti citaloprama, fluvoksamina, paroksetina, sertralina i TCA tokom prvog trimestra, a zatim tokom celog trajanja trudnoće (Kulin i sar, 1998).

Prekid antidepresivne terapije tokom trudnoće sa velikom verovatnoćom dovodi do relapsa depresivnog poremećaja. U istraživanju koje je pratilo eutimične trudnice na antidepresivnoj terapiji, prekid medikacije doveo je do relapsa kod 75% osoba koje su odlučile da prekinu sa uzimanjem lekova (Cohen, 1998). Neadekvatna prenatalna nega, loša nutricija, opstetričke komplikacije, postpartalna depresija, povećano izlaganje nikotinu, alkoholu ili drogama – potencijalne su posledice relapsa (Llewellyn i sar, 1997). Depresija koja nije lečena tokom trudnoće povezuje se sa malom težinom neonatusa na rođenju, neonatalnim distresom i nedonesenošću ploda (Sandman i sar, 1994).

Abruptna diskontinuacija antidepresiva ili benzodiazepina, neposredno nakon spoznaje o “drugom stanju” često je praćena opštim somatskim simptomima, gastrointestinalnim tegobama, anksioznošću i poremećajem spavanja, a čak 1/3 žena postaje akutno suicidalna usled težine doživljenih tegoba (Mittmann, 1997). Ponovno uvođenje antidepresivne terapije smiruje simptome diskontinuacije tokom jednog dana, a simptome depresije tokom dve nedelje.

Dokazi o efikasnosti psihoterapije u ovoj indikaciji su ograničeni. U jednoj otvorenoj studiji, na malom broju pacijenata, pokazano je da primena interpersonalne psihoterapije (IPT) značajno redukuje depresivnu simptomatologiju (Spinelli, 1997).

Prospektivne, kontrolisane studije primene EKT-a tokom trudnoće ne postoje. Pregled 300 publikovanih studija slučajeva, potvrđuje postojanje komplikacija kod skoro 10% slučajeva od kojih su najznačajnije bile fetalne aritmije (Miller, 1994). Najveći broj saopštenih komplikacija može biti minimizovan modifikacijom standardne EKT tehnike. U tabeli 31 date su preporuke za lečenje depresije tokom trudnoće.

Tabela 31. 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	II
	EKT	III
	IPT	III

10.2.3. Postpartalna depresija

Od pionirskog rada Kendala i sar (1987) koji su ukazali na svojevrsnu „eksploziju“ mentalnih poremećaja u prve četiri nedelje nakon porođaja, pažnja kliničara i istraživača usredsređena je na postpartalnu psihopatologiju.

Aktuelno se u psihijatrijskoj klasifikaciji u vezi sa perinatalnom fenomenologijom priznaje isključivo afektivni spektar, klasifikovan u kategoriji „Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja udruženi sa puerperijumom“(F53). Reč je o spektru promene raspoloženja u postpartalnom periodu, u koji spadaju:

Postpartalna tuga (“Maternity blues” ili “Sindrom trećeg dana”) - javlja se kod 50 do 70% žena tokom prve dve nedelje nakon porođaja i predstavlja nespecifičnu, fiziološku reakciju na promene hormonskog statusa nakon porođaja (Cox i sar, 1993). Najčešće se manifestuje u vidu blagih i prolaznih simptoma anksioznosti, disforije, gubitka apetita, plačljivosti i iritabilnosti, koji u proseku traju oko dve nedelje.

Postpartalna psihoza ili puerperalna psihoza – redak i težak poremećaj, koji se javlja u okviru prvih 6 nedelja nakon porođaja (Coen, 1998). Mnogi autori smatraju da je puerperalna psihoza zapravo vrsta bipolarnog afektivnog poremećaja, a ne zaseban nozološki entitet. Nedavno je objavljeno istraživanje kojim je utvrđeno da je relativni rizik od ispoljavanja bipolarnog afektivnog poremećaja 23 puta veći u prvih mesec dana nakon porođaja u odnosu na druge faze života. Daleko je ređi, ali ipak značajno povišen rizik od ispoljavanja shizofrenije i unipolarne depresije (Munk-Olsen i sar, 2006). Ovaj poremećaj zbrinjava se u jedinicama urgentne psihijatrijske nege jer postoji rizik od suicida i infanticida.

Postpartalna depresija (PPD) - tipično se javlja između 2. i 26. nedelje nakon porođaja i pogađa 10%-15% porodilja. Faktori rizika za pojavu PPD su: prethodna epizoda PPD, prethodna epizoda poremećaja raspoloženja ili nekog drugog mentalnog poremećaja, premenstrualni disforični poremećaj, 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 sa pojavom postpartalnih disfunkcionalnosti povećana je verovatnoća psihijatrijskog morbiditeta u daljem životu. Perinatolozi preporučuju primenu Edinburške skale za procenu depresije koja je primenljiva za postavljanja dijagnoze depresije tokom trudnoće i nakon porođaja. Skala se sastoji od 10 pitanja (intenzitet od 0 do 3), pri čemu ukupni skor veći od 12 ukazuje na moguću depresiju. Ovaj instrument samoprocene je jednostavan i popunjava se za svega 5 minuta (Cox i sar, 1987).

Terapijski pristup zavisi od težine kliničke slike i stepena disfunkcionalnosti. Inicijalna evaluacija obuhvata anamnezu, fizikalni pregled kao i rutinske laboratorijske analize. Postojeći podaci iz kliničkih studija favorizuju primenu SSRI antidepresiva kao prvu liniju tretmana (fluoksetin, sertralin). U svim dosadašnjim studijama primenjivane su standardne doze antidepresiva koje su dobro tolerisane, a njihova anksiolitička i nesedirajuća aktivnost je u ovim slučajevima od koristi (Stowe i sar, 1995). Profilaktička antidepresivna terapija kod pacijentkinja sa 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).

Od nefarmakoloških tretmana preporučuje se strukturisana interpersonalna terapija (IPT) koja je vremenski ograničena. Ovaj modalitet psihoterapije zasnovan je primarno na interpersonalnim odnosima - ulogama, poremećenim partnerskim odnosima, odnosima sa socijalnim okruženjem i detetom. IPT pokazala se korisnom kod žena sa blagom ili srednje izraženom depresivnom simptomatologijom. Kognitivno-bihejvioralna terapija može biti korisna u evaluaciji specifičnih pitanja i potreba koje se javljaju u ovom periodu - sposobnosti da se prihvati briga i odgovornost za potrebe deteta, percipiranje nedostatka podrške, odsustva prijatnih aktivnosti. Osobe koje su pod rizikom za razvoj PPD mogu imati koristi od savetovanja kao i psihoedukacije pre porođaja (Llewellyn, 1997). U tom smislu veoma je značajan program "zdravo roditeljstvo" koji je počeo da se primenjuje i u našoj sredini. U tabeli 32 date su preporuke za terapiju depresije posle porođaja.

Tabela 32. Terapija postpartalne depresije

Žene sa 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 pacijentkinje i partnera kao adjuvantna terapija	III
C (treća linija terapije)	Estrogen ili progesteron	III

10.2.4. Rizici uzimanja lekova tokom dojenja

Iako su podaci o bezbednosti upotrebe antidepresiva tokom dojenja ograničeni, za pojedine antidepresive kao što su TCA, MAOI i SSRI moguće je tvrditi da nemaju neželjene efekte kod novorođenčadi hranjenih majčinim mlekom (Bhatia, 1999). Najveći broj studija SSRI saopštavaju veoma niske (fluoksetin) do skoro nedetektibilnih (sertralin, paroksetin) nivoa antidepresiva 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 sa istraživanjima radi utvrđivanja eventualnih efekata na rast i razvoj (Misri, 2000). U tabeli 33 date su preporuke za primenu antidepresivne terapije tokom dojenja

Tabela 33. 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, dezipramin, nortriptilin) kao i SSRI (citalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin) – stepen dokaza 2

10.2.5. Menopauza

Kriterijum kojim se verifikuje menopauza je 12 uzastopnih meseci amenoreje, pri čemu je neophodno isključiti bilo koji drugi simptomatski uzrok amenoreje. Pojava menopauze je načešća oko 50 godine, dok je prosečno starosno doba kod prirodne menopauze u odnosu na hiruški izazvanu 51,4 godine. Žena u menopauzu ulazi naglo, bez prethodnih prodroma. Vazomotorne smetnje, promene raspoloženja i psihičke tegobe predstavljaju najznačajnije karakteristike menopauze. Vazomotorne smetnje podrazumevaju sledeće simptome: napade vrućine (“valunzi”), noćno znojenje, utrnulost, palpitacije, bolove u zglobovima i mišićima, vrtoglavicu, glavobolju. Promene u raspoloženju i psihičke tegobe manifestuju se u vidu nesаницe, zamora, afektivne nestabilnosti i depresivnog raspoloženja.

Terapija tegoba izazvanih menopauzom deli se na hormonsku i nehormonsku. Pri razmišljanjima o započinjanju 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 pacijentkinje. Obe grupe tegoba u određenoj meri uzrokovane su hormonalnim promenama perimenopauze, ali udeo tih promena je različit. Ukoliko psihopatološka ispoljavanja postoje od ranije onda su terapijske strategije izbora sledeće: 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 postoje mnogi teorijski, biohemijski i molekularni argumenti. Primena psihofarmakoterapije je pre “simptomatska” nego kauzalna terapija, ali je u praksi efikasnija i sigurnija. Prema Konsenzusu eksperata AMF 2002 («*American Menopause Foundation*», 2002) HRT je indikovana kao terapija kod žena sa blagom i umerenom depresijom. Od hormona koriste se estrogene koji imaju oblik pilula sa 0,3mg estrogene i flastera (transdermalni estrogen, 50 tj. 100 nanograma). Treba naglasiti da transdermalni preparati imaju prednost u odnosu na tablete.

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 davati samo u slučajevima kada alternativna medikacija ne postoji.

Primena SSRI antidepressiva u menopauzi ima sledeće karakteristike: malo neželjenih dejstava, malo kontraindikacija i relativno nizak rizik od nepovoljnih interakcija. Pri pojavi mučnine, napetosti, nesanice ili seksualnih disfunkcija tokom terapije jednim SSRI, savetuje se promena leka unutar iste grupe, jer uprkos sličnosti mehanizma dejstva, lekovi iz grupe SSRI pokazuju bitne razlike u individualnoj podnošljivosti. Anksiolitici se preporučuju u početku tretmana. Oni daju brze efekte umanjujući psihomotornu, kao i vegetativnu napetost. Duže lečenje se izbegava, posebno ako se zna da se anksiolitički efekat posle izvesnog vremena očekuje i od antidepressiva iz grupe SSRI. U tabeli 34 date su preporuke za terapiju postmenopauzalne depresije.

Tabela 34. Terapija postmenopauzalne depresije

Prva linija terapije	Standardni farmakološki ili psihološki tretmani (u odsutstvu specifičnih istraživanja u ovoj populaciji)
Druga linija terapije	Estrogene supstitucija kao monoterapija ili kao augmentacija antidepressivne terapije – stepen dokaza 2

10.3. DEPRESIVNI POREMEĆAJI KOD STARIJIH OSOBA

Učestalost poremećaja raspoloženja u starijem životnom dobu veća je nego što se misli, s obzirom da depresivni simptomi često ostaju neprepoznati. Razlozi su brojni - depresivni simptomi često koegzistiraju sa somatskim bolestima i stanjima koja proističu iz samog procesa starenja kao i zbog tendencije pacijenata da u prvi plan ističu 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).

Dijagnostikovanje i terapija depresivnog poremećaja kod starih osoba često su komplikovani uticajem različitih faktora, uključujući: komorbidna stanja, interpersonalne i porodične odnose, demenciju i kognitivne deficite, neprihvatanje lečenja, kao i nedostatak socijalne podrške.

Somatske bolesti su učestalije u populaciji starih koji boluju od depresije: 88% ovih pacijenata ima bar jednu značajnu somatsku bolest, dok 48% ima tri i više (Larco i Jaste, 1994). Udruženost depresije i telesnog obolenja može usporiti oporavak smanjenjem motivacije i komplijanse i interferirati sa rehabilitacijom a pri tome produžiti dužinu hospitalizacije. Kod somatskih pacijenata depresija je razlog produžetka lečenja i perioda oporavka kao i povećanja korišćenja medicinskih usluga (Koenig i sar, 1989).

Psihosocijalni faktori, takođe, često doprinose pojavi depresije kod starih tako da ih je potrebno razmotriti kao deo terapijskog plana (Lee i sar, 2006). Mnoge psihosocijalne promene karakterišu pozne godine, što uključuje gubitke (npr. gubitak voljene osobe ili uvećanje nesposobnosti) i tranziciju (odlazak u penziju, preseljenje da bi se bilo bliže onima koji vode računa o staroj osobi), a koji su povezani sa posledičnim razvojem depresije. Malo je istraživanja koja bi bliže odredila uticaj ovih faktora, mada su klinička iskustva pokazala da je njihov uticaj značajan u pogledu lošijeg ishoda i rezistencije na terapiju.

Pacijente sa prvom depresivnom epizodom u poznijim godinama potrebno je ispitati u pravcu neurološkog ili nekog drugog oboljenja čija simptomatologija može ličiti na depresivnu, i obrnuto, s obzirom da česti simptomi depresije, kao što su umor, iscrpljenost ili bol, mogu imitirati simptome nekog drugog somatskog oboljenja. Bol kod starijih osoba, naročito u ekstremitetima, može značajno dopineti pojavi depresije u ovoj populaciji. Potrebna je detaljna analiza lekova koje pacijent uzima, zbog sklonosti nekih medikamenata da izazivaju simptome slične depresivnim (npr. beta blokatori koji mogu izazvati umor i letargiju), i zbog potencijalnih interakcija (Ried i sar, 2006).

10.3.1. Izbor leka

Nakon kompletne procene zdravstvenog stanja, uključujući i psihički status, tretman depresivnog gerijatrijskog pacijenta u osnovi je isti kao i tretman pacijenata u mlađoj populaciji. Meta-analize su pokazale superiornost SSRI, TCA, kao i kongnitivno-bihejvioralne i psihodinamske psihoterapije u odnosu na placebo, u tretmanu akutne depresivne epizode kod ispitanika starijih od 55 godina (Nelson i sar, 2008). Ipak, u poređenju sa mlađom populacijom relaps bolesti je češći, a verovatnoća da će se postići kompletan odgovor na primenjenu antidepressivnu terapiju je manja (Mandelli i sar, 2007). Kada govorimo o nefarmakološkim metodama, EKT se pokazao kao efikasan tretman za depresiju među starijim pacijentima, pri čemu osobe starije od 65 godina imaju bolji odgovor nego mlađi pacijenti (O'Konnor i sar, 2001). Treba razmotriti i kombinaciju farmako i psihoterapije dok su dokazi o efikasnosti samostalno primenjivane psihoterapije, kao što je KBT, nedovoljno uverljivi (Gum i sar, 2004).

Pri ordiniranju terapije starijim pacijentima treba imati na umu sledeće postulate: pokušati terapiju sa što manjim brojem lekova i posebno biti pažljiv zbog kompleksnosti i raznolikosti simptomatologije u ovoj populaciji. Često je korisno ordinirati lek koji istovremeno redukuje nekoliko simptoma, npr. mirtazapin kod depresivnih starijih pacijenata sa redukovanom telesnom težinom i nesanicom. Stariji pacijenti zahtevaju niže oralne doze od mlađih pacijenata za postizanje terapijskih nivoa leka u krvi, pri čemu je i njihova tolerancija i na taj nivo lekova lošija. Režim doziranja mora biti prilagođen metaboličkim izmenama sa posebnim obraćanjem pažnje na funkciju jetre i bubrega.

Kod pacijenata koji uzimaju i druge lekove treba pažljivo razmotriti potencijalne interakcije između lekova. Stariji pacijenti posebno su sklони razvoju ortostatske hipotenzije i simptomima holinergičke blokade. Zbog toga prednost treba dati lekovima iz grupe SSRI, SNRI i drugim u odnosu na TCA. Među TCA, prednost treba dati dezipraminu i nortriptilinu u odnosu na

amitriptilin, imipramin i doksepin koji pokazuju veću incidencu neželjenih efekata i veću toksičnost.

Efikasnost i bezbednost SSRI, naročito sertralina, paroksetina i fluoksetina potvrđena je u velikom broju kliničkih studija. S obzirom na činjenicu da svi SSRI imaju vrlo sličan mehanizam dejstva, izbor mora biti zasnovan na farmakokinetičkom profilu uz poseban osvrt na neželjene efekte leka. Sertralin i citalopram su se u ovoj kategoriji pokazali kao lekovi izbora kod starije populacije, pre svega zbog svog povoljnog profila neželjenih efekata i znatno nižeg rizika od interakcija sa drugim lekovima (Alexopoulos i sar, 2001). Ipak, tretman SSRI može da izazove sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretičnog hormona kod starijih pacijenata, sa učestalošću tri puta većom nego u mlađoj populaciji pacijenata (Moving i sar, 2002).

10.3.2. Izostanak odgovora na terapiju

Oko trećine starijih depresivnih pacijenata spada u grupu teraporezistentnih, što predstavlja poseban problem za kliničara. Neki od značajnih faktora koji uslovljavaju teraporezistentnost su: komorbidna anksioznost, zloupotreba supstanci, poremećaji ličnosti, neprihvatljivost terapije i psihosocijalne komponente.

Mogući pristupi u terapiji teraporezistentnih depresija starih osoba su: 1) dodavanje litijuma; 2) dodavanje bupropiona nekom od SSRI antidepressiva; 3) primena antipsihotika; 4) primena EKT-a.

Dodavanje litijuma u terapiji depresija kod starih na nivou 0,5 mEq/l pokazalo se uspešnim u poboljšanju odgovora na primenjeni antidepressiv (Flint i Rifat, 1994). Neželjeni efekti, međutim, mogu se javiti kod starijih čak i kod malih doza litijuma uključujući tremor, poliuriju i kognitivne ispade. Kompleksni monitoring bubrežnih funkcija je neophodan, uz poseban oprez kod korišćenja nesteroidnih antiinflamatornih lekova, tiazidnih diuretika, inhibitora angiotenzinesteraze, koji mogu povećati nivo litijuma u krvi.

Dodatak bupropiona SSRI najčešće je korišćena strategija u lečenju depresija kod starijih osoba (Alexopoulos i sar, 2001), a nivo pozitivnog odgovora je preko 50% (Dodd i sar, 2005). Ova kombinacija je korišćena oprezno, sigurno i efikasno kod mešane populacije, ali je pojava neželjenih efekata, uključujući delirijum i krize svesti, bila faktor koji je uslovljavao prekid terapije.

Primena antipsihotika u kombinaciji sa antidepressivom delimično je kontroverzna. Jedna otvorena studija u starijih osoba čiji simptomi nisu odgovarali na terapiju SSRI pronašla je značajnu redukciju depresivne simptomatologije kod skoro svih pacijenata, dok je 50% uspostavilo potpunu remisiju bolesti nakon upotrebe antipsihotika uz SSRI (Rutherford i sar, 2007). Antipsihotici mogu imati sedativne efekte kod pacijenata sa anksioznom depresijom i njihovu upotrebu treba ograničiti na ovu indikaciju, s obzirom da upotreba antipsihotika u gerijatrijskoj populaciji nosi povećan rizik mortaliteta. Odnos rizik-korist kod primene antipsihotika zajedno sa antidepressivima za lečenje depresije kod starih predstavlja tešku odluku čije eventualne posledice treba pravilno razmotriti.

EKT predstavlja vrlo efikasan tretman depresije kasnijeg životnog doba. EKT može prouzrokovati antero i retrogradnu amneziju ali je češće sasvim efikasan, naročito u pacijenata sa kognitivnim ispadima (Kamholz i Mellow, 1996). Pokazano je da je nivo oporavka od amnezije visok kod starijih pacijenata. U tabeli 35 date su preporuke za farmakoterapiju gerijatrijske populacije, a u tabeli 36 preporuke za primenu psihoterapije u gerijatrijskoj populaciji.

Tabela 35. Preporuke za farmakoterapiju u gerijatrijskoj populaciji

Prva linija terapije	Moklobemid - prvi nivo dokaza 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 Fenelzin, tranilcipramin – nivo dokaza 3
Terapija održavanja: Trajanje terapije održavanja u gerijatrijskoj populaciji je najmanje 2 godine – nivo preporuke 2	

Tabela 36. Preporuke za psihoterapiju u gerijatrijskoj populaciji

Prva linija	U poređenju sa ishodima primene farmakoterapije, podaci o efikasnosti psihoterapijskih protokola su retki, tako da nema preporuka za prvu liniju tretmana.
Druga linija	Kognitivno-bihejvioralna (KBT) i interpersonalna terapija (IPT) za osobe sa blagom do umerenom depresijom – nivo dokaza 2

11. LEČENJE DEPRESIVNOG POREMEĆAJA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Više od polovine osoba sa depresijom prvu stručnu pomoć zatraži od lekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, što naglašava značaj ovog sektora u ranom otkrivanju i adekvatnom lečenju depresivnog poremećaja. Prepoznavanje simptoma depresije (MKB10), uz rutinsku primenu skrining instrumenata, osnova su za postavljanje tačne dijagnoze.

Jedan od najčešće korišćenih upitnika za detekciju simptoma i merenje težine depresivne epizode je već pomenuti Upitnik o zdravlju pacijenta (The Patient Health Questionnaire - PHQ) – upitnik samoprocene, koji se sastoji od 9 pitanja koja odgovaraju DSM-IV kriterijumima za postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja. Ukupni skor od 10 ili više ukazuje sa velikom verovatnoćom da se kod navedenog pacijenta 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).

Postavljanje dijagnoze depresije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti komplikuje činjenica da veliki procenat pacijenata sa depresijom kao osnovne iznosi telesne tegobe. Najčešće su to nesanica, umor, glavobolja, promene u telesnoj težini, stomakni bolovi, itd. Ovakve smetnje su i česti simptomi telesnih poremećaja, tako da je uz detaljnu psihičku evaluaciju neophodno utvrditi i somatsko stanje pacijenta u diferencijalno-dijagnostičkom procesu.

Kada je dijagnoza depresije postavljena sa sigurnošću, prvi koraci podrazumevaju:

- edukaciju pacijenta o prirodi i toku bolesti, mogućim načinima lečenja i očekivanom ishodu, eventualnim neželjenim efektima lekova i njihovom zbrinjavanju, kao i
- uspostavljanje kvalitetnog odnosa između pacijenta i lekara, kao osnove dobre saradnje i komplijantnosti.

Depresivni pacijenti se u okvirima primarne zdravstvene zaštite najčešće leče primenom medikamenata. Pri započinjanju terapije, potrebno je personalizovati izbor antidepresiva, a u

obzir obavezno uzeti sve faktore koji su na više mesta detaljno objašnjeni u prethodnom tekstu ovog Vodiča.

Izostanak terapijskog odgovora nakon 6 nedelja primene izabranog antidepresiva u punoj dozi, »produblјivanje« i »usloņnjavanje« simptomatologije, kao i pojava suicidalnih ideja, namera i planova, znak su da pacijenta treba uputiti psihijatru.

12. KOMPLIJANSA

12.1. Zastupljenost izostanka kompijanse

Kompijanse zasluņuje posebnu paņnju, budući da je stopa prekidanja uzimanja antidepresivne terapije visoka.

Istraņivanja su pokazala da se, uprkos tome što su tokom poslednjih dvadesetak godina, uvedeni antidepresivi sa povoljnijim profilom neņeljenih dejstava i manjim rizikom od ozbiljnih neņeljenih događaja u odnosu na klasične triciklične antidepresive i klasične inhibitore MAO, i dalje značajan broj depresivnih pacijenata ne pridržava uputstava o njihovom uzimanju. U nizu ispitivanja stope nepridržavanja preporuka vezanih za uzimanje antidepresivne terapije kreću se od 40% do 70% (Pampallona i sar, 2002).

Mada sve smernice o lečenju depresije preporučuju terapiju antidepresivima od minimalno 6–12 meseci, studije pokazuju da oko 30% pacijenata prekida uzimanje antidepresiva unutar 30 dana od početka lečenja a više od 40% prekida uzimanje lekova unutar 90 dana (Olfson i sar, 2006). Glavni razlozi za prekid uzimanja terapije su odsustvo terapijskog odgovora, stigmatizacija usled odlaska kod psihijatra i prisustvo neņeljenih efekata (Hodgkin i sar, 2007). Imajući u vidu visoke stope prekidanja uzimanja lekova, vaņno je primeniti strategije za poboljšanje kompijanse za sve vreme trajanja terapije.

Izostanak kompijanse je multifaktorski fenomen i na njegovu pojavu utiču mnogi činioici vezani za stavove pacijenta o depresivnom poremećaju, neņeljeni efekti lekova, neefikasnost lekova, troškovi lečenja, donošenje odluka u vezi sa lečenjem koje može biti uplivisano samim simptomima poremećaja, kao i veliki broj socijalnih i kulturalnih faktora.

Nepridržavanje antidepresivnoj terapiji podrazumeva "preskakanje" doza lekova, uzimanje manjih doza nego što su preporučene, kao i prerano prekidanje terapije. Skoro 1/3 depresivnih pacijenata prekida lečenje tokom prvog meseca, a polovina do kraja trećeg meseca terapije (Nemeroff, 2003).

12.2. Prediktori izostanka kompijanse

Ispitivani su mnogi faktori za koje se smatralo da mogu doprineti pojavi izostanka kompijanse: demografske karakteristike pacijenata, težina psihopatologije, neņeljeni efekti terapije, izbor antidepresiva, odnos između pacijenta i terapeuta, karakteristike ličnosti pacijenta kao i edukacija bolesnika (Nemeroff, 2003). Najveći broj ispitivanja kao snaņan prediktor kompijanse identifikuje edukaciju pacijenta (Pampallona i sar, 2002). Najčešći uzroci prevremenog prekida terapije su: neņeljeni efekti (62%), lekovi im više nisu potrebni (56%), osećaju se bolje (50%), lekovi ne deluju (32%), nemaju više lekova (11%) (Delgado, 2000).

12.3. Kada posumnjati na izostanak kompijanse ?

U svakodnevnom radu sa pacijentima treba obratiti pažnju na sledeće okolnosti koje mogu ukazati na mogućnost da se pacijent ne pridržava uputstava o uzimanju lekova (Osser, 2004):

- pacijent ne dolazi redovno na kontrole
- pacijent koristi alkohol ili druge psihoaktivne supstance
- nema žalbi na neželjene efekte
- postoji mnogo žalbi na neželjene efekte, koje su znatno veće nego potencijalne koristi terapije
- pacijent nema uvid u poremećaj, poriče potrebu za lečenjem, nije iskazao želju za oporavkom
- pacijent je imao otpor još kod uvođenja terapije
- postoji sekundarna dobit od depresije.

12.4. Kako popraviti komplijansu

Odnos pacijent-lekar od ključne je važnosti za pravilno i uspešno lečenje depresivnog poremećaja. Između pacijenta i lekara treba uspostaviti terapijski savez zasnovan na uzajamnom poverenju, slaganju oko ciljeva lečenja i terapijskih procedura (Weiss i sar, 1997).

Potrebno je pacijenta edukovati o prirodi i osobinama depresivnog poremećaja, ukazati mu na očekivani oporavak, kao i na potrebu za pridržavanjem preporučene terapiji. 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.

Preporučuje se da svaki pacijent prihvati sledeće savete:

- pri uzimanju lekova tačno slediti uputstva lekara;
- napomenuti lekaru svaku neželjenu reakciju na lek, da bi lekar mogao da prilagodi ili promeni terapiju;
- pacijent koji nije zadovoljan tokom i načinom lečenja treba o tome da razgovara sa lekarom, jer postoje različiti oblici lečenja koji u datom slučaju možda mogu biti delotvorniji (promena leka, dodavanje novog leka, psihoterapija);
- obavestiti lekara ako se pojave misli o smrti i ideje o samoubistvu.

Da bi se pacijentu olakšalo pridržavanje uputstima o uzimanju lekova dovoljna su i sasvim jednostavna uputstva: dati pismeno uputstvo o načinu uzimanja lekova; organizovati uzimanje lekova uz svakodnevne aktivnosti; pojednostaviti, što je više moguće, režim uzimanja lekova (na primer davanjem, ukoliko je moguće, dnevne doze leka u jednoj porciji). Važno je voditi računa i o tome ima li pacijent već uvedenu (nekada veoma složenu) terapiju za lečenje telesnih poremećaja (ova situacija pogotovo je česta u starijih osoba, gde se nepridržavanje uzimanju lekova javlja kod skoro 3/4 pacijenata (Salzman, 1995).

Važno je i bliskim osobama objasniti na koji način da pacijentu daju podršku. "Ohrabrenja" u smislu komentara "nije ti ništa, lekovi ti nisu potrebni" mogu biti jednako štetna kao i preterano "savesna" podsećanja pacijenta na uzimanje lekova, koja depresivnim osobama mogu ostaviti utisak da na taj način bliska osoba sa sebe "skida" odgovornost za pacijenta, a da je okolnost da je depresivan isključivo njegov problem (Osser, 2004).

13. UMETO ZAKLJUČKA

Iako se nakon uvođenja u upotrebu prvih antidepresiva njihov broj višestruko povećao, a psihijatrima je na raspolaganju čitav spektar antidepresivnih psihofarmaka koji se međusobno značajno razlikuju, pokazano je 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.

14. LITERATURA

1. Abbass AA, Hancock JT, Henderson J, Kisely S. Short-term psychodynamic psychotherapies for common mental disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004687
2. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med*. 2000; 30:89–94.
3. Adli M, Rossius W, Bauer M. Olanzapine in the treatment of depressive disorders with psychotic symptoms. *Nervenarzt*. 1999; 70: 68-71.
4. Adli M, Rush AJ, Möller HJ, Bauer M. Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time. *Pharmacopsychiatry*. 2003; 36 Suppl 3:S222-29.
5. Alexopoulos GS, Raue P, Arean P. Problem-solving therapy versus supportive therapy in geriatric major depression with executive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003; 11:46–52.
6. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the use of ECT with adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43:1521-39.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Forth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
8. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:1–52.
9. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders, compendium 2002. Washington DC: American Psychiatric Press; 2002.
10. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders, Third Edition. *Am J Psychiatry* 2006; 163:4–54.
11. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias, Second Edition. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 5–56.
12. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. Washington DC: American Psychiatric Association; 2010.
13. Angold A, Costello EJ, Worthman CM. Puberty and depression: the roles of age, pubertal status and pubertal timing. *Psychol Med*. 1998 Jan;28(1):51-61.
14. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *J Child Psychol Psychiatry*. 1999;40:57-87.
15. Angst J. Do many patients with depression suffer from bipolar disorder? *Can J Psychiatry*. 2006 Jan; 51(1):3-5.
16. Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60 Suppl 2:57-62.
17. Angst J, Stabl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992; 106 Suppl: S109-13.
18. Andreasen NC, Black DW. *Introductory textbook of psychiatry*, 3rd edition. American Psychiatric Publishing, Inc, 2001.
19. Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of SSRIs in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *BMJ*. 1995 Jun 3; 310(6992):1433-8.
20. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2005; 58:19–36.

21. Andrews G, Poulton R, Skoog I. Lifetime risk for depression: restricted to a minority or waiting for most? *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 495-6.
22. Arehart-Treichel J. Alternative treatments may have some use in depression. *Psychiatric News*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2010.
23. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Navlor CD. Triiodthyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53:842-48.
24. Asarnow JR, Jaycox LH, Duan N, LaBorde AP, Rea MM, Tang L, et al. Effectiveness of a quality improvement intervention for adolescent depression in primary care clinics a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293:311-19.
25. 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.
26. Baghai TC, Marcuse A, Brosch M, Schule C, Eser D, Nothdurfter C, et al. The influence of concomitant antidepressant medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7:82–90.
27. Baghai TC, Grunze H, Sartorius N. Note from the editors. U: Antidepressant medications in the treatment of depressive disorders a technical review of evidence by a task force of the CINP. CINP Antidepressant Task Force, 2007.
28. Badger F, Nolan P. Use of self-chosen therapies by depressed people in primary care. *J Clin Nurs*. 2007; 16(7): 1343-52.
29. Barbe RP, Bridge JA, Birmaher B, Kolko DJ, Brent DA. Lifetime history of sexual abuse, clinical presentation, and outcome in a clinical trial for adolescent depression. *J Clin Psychiatry*. 2004 Jan;65(1):77-83.
30. Bhatia SC, Bhatia SK. Depression in women: diagnostic and treatment considerations. *Am Fam Physician*. 1999; 60:225–40.
31. Barbato A, D’Avanzo B. Marital therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD004188.
32. 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.
33. Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 129-44.
34. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghöfer A, Ströhle A, Müller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157:1429-35.
35. Baumann P, Nil R, Souche A, Montaldi S, Baettig D, Lambert S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16:307-14.
36. Benedict MI, Paine LL, Paine LA, Brandt D, Stallings R. The association of childhood sexual abuse with depressive symptoms during pregnancy, and selected pregnancy outcomes. *Child Abuse Negl* 1999; 23: 659–70.
37. Birmaher B, Brent D. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 46:1503-25.
38. Bland RC, Newman SC, Orn H. Age and remission of psychiatric disorders. *Can J Psychiatry*. 1997 Sep; 42:722–9.

39. Blatt S, Zuroff D, Bondi C, Sanislow C: Short- and long-term effects of medication and psychotherapy in the brief treatment of depression: further analyses of data from the NIMH TDCRP. *Psychother Res.* 2000; 10:215–34.
40. Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. *Br J Psychiatry.* 1999; 174: 297-303.
41. Bockting CL, Schene AH, Spinhoven P, Koeter MW, Wouters LF, Huyser J, et al. Preventing relapse/recurrence in recurrent depression with cognitive therapy: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2005; 73:647–57.
42. Bolton P, Bass J, Neugebauer R, Verdelli H, Clougherty KF, Wickramaratne P, Speelman L, Ndogoni L, Weissman M. Group interpersonal psychotherapy for depression in rural Uganda: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289:3117–124.
43. Bostwick, J. M., Pankratz, V. S. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry,* 2000; 157, 1925–32.
44. Brent DA. Antidepressants and pediatric depression – the risk of doing nothing. *N Engl J Med.* 2004; 351:1598-601.
45. 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.
46. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2007 Apr 18;297(15):1683-96.
47. Brooke NS, Wiersgalla M, and Salzman C. Atypical uses of atypical antipsychotics. *Harv Rev Psychiatry.* 2005; 13, 317–39.
48. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med.* 1996; 335:1010–15.
49. Chen Y, Patel NC, Guo JJ, Zhan S. Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007; 22:159–66.
50. Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, Malvini L, Signoretti A, McGuire H. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69:1732-42.
51. 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.
52. Coelho HF, Canter PH, Ernst E. Mindfulness-based cognitive therapy: Evaluating current evidence and informing future research. *J Consult Clin Psychol.* 2007; 75(6):1000-5.
53. Coffman SJ, Martell CR, Dimidjian S, Gallop R, Hollon SD. Extreme nonresponse in cognitive therapy: can behavioral activation succeed where cognitive therapy fails? *J Consult Clin Psychol.* 2007; 75:531–41.
54. Cohen LS, Rosenbaum JF. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med.* 1997; 336:872.
55. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 2): 18–28.

56. Cohen LS. Pharmacological treatment of depression in women: PMS, pregnancy and the postpartum period. *Depress Anxiety*. 1998; 1:18-26.
57. Cox JL, Murray D, Chapman G. A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. *Br J Psychiatry*. 1993; 163:27-31.
58. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987; 150:782-6.
59. Croft H, Houser TL, Jamerson BD, Leadbetter R, Bolden-Watson C, Donahue R, et al. Effect on body weight of bupropion sustained-release in patients with major depression treated for 52 weeks. *Clin Ther*. 2002; 24:662-72.
60. 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.
61. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Behavioral activation treatments of depression: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2007; 27(3):318-26.
62. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Problem solving therapies for depression: A meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2007; 22(1):9-15.
63. 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.
64. Danish University Antidepressant Group (DUAG). Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant response in a controlled multicenter study. *J Affect Disord*. 1993; 28:105-16.
65. Dassa D, Kaladjian A, Azorin JM, Giudicelli S. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. *Br J Psychiatry*. 1993; 163:822-4.
66. Davis R, Wilde MI. Mirtazapine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression. *CNS Drugs*. 1996; 5:389-402.
67. De Jonghe F, Hendricksen M, Van Aalst G, Kool S, Peen V, Van R, et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry*. 2004; 185:37-45.
68. 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.
69. De Montigny C. Lithium addition in refractory depression. In: Nolen WA, Zohar J, Roose SP, Amsterdam JD, editors. *Refractory depression: Current strategies and future directions*. New York: John Wiley & Sons; 1994. p.47-57.
70. DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam JD, Shelton RC, Young PR, Salomon RM, et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:409-6.
71. Delgado PL. Approaches to the enhancement of patient adherence to antidepressant medication treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61:6-9.
72. Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, McNamara RK, Demitrack M, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004; 14:457-70.
73. Dilsaver SC, Qamar AB, Del Medico VJ. The efficacy of bupropion in winter depression: results of an open trial. *J Clin Psychiatry*. 1992; 53:252-5.

74. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *The Annals*. 2008; 42 (12):1822-31.
75. Donoghue J, Hylan T. Antidepressant use in clinical practice: efficacy vs effectiveness. *Br J Psychiatry*. 2001; 179 (Suppl 42):9-17.
76. Doughty MJ, Lyle WM. Medications used to prevent migraine headaches and their potential ocular adverse effects. *Optom Vis Sci*. 1995; 72:879-91.
77. Dowrick C, Dunn G, Ayuso-Mateos JL, Dalgard OS, Page H, Lehtinen V. Problem solving treatment and group psychoeducation for depression: multicentre randomised controlled trial. Outcomes of Depression International Network (ODIN) Group. *BMJ*. 2000; 321:1450–54.
78. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007; 132:237–51.
79. Dunn RL, Donoghue JM, Ozminkowski RJ, Stephenson D, Hylan TR. Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the UK: comparison with treatment guidelines. *J Psychopharmacol*. 1999; 13(2):136-43.
80. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, Wagner KD, Findling RL, McCracken JT, et al. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43:1397-405.
81. Emslie GJ, Kratochvil C, Vitiello B, Silva S, Mayes T, McNulty S, et al. Treatment for adolescents with depression study (TADS): safety results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 45:1440-455.
82. 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.
83. Eranti S, Mogg A, Pluck G, Landau S, Purvis R, Brown RG. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:73–81.
84. Ereshefsky L, Jhee S, Grothe D. Antidepressant drug–drug interaction profile update. *Drugs R D*. 2005; 6, 323–36.
85. Evans S, Burghardt P. Exercise, Nutrition, and Treatment Resistant Depression. In: Greden JF, Riba MB, Innis MG, editors. *Treatment Resistant Depression*, University of Michigan; 2011.
86. Fava M, Rush JA, Thase ME; Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, et al. 15 Years of Clinical Experience With Bupropion HCl: From Bupropion to Bupropion SR to Bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7:106–13.
87. Fawcet J, Kravitz HM, Zajecka JM, Schaff MR. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1991; 11:1127-32.
88. Ferreri M, Lavergne F, Berlin, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2001; 103:66-72.

89. Fink M, Rush AJ, Knapp R, Rasmussen K, Mueller M, Rummans TA. DSM melancholic features are unreliable predictors of ECT response: a CORE publication. *J ECT*. 2007; 23:139–46.
90. Flint AJ, Rifat SL. A prospective study of lithium augmentation in antidepressant-resistant geriatric depression. *J. Clin Psychopharmacol* 1994;14:353-6.
91. Frazer A: Antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58:9-25.
92. Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss AM, Gaynes BN, Krebs EE, et al. Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007 Jan. Report No. 07-EHC007-EF.
93. Garvey MJ, Tollefson GD. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44:269-72.
94. Georgotas A, Cooper T, Kim M, Hapworth W. The treatment of affective disorders in elderly. *Psychopharm Bull*. 1983; 19:226-37.
95. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother*. 1998; 32:692-8.
96. Ghaziuddin N, Barbosa V, King C. Treatment resistant depression in adolescents. In: Greden JF, Riba BM, McInnis GM, editors. *Treatment Resistant Depression – A Roadmap for Effective Care*. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2011.pp51-76.
97. Glick RL, Ghaemi SN. The emergency treatment of depression complicated by psychosis or agitation. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(Suppl 14):43-8.
98. Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affect Disord*. 1998; 49:59–72
99. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61-73
100. Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the new born. *J Clin Psychopharmacol*. 1995; 15:417–20.
101. Goodyer IM, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al. A randomized controlled trial of SSRI and routine specialist care with and without cognitive behavior in adolescents with major depression. *BMJ*. 2007; 335:142-6.
102. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:1265-70.
103. Golden RN, Dawkins K, Nicholas L. Trazodone, nefazodone, bupropion and mirtazapine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1998. p. 251-86.
104. Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Roux AV, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA*. 2008; 299:2751– 9.
105. Gorman, JM, Hatterer, JA. *The role of thyroid hormone in refractory depression*. Oxford: John Wiley & Sons; 1994.
106. Gregor KJ, Overhage JM, Coons SJ, McDonald RC. Selective serotonin reuptake inhibitor dose titration in the naturalistic setting. *Clin Ther*. 1994; 16:306-15.
107. Greden JF, Riba BM, McInnis GM, editors. *Treatment Resistant Depression – A Roadmap for Effective Care*. Washington, DC, London, England: American Psychiatric Publishing Inc; 2011.

108. Gunderson JG, Morey LC, Stout RL, Skodol AE, Shea MT, McGlashan TH, et al. Major depressive disorder and borderline personality disorder revisited: longitudinal interactions. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:1049–56.
109. Gum A, Arean PA. Current status of psychotherapy for mental disorders in the elderly. *Curr Psychiatry Rep*. 2004; 6:32–8.
110. Hackett ML, Anderson CS, House A, Halteh C. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD003689.
111. Hagelskamp C, Scammell A, Au S, Leavey G. Acupuncture as treatment for depression in primary care: Current position and future hopes. *Primary Care Mental Health*. 2003; 2 (1), 5-75.
112. Hahlweg K, Markman HJ. Effectiveness of behavioral marital therapy: empirical status of behavioral techniques in preventing and alleviating marital distress. *J Consult Clin Psychol*. 1998; 56:440–7.
113. Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychiatry*, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2008.
114. Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26:203–7.
115. Hammen C, Brennan PA, Shih JH. Intergenerational transmission of depression: test of an interpersonal stress model in a community sample. *J Consult Clin Psychol*. 2004 Jun;72(3):511-22.
116. Harkness KL, Frank E, Anderson B, Houck PR, Luther J, Kupfer DJ. Does interpersonal psychotherapy protect women from depression in the face of stressful life events? *J Consult Clin Psychol*. 2002; 70(4):908-15.
117. Hegerl U, Plattner A, Möller HJ. Should combined pharmaco- and psychotherapy be offered to depressed patients? A qualitative review of randomized clinical trials from the 1990s. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004; 254(2):99-107.
118. Heiligenstein JH, Tollefson GD, Faries DE. Response patterns of depressed outpatients with and without melancholia: a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine versus placebo. *J Affect Disord*. 1994 Mar; 30(3):163-73.
119. 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.
120. Heiligenstein JH, Tollefson GD, Faries DE. Response patterns of depressed outpatients with and without melancholia: a double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine versus placebo. *J Affect Disord*. 1994; 30:163-73.
121. Henriksson S, Asplund R, Boethius G, Hällström T, Isacson G. Infrequent use of antidepressants in depressed individuals (an interview and prescription database study in a defined Swedish population 2001-2002). *Eur Psychiatry*. 2006; 21:355-60.
122. Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry*. 2007; 191:441–8.
123. Hirschfeld RM. Personality disorders and depression: comorbidity. *Depress Anxiety*. 1999; 10(4):142-6.
124. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1095–106.

125. Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M, Rush AJ. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment? *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:455–68.
126. Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Posner K, Birmaher B, Ryan N, et al. The Texas childhood medication algorithm projects: update from Texas consensus conference panel on medication treatment for the treatment of childhood major depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:687-686
127. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, et al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:485–91.
128. Ilić TV. Adaptivni plasticitet moždane kore. Metode neinvazivne modulacije. Beograd: Print land; 2010.
129. 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.
130. 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.
131. Jacobson NS, Dobson K, Fruzzetti AE, Schmalting KB, Salusky S. Marital therapy as a treatment for depression. *J Consult Clin Psychol*. 1991; 59:547– 57.
132. 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.
133. Joffe RT. Triiodothyronine potentiation of fluoxetine in depressed patients. *Can J Psychiatry*. 1992; 37:48-50.
134. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. A prospective 12- year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55:694–700.
135. Judd LL, Akiskal HSA, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*. 1998; 50:97-108.
136. Kamholz BA, Mellow AM. Management of treatment resistance in the depressed geriatric patient. *Psychiatr Clin North Am*. 1996; 19:269-86.
137. Katz IR, Simpson GM, Curlik SM, Parmelee PA, Muhly C. Pharmacologic treatment of major depression for elderly patients in residential care settings. *J Clin Psychiatry*. 1990; 51:41-7.
138. Katz MM, Koslow SH, Frazer A. Onset of antidepressant activity: reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depress Anxiety*. 1997; 4:257-67.
139. Kaufman J, Marint A, King RA, Charney D. Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder? *Biol Psychiatry*. 2001; 49:980-1001.
140. Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA, et al. Double-blind comparison of bupropion sustained-release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58:532–7.

141. Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(suppl. 4):33–8.
142. Keleher I, Jenner AJ, Cannon M. Psychotic symptoms in the general population – an evolutionary perspective. *Br J Psychiatry*. 2010; 197(3):167-9.
143. Kellner CH, Bourgon LN. Combining ECT and antidepressants: time to reassess. *J ECT*. 1998; 14:65– 7.
144. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T, et al. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:977–82.
145. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:1337–44.
146. Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry*. 1987; 150:662-73.
147. Kennedy SH., Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry*. 2001; 46:38–58
148. Kennedy N, Abbott R, Paykel ES. Longitudinal syndromal and sub-syndromal symptoms after severe depression: 10-year follow-up study. *Br J Psychiatry*. 2004; 184:330–6.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62:617–27.
153. Koenig HG, Shelp F, Goli V, Cohen HJ, Blazer DG. Survival and health care utilization in elderly medical inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc*. 1989; 37:599-606.
154. Kovacs M. Presentation and course of major depressive disorder during childhood and later years of the life span. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996; 35:705–15.
155. 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.
156. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick- Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA*. 1998; 279:609–10.
157. Kupfer DJ, Ehlers CL, Frank E, Grochocinski VJ, McEachran AB. EEG sleep profiles and recurrent depression. *Biol Psychiatry*. 1991 Oct 1; 30(7):641-55.

158. Lachkar Y, Bouassida W. Drug-induced acute angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007; 18:129–33.
159. Lacro JP, Jeste DV. Physical comorbidity and polypharmacy in older psychiatric patients. *Biol Psychiatry.* 1994; 36:146-52.
160. Lam RW, Levitt AJ. Canadian consensus guidelines for the treatment of seasonal affective disorder. Vancouver (BC): Clinical & Academic Publishing; 1999.
161. 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.
162. 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.
163. Lane HY, Chang WH. Risperidone monotherapy for psychotic depression unresponsive to other treatments (letter). *J Clin Psychiatry.* 1998; 59:624.
164. Lee AS, Murray RM. The long- term outcome of Maudsley depressives. *Br J Psychiatry.* 1988; 153:741–51.
165. Lee MS, Ham BJ, Kee BS, Kim JB, Yeon BK, Oh KS, et al. Comparison of efficacy and safety of milnacipran and fluoxetine in Korean patients with major depression. *Curr Med Res Opin.* 2005; 21(9):1369-75.
166. Lee MJ, Proctor E, Morrow-Howell N. Depression outcomes and quality of postdischarge care of elders hospitalized for major depression. *Psychiatr Serv.* 2006; 57:1446–51.
167. Lecic-Tosevski D, Miljevic C. Should the same antidepressant be administered if a depressive episode recurs? *Medicographia* 2011; 107, 33, 2: 175.
168. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57:449-54.
169. Lesperance F, Frasur-Smith N, Koszycki D, Laliberte MA, van Zyl LT, Baker B, et al. Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA.* 2007; 297:367–79.
170. 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.
171. Lewinsohn PM, Klein DN, Durbin EC, Seeley JR, Rohde P. Family study of subthreshold depressive symptoms: risk factor for MDD? *J Affect Disord.* 2003;77(2):149-57.
172. Lisulov R, Nedić A. Problemi dijagnostike i lečenja depresivnih poremećaja u ustanovama primarne zdravstvene zaštite u AP Vojvodini. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2006.
173. Lisulov R, Starčević V, Marjanović A. Distimija: izazov za savremenu psihijatriju. Beograd: Galenika;1999.
174. Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry.* 1997; 8:26–32.
175. 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.

176. 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.
177. Magnusson A, Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder. *CNS Spectrums*. 2005; 10:625–34.
178. MacDonald TM, McMahon AD, Reid IC, Fenton GW, McDevitt DG. Antidepressant drug use in primary care: a record linkage study in Tayside, Scotland. *BMJ*. 1996 Oct 5; 313(7061):860-1.
179. Mackin RS, Areal PA. Evidence-based psychotherapeutic interventions for geriatric depression. *Psychiatr Clin North Am*. 2005; 28(4):805-20.
180. 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.
181. Mandelli L, Serretti A, Zanardi R, Rossini D, De Ronchi D, Tarricone I. Antidepressant response in the elderly. *Psychiatry Res*. 2007; 152:37–44.
182. Maning JS. Difficult-to-treat depressions: a primary care perspective. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64:24-31.
183. Marangell LB. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62:12-7.
184. March JS, Vitiello B. Clinical messages from the Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). *Am J Psychiatry* 2009; 166:1118-23.
185. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. Age effects on antidepressant-induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(8):773-80.
186. Masi G, Favilla L, Mucci M, Poli P, Romano R. Depressive symptoms in children and adolescents with dysthymic disorder. *Psychopathology*. 2001;34(1):29-35.
187. McCall WV, Prudic J, Olfson M, Sackeim H: Health-related quality of life following ECT in a large community sample. *J Affect Disord* 2006; 90:269–74
188. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety*. 2007; 24, 487–94.
189. McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, Petkova E, Quitkin FM, Klein DF. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157:344-55.
190. McElroy SL, Kotwal R, Malhotra S, Nelson EB, Keck PE, Nemeroff CB. Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65:634–51.
191. McPherson S, Cairns P, Carlyle J, Shapiro DA, Richardson P, Taylor D. The effectiveness of psychological treatments for treatment resistant depression: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2005; 111(5):331-40.
192. Mead GE, Morley W, Campbell IP, Greig CA, McMurdo M, Lawlor DA. Exercise for depression (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, London: Wiley; 2008.
193. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anxiety*. 1999; 9:54-60.

194. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry*. 1994; 45:444–50.
195. Milovanović S, Djurić D, Damjanović A. Depresija-faktori rizika za nastanak kod žena. In: Ilić K, Tasić Lj, editors. *Zdravlje žena u Srbiji*. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu;2009.
196. Misri S, Kostaras D, Kostaras X. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and lactation: current knowledge. *Can J Psychiatry*. 2000; 45:285–7.
197. Mittmann N, Herrmann N, Einarson TR, Busto UE, Lanctot KL, Liu BA, et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 1997; 46: 191–217.
198. Mitchell PB. Drug interactions of clinical significance with selective serotonin reuptake inhibitors. *Drug Safe*. 1997; 17(6):390-406.
199. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Zajecka J, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:1170-76.
200. 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.
201. Moller HJ. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Dec; 256(8):476-96.
202. 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. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007; 22:323–9.
203. Montes JM, Ferrando L, Saiz-Ruzi J. Remission in major depression with two antidepressant mechanisms: results from a naturalistic study. *J Affect Disord*. 2004; 79:229-34.
204. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007; 370:851–8.
205. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker V, Hodiament PP, Goldschmidt HM. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53:363–9.
206. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry*. 1999; 156:1000–6.
207. Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB, Mors O, Mortensen PB. New parents and mental disorders: a population-based register study. *JAMA*. 2006; 296(21):2582-9.
208. 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.
209. 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.
210. Nemeroff CB. Improving antidepressant adherence. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 25–30.

211. Nesse RM. Evolution at 150: time for truly biological psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2009; 195: 471-72.
212. Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: metaanalysis of published studies. *Br J Psychiatry*. 2006; 188:13–20
213. 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.
214. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62:5-9.
215. Nierenberg AA, Doherty D, Rosenbaum JF. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: 60-3.
216. Nobler MS, Roose SP. Differential response to antidepressants in melancholic and severe depression. *Psychiatric Annals*. 1998; 28:84-88.
217. Nuttall GA, Bowersox MR, Douglass SB, McDonald J, Rasmussen LJ, Decker PA, et al. Morbidity and mortality in the use of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2004; 20:237–41.
218. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G, et al. The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001; 9:382–90.
219. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007; 62:1208–16.
220. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan G.J. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:101–8.
221. Olie' JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT2C antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10: 661-73.
222. Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression. *Br J Psychiatry*. 2002; 180:104–9.
223. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry*. 2007; 62 (11): 1217–27.
224. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. Efficacy of Bupropion and the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in the Treatment of Major Depressive Disorder With High Levels of Anxiety (Anxious Depression): A Pooled Analysis of 10 Studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69 (8): 1287-92.
225. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Pedic F. Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *J Affect Disord*. 1992; 24:17-24.
226. Pasternak MA, Zimmerman M. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62:135-42.
227. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihm S, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269:2246–48.

228. Paunovic RV i sar. Terapijske smernice za lečenje depresije. Beograd, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2004.
229. Paykel ES. Continuation and maintenance therapy in depression. *Br Med Bull.* 2001; 57: 145–59.
230. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15: 411-23.
231. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2006; 188:346-53.
232. Popoli M. Agomelatine: Innovative Pharmacological Approach in Depression. *CNS Drugs.* 2009; 23: 27-34.
233. Preskorn S, Werder S. Detrimental Antidepressant Drug–Drug Interactions: Are They Clinically Relevant? *Neuropsychopharmacol.* 2006; 31:1605–12.
234. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry.* 1996; 153:985–92.
235. Ramachandani PI, Stein A. The impact of parental psychiatric disorder on children. *BMJ.* 2003; 327:242–43.
236. 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.
237. Reesal RT, Lam Rwan; CANMAT depression work group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. II. Principles of management. *Can J Psychiatry.* 2001; 46 (1 1): 21-9.
238. Repetto MJ, Petitto JM. Psychopharmacology in HIV-infected patients. *Psychosom Med.* 2008; 70:585–92.
239. Ried LD, Tueth MJ, Taylor MD, Sauer BC, Lopez LM, Pepine CJ. Depressive symptoms in coronary artery disease patients after hypertension treatment. *Ann Pharmacother.* 2006; 40:597–604.
240. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry.* 1994; 151:1735-9.
241. Rouillon F, Gorwood P. The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry.* 1998; (1 5):32-39.
242. Rothschild AJ; Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:338-42.
243. Rothschild AJ, Duval SE. How long should patients with psychotic depression stay on the antipsychotic medication? *J Clinical Psychiatry.* 2003; 64:390-96.
244. Rothschild AJ, Williamson DJ, Tohen MF, Schatzberg A, Andersen SW, Van Campen LE, et al. Olanzapine-Fluoxetine combination for Major Depression with Psychotic Features. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2004; 24:365-73.
245. Ruhrmann S, Kasper S, Hawellek B, Martinez B, Höflich G, Nickelsen T, et al. Effects of fluoxetine versus bright light in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychol Med.* 1998; 28:923–33.

246. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med.* 2006; 354:1231–42.
247. Rush AJ, Thase ME. Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry.* 1997; 58(13):14-22.
248. Rutherford B, Sneed J, Miyazaki M, Eisenstadt R, Devanand D, Sackeim H, et al. An open trial of aripiprazole augmentation for SSRI non-remitters with late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:91.
249. Rovner BW, Casten RJ, Hegel MT, Leiby BE, Tasman WS. Preventing depression in age-related macular degeneration. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64:886–92.
250. Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, et al. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2006; 9:667–76.
251. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry.* 2005; 58:347–54.
252. Saatcioglu O, Tomruk NB. The use of electroconvulsive therapy in pregnancy: a review. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2011; 48(1):6-11.
253. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 (16):10-17.
254. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32:244–54.
255. Salzman C. Medication compliance in the elderly. *J Clin Psychiatry.* 1995; 56: 18-23.
256. 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.
257. Sandman CA, Wadhwa PD, Dunkel-Schetter C, Chicz De Met A, Belman J, Porto M, et al. Psychobiological influences of stress and HPA regulation on the human fetus and infant birth outcomes. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 739: 198–210.
258. Sartorius N. The economic and social burden of depression. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62 (15): 8–11.
259. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H. WFSBP Guidelines on brain stimulation treatments in psychiatry. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11:2-18.
260. Schneier FR, Blanco C, Campeas R, Lewis-Fernandez R, Lin SH, Marshall R, et al. Citalopram treatment of social anxiety disorder with comorbid major depression. *Depress Anxiety.* 2003; 17:191–6.
261. Schramm E, van Calker D, Dykieriek P, Lieb K, Kech S, Zobel I, et al. An intensive treatment program of interpersonal psychotherapy plus pharmacotherapy for depressed inpatients: acute and long-term results. *Am J Psychiatry.* 2007; 164:768–77.
262. Schwartzberg AF. New approaches to managing psychotic depression. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 (11):19-23.
263. 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.

264. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Non-pharmaceutical management of depression in adults. A national clinical guideline January 2010
265. Settle EC, Stahl SM, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. Safety of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther.* 1999; 21: 454–63.
266. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M. *Psychiatric Morbidity Among Adults Living in Private Households, 2000.* London: The Stationery Office; 2001.
267. Sluzbeni glasnik RS, br 107/05.
268. Smith GN, MacEwan GW, Ancill RJ, Honer WG, Ehmann TS. Diagnostic confusion in treatment-refractory patients. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:197-200.
269. Sogaard J, Lane R, Latimer P, Behnke K, Christiansen PE, Nielsen B. A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *J Psychopharmacol.* 1999; 13: 406-14.
270. Sopov J, Lahdelma L. Should thyroid augmentation precede lithium augmentation—a pilot study. *J Affect Disord.* 1998; 49:235–9.
271. Spinelli MG. Interpersonal psychotherapy for depressed ante partum women: a pilot study. *Am J Psychiatry.* 1997; 154:1028–30.
272. Stahl SM. *Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder.* Cambridge university press, 2000.
273. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology.* Cambridge: Cambridge University Pres; 2008.
274. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1991; 148:705-13.
275. Stimpson N, Agrawal N, Lewis G. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2002; 181: 284-94.
276. Stowe Z, Casarella L, Landrey J, Nemeroff C. Sertraline in the treatment of women with postpartum major depression. *Depression.* 1995; 3:49.
277. Svetska zdravstvena organizacija, Ženeva. ICD-10 klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Klinički opisi i dijagnostička uputstva. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd; 1992.
278. 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.
279. Sussman N. Anxyolytic antidepressant augmentation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (5):42-8.
280. Svetska zdravstvena organizacija. *WHO Global Atlas of Traditional, Complementary and Alternative Medicine TOM 1.* Centre for Health Development. Kobe, 2005.
281. Taddio A, Ito S, Koren G. Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *J Clin Pharmacol,* 1996; 36:42–47.
282. Tew JD Jr, Mulsant BH, Haskett RF, Joan P, Begley AE, Sackeim HA. Relapse during continuation pharmacotherapy after acute response to ECT: a comparison of usual care versus protocolized treatment. *Ann Clin Psychiatry.* 2007; 19:1–4
283. Thakur M, Grossman I, McCrory DC, Orlando LA, Steffens DC, Cline KE et al. Review of evidence for genetic testing for CYP450 polymorphisms in management of patients with nonpsychotic depression with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med.* 2007; 9: 826–35.

284. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM, Wisniewski SR, Trivedi MH, Luther JF et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second step treatments: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2007; 164:739–52.
285. Thase ME, Friedman ES, Howland RH. Management of treatment-resistant depression: psychotherapeutic perspectives. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 (18):18-24.
286. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data on 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59:502-8.
287. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF III, Pilskonis PA, Hurley K et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54:1009–15.
288. Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lanctot KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2007; 52:248–55.
289. Thompson JW Jr, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry*. 1990; 51:430-33.
290. Thorell LH, Kjellman B, Arned Met al. Light treatment of seasonal affective disorder in combination with citalopram or placebo with 1- year follow- up. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999; 14 (Suppl. 2):7S–11S.
291. Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP, Kennedy SH. CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. VI. Special populations. *Can J Psychiatry*. 2001; 46 (1): 63-76.
292. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al; STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006; 354:1243-52.
293. Zajecka JM. Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(12):20-5.
294. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E. Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry*. 1996; 153 (12):1631-3.
295. Zarate CA Jr, Kando JC, Tohen M, Weiss MK, Cole JO. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same with sertraline? *J Clin Psychiatry*. 1996; 57(2):67-71.
296. Wagner KD. Pharmacotherapy for major depression in children and adolescents. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*. 2005; 29:819-26.
297. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorder. *CNS Drugs*. 2001; 15 (3): 231-59.
298. Walker PW, Cole JO, Gardner EA, Hughes AR, Johnston JA, Batey SR, et al. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry*. 1993; 54 (12):459-65.
299. Warrington SJ, Padgham C, Lader M. The cardiovascular effects of antidepressants. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1989; 16:1-40
300. Waugh J, Goa KL. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs*. 2003; 17:343-62.
301. Waraich P, Goldner EM, Somers J M, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2004; 49 (2): 124–38.

302. Weiss J, Dormann SM, Martin-Facklam M, Kerpen CJ, Ketabi-Kiyanvash N, Haefeli WE. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 305:197–204.
303. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA.* 1996; 276:293–99.
304. Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, Squire LR. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann N Y Acad Sci.* 1986; 462:315–25.
305. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE et al.. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2005; 20:1161– 69.
306. Weissman MM. Cognitive therapy and interpersonal psychotherapy: 30 years later. *Am J Psychiatry.* 2007; 164:693–69.
307. Weiss M, Gaston L, Propst A, Wisebord S, Zicherman V. The role of alliance in the pharmacological treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1997; 58(5):196-204.
308. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15: 357-76.
309. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Ocepek-Welikson K, Taylor BP, Nunes E, et al. Chronological milestones to guide drug changes: when should clinician change antidepressants? *Arch Gen Psychiatry.* 1996; 53(9):785-92.
310. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and metaanalysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007; 22:613–26.