
Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

TERAPIJSKE SMERNICE ZA LEČENJE DEPRESIJE

Nacionalni vodič

Novembar, 2004.



Projekat izrade Vodiča za kliničku praksu
Finansira Evropska unija i rukovodi
Evropska agencija za rekonstrukciju

TERAPIJSKE SMERNICE ZA LEČENJE DEPRESIJE

Nacionalni vodič

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije

Izdavač: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

CIBID – Centar za izdavačku, bibliotečku i informacionu delatnost

Za izdavača: Dragan Pantelić, Direktor CIBID-a

Tehnička priprema: Aleksandar Mandić

Štampa: Valjevo print

Tiraž: 1000, I izdanje

© Copyright Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

ISBN 86-7117-118-3

CIP – Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616.89-008.454 (083.1)

TERAPIJSKE smernice za lečenje depresije/ (priredila) Radna grupa za izradu vodiča, rukovodilac Vladimir R. Paunović).

– 1. izd. – Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID, 2004 (Valjevo: Valjevo print). – X, 50 str.; tabele; 29 cm. – (Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj praksi / Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi)

Tiraž 3.500. – Bibliografija: str. 41-50.

ISBN 86-7117-118-3

1. Srbija. Ministarstvo zdravlja.

Republička stručna komisija za izradu i implementaciju

a) Depresija– Lečenje– Uputstva

COBISS. SR-ID 118966284

UVODNA REČ

"Medicina koja se zasniva na dokazima je ona koja koristi najbolje dokaze koji su nam na raspolaganju, u zdravstvenoj zaštiti celokupnog stanovništva ili pojedinih njegovih grupa."

Ministarstvo zdravlja Republike Srbije je, u želji da stvori jedan moderan sistem zdravstvene zaštite u kome bi pacijenti bili lečeni na jednak i za sada najbolji dokazani način, pokrenuo pisanje vodiča sa ciljem da standardizuje dijagnostičko–terapijske procedure.

Tim povodom je imenovana Republička stručna komisija za razvoj i implementaciju vodiča kliničke prakse. U njenom sastavu su profesori Medicinskog i Farmaceutskog fakulteta, predstavnici zdravstvenih ustanova (Domova zdravlja, bolnica i Kliničkih centara), medicinskih udruženja i drugih institucija sistema zdravstvene zaštite u Srbiji.

Da bi definisala način svog rada ova komisija je izradila dokument – Poslovnik o radu RSK za vodiče.

Teme su birane u skladu sa rezultatima studije "Opterećenje bolestima u Srbiji" i iz oblasti u kojima postoje velike varijacije u lečenju, sve u cilju smanjenja stope morbiditeta i mortaliteta.

Rukovodioci radnih grupa za izradu vodiča su eksperti za određenu oblast, poznati široj stručnoj javnosti i predloženi od strane RSK. Oni su bili u obavezi da formiraju multidisciplinarni tim.

Svaki vodič je u svojoj radnoj verziji bio testiran u DZ Voždovac i DZ Zemun, a zatim u završnoj formi prezentovan ispred odgovarajuće sekcije SLD ili Udruženja, koji su zatim dali svoje stručno mišljenje u pismenoj formi. Tek nakon ovoga RSK je bila u mogućnosti da ozvaniči Nacionalni vodič.

Za tehničku pomoć u realizaciji ovog projekta, Evropska unija je preko Evropske agencije za rekonstrukciju, angažovala Crown Agents.

Želim da se zahvalim svima koji su učestvovali u ovom procesu, na entuzijazmu i velikom trudu, i da sve korisnike ohrabrim u primeni vodiča.

Beograd, Novembar 2004.

*Predsednik RSK za izradu i
implementaciju vodiča u kliničkoj praksi*

*Prof. dr Vera Popović
Profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu*

Radna grupa za izradu vodiča

Rukovodilac:

Prof. dr Vladimir R. Paunović,
Institut za psihijatriju Klinički centar Srbije, Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu

Sekretar:

Prof. dr Ivana Timotijević,
Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu

Članovi:

Doc. dr Olga Živanović,
Institut za psihijatriju, Klinički centar Novi Sad, Medicinski fakultet u Novom Sadu

Doc. dr Goran Mihajlović,
Psihijatrijska klinika, Klinički bolnički centar Kragujevac, Medicinski fakultet, u Kragujevcu

Ass dr sci Aleksandar Damjanović,
Institut za psihijatriju KCS, Beograd, Medicinski fakultet u Beogradu

Mr Dr Vesna Tamburić,
Klinika za psihijatriju Gornja Toponica, Klinički centar Niš

Prof. dr Slavenka Janković,
Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet u Beogradu

Mr ph Ljiljana Vučković,
Nacionalni centar za neželjena dejstva lekova, Beograd

KLASIFIKACIJA PREPORUKA

Ovaj vodič je zasnovan na dokazima sa ciljem da pomogne lekarima u donošenju odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj zaštiti.

Svaka preporuka, data u vodiču, je stepenovana rimskim brojevima (I, IIa, IIb, III) u zavisnosti od toga koji nivo dokaza je poslužio za klasifikaciju:

Nivo dokaza

A Dokazi iz meta analiza multicentričnih, dobro dizajniranih kontrolisanih studija. Randomizirane studije sa niskim lažno pozitivnim i niskim lažno negativnim greškama (visoka pouzdanost studija)

B Dokazi iz, najmanje jedne, dobro dizajnirane eksperimentalne studije. Randomizirane studije sa visoko lažno pozitivnim i/ili negativnim greškama (niska pouzdanost studije)

C Konsenzus eksperata

Stepen preporuke

I Postoje dokazi da je određena procedura ili terapija upotrebljiva ili korisna

II Stanja gde su mišljenja i dokazi suprotstavljeni

IIa Procena stavova/dokaza je u korist upotrebljivosti

IIb Primenljivost je manje dokumentovana na osnovu dokaza

III Stanja za koje postoje dokazi ili generalno slaganje da procedura nije primenljiva i u nekim slučajevima može biti štetna

Preporuka zasnovana na kliničkom iskustvu grupe koja je sačinila vodič

SADRŽAJ

1. UNIPOLARNE DEPRESIJE U MEĐUNARODNOJ KLASIFIKACIJI BOLESTI	1
1.1. UNIPOLARNE I BIPOLARNE DEPRESIJE	1
1.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI	3
1.3. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE UNIPOLARNIH DEPRESIJA	5
1.3.1. Učestalost i rasprostranjenost u svetu i u našoj zemlji	5
1.3.2. Sekularne promene i budući trend	5
1.3.3. Faktori rizika	6
1.3.1.1. Pol	6
1.3.1.2. Uzrast	6
1.3.1.3. Rasa i etnička pripadnost	6
1.3.1.4. Socioekonomski status	6
1.3.1.5. Urbano – ruralne razlike	6
1.3.1.6. Bračni status	6
2. OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA DEPRESIJA	6
2.1. DIJAGNOZA	6
2.2. OSNOVNI KLINIČKI PRINCIPI U LEČENJU DEPRESIJA	7
2.3. SUICIDALNI RIZIK	7
2.4. HOSPITALIZACIJA	7
3. ISHODI ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE	8
4. TERAPIJA AKUTNE FAZE	9
4.1. IZBOR ANTIDEPRESIVA	9
4.2. SSRI KAO LEKOVI PRVOG IZBORA	11
4.3. PODTIP DEPRESIJE	11
4.3.1. Depresija sa somatskim simptomima (melanholijom)	11
4.3.2. Psihotične depresije	12
4.3.3. Atipične depresije	14
4.3.4. Distimija i hronične depresije	15
4.4. NEŽELJENI EFEKTI ANTIDEPRESIVA I PREKIDI TERAPIJE ZBOG NJIHOVOG NEPODNOŠENJA	15
4.4.1. Neželjeni efekti tricikličnih antidepresiva	16
4.4.1.1. Kardiovaskularni neželjeni efekti	16
4.4.1.2. Antiholinergički efekti	16
4.4.1.3. Sedacija	16
4.4.1.4. Porast telesne težine	16
4.4.1.5. Neurološki neželjeni efekti	16
4.4.2. Neželjeni efekti SSRI	18
4.4.2.1. Gastrointestinalni neželjeni efekti	18
4.4.2.2. Aktivacioni sindrom	18
4.4.2.3. Seksualni neželjeni efekti	18
4.4.2.4. Neurološki neželjeni efekti	18
4.4.2.5. Efekti na telesnu težinu	18
4.4.2.6. Serotoninski sindrom	18
4.4.3. Drugi antidepresivi	19

4.4.3.1.	Trazodon	19
4.4.3.2.	Venlafaksin	19
4.4.3.3.	Bupropion	19
4.4.3.4.	Mirtazapin	19
4.4.3.5.	Mianserin	19
4.4.3.6.	RIMA	19
4.4.3.7.	Tianeptin	19
5.	IZOSTANAK POVOLJNOG ODGOVORA NA TERAPIJU	20
5.1.	FAKTORI POVEZANI SA TERAPIJOM	20
5.1.1.	Doze antidepressiva	20
5.1.2.	Trajanje antidepressivne terapije	20
5.1.3.	Komplijansa	20
5.2.	ISPRAVNO IDENTIFIKOVANJE OBLIKA DEPRESIJE I IZBOR LEKA	21
5.3.	KOMORBIDITET	21
5.4.	STADIJUMI REZISTENCIJE NA PRIMENU ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE	21
5.4.1.	Stadijum I	21
5.4.2.	Stadijum II	22
5.4.3.	Stadijum III	22
5.4.4.	Stadijum IV	22
5.4.5.	Stadijum V	22
5.4.6.	Rezime	23
5.5.	STRATEGIJE ZAMENE ANTIDEPRESIVA I POJAČAVANJA DEJSTVA ANTIDEPRESIVA	23
5.5.1.	Izbor strategije	23
5.5.2.	Vreme za zamenu ili pojačavanje antidepressiva	23
5.5.3.	Tehnika zamene antidepressiva	24
5.5.3.1.	SSRI	24
5.5.3.1.1.	SSRI –SSRI	24
5.5.3.1.2.	SSRI – TCA	24
5.5.3.1.3.	SSRI – mianserin	24
5.5.3.2.	RIMA	26
5.5.3.3.	MAOI	26
5.5.3.4.	AD nove generacije	26
5.5.4.	Pojačavanje efekata antidepressivne terapije	26
5.5.4.1.	Soli litijuma	27
5.5.4.2.	Tireoidni hormoni	27
5.5.4.3.	Anksiolitici	28
5.5.4.3.1.	Benzodiazepini	28
5.5.4.3.2.	Buspiron	28
5.5.4.4.	Antikonvulzivi	28
5.5.4.5.	Dopaminergički agensi	28
5.5.4.6.	Psihostimulansi	29
6.	TRAJANJE ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE	29

7.	ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA	30
7.1.	INDIKACIJE	30
7.2.	EFIKASNOST	30
7.3.	NEŽELJENE POJAVE	31
7.4.	POSEBAN OPREZ	31
7.5.	KONKOMITANTNA TERAPIJA	31
7.6.	TRAJANJE LEČENJA	31
8.	POSEBNI PROBLEMI U LEČENJU DEPRESIVNIH POREMEĆAJA	32
8.1.	KOMORBIDITET	32
8.2.	Neafektivni psihijatrijski poremećaji	32
8.2.1.1.	Anksiozni poremećaji	32
8.2.1.2.	Zloupotreba psihoaktivnih supstanci	33
8.2.1.3.	Demencije	34
8.2.1.4.	Postrumatski stresni poremećaj	34
8.2.2.	Poremećaji ličnosti	34
8.2.3.	Telesne bolesti	35
8.3.	POSEBNE POPULACIJE PACIJENATA	38
8.3.1.	Depresija u starih osoba	38
8.3.1.1.	Izbor leka	38
8.3.1.2.	Trajanje lečenja	39
8.3.2.	Lečenje depresija u pojedinim generativnim fazama kod žena	39
8.3.2.1.	Depresija u trudnoći	39
8.3.2.2.	Postpartalna depresija	39
9.	KOMPLIJANSA	40
9.1.	ZASTUPLJENOST IZOSTANKA KOMPLIJANSE	40
9.2.	PREDIKTORI IZOSTANKA KOMPLIJANSE	40
9.3.	KAKO POSUMNJATI NA IZOSTANAK KOMPLIJANSE	40
9.4.	KAKO POPRAVITI KOMPLIJANSU	41
9.4.1.	Edukacija pacijenata i njima bliskih osoba	41
9.4.2.	Zbrinjavanje pacijenata sa neželjenim efektima antidepresiva	43
9.4.2.1.	Nesanica	43
9.4.2.2.	Somnolencija	43
9.4.2.3.	Porast telesne težine	43
9.4.2.4.	Astenija	44
9.4.2.5.	Seksualni neželjeni efekti	44
10.	UMESTO ZAKLJUČKA	45
11.	LITERATURA	47

1. UNIPOLARNE DEPRESIJE U MEĐUNARODNOJ KLASIFIKACIJI BOLESTI

Depresije zauzimaju značajan segment u domenu mentalnih poremećaja. One su česte, mogu imati rekurentan ili hroničan tok i predstavljaju značajan zdravstveni problem.

Depresivni poremećaji su u 10–oj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB 10, SZO, 1992) svrstani u kategoriju F3 koja obuhvata poremećaje raspoloženja.

U MKB–10 su poremećaji raspoloženja na osnovu karakteristika kliničke slike i toka, podeljeni na veći broj kategorija i podkategorija. Kao kriterijumi podele u obzir su uzimane prvenstveno četiri dimenzije fenomenologije: intenzitet, periodicitet, polaritet i trajanje poremećaja. Sa ciljem da se odvoje kako periodični od hroničnih poremećaja, tako i unipolarni od bipolarnih, pri čemu primat nije dat ni polaritetu ni periodicitetu, svi poremećaji raspoloženja podeljeni su na 7 kategorija i veći broj subkategorija.

1.1. UNIPOLARNE I BIPOLARNE DEPRESIJE

Podela depresija na unipolarne i bipolarne, koju je 50–tih godina prošlog veka predložio Leonhard (1957), veoma je značajna u svakodnevnoj kliničkoj praksi, jer se strategije lečenja unipolarnih i bipolarnih poremećaja raspoloženja bitno razlikuju. Preporuke vezane za terapiju bipolarnih depresija prikazane su u Terapijskim smernicama za lečenje bipolarnog afektivnog poremećaja (Timotijević i Jašović–Gašić, 2004).

Distinkcija između unipolarnih i bipolarnih depresija jednostavna je samo na prvi pogled. Dijagnoza bipolarnog poremećaja se postavlja kada se jave manične, hipomanične ili mešovite epizode. Unipolarni depresivni poremećaji predstavljaju one kod kojih se bolest ispoljava samo depresivnim epizodama. Kada se unipolarne depresije definišu negativno – odsustvom maničnih epizoda – jasno je da se u kliničkoj praksi javlja problem njihovog razlikovanja, jer pojavi manične epizode može prethoditi više depresivnih.

U nizu radova potvrđeno je postojanje razlika između bipolarnih i unipolarnih depresija u pogledu hereditarnog opterećenja, premorbidne ličnosti, odnosa polova, uzrasta u vreme javljanja poremećaja, karakteristika kliničke slike i reagovanja na terapiju (Bourgeois, 1992; Perris, 1992). Neke karakteristike unipolarnih i bipolarnih depresija prikazane su u Tabeli 1.

Tabela 1. Karakteristike unipolarnih i bipolarnih depresija

Karakteristika		Bipolarne depresije	Unipolarne deprsije
Uzrast u vreme javljanja poremećaja		Mlađi	Stariji
Hereditarno opterećenje:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bipolarni poremećaji ▪ unipolarni poremećaji ▪ afektivni poremećaji u više generacija 	BP > UP > opšta populacija opšta populacija < BP < UP	
		Da	
Odnos polova		M = Ž	Ž > M
Premorbidna ličnost		Ekstrovertni	Introvertni/Typus melancholicus
Početak epizode		Obično nagao	Češće postepen
Tok		Više epizoda	Manje epizoda
Trajanje epizoda		Kraće	Duže
Broj epizoda		Veći	Manji
Postpartalne epizode		Češće	Rede
Klinička slika		<ul style="list-style-type: none"> • Psihomotorna retardacija • Hipersomnija • Kolebljivost afekta • Variranja kliničke slike tokom i između epizoda 	<ul style="list-style-type: none"> • Anksioznost • Somatske tegobe • Hostilnost • Agitacija
Biohemijske abnormalnosti		Češće	Rede
Reagovanje na terapiju:	• Triciklici	Preokret u maniju	Efikasni
	• Antidepresivni efekat litijuma	Efikasan	Neefikasan
	• Profilaksa recidiva	Litijum	Antidepresivi

Tabela 3. Somatski simptomi depresije (pojednostavljeno prema MKB–10)

<ul style="list-style-type: none"> • Anhedonija • Nedostatak reakcije na događaje/aktivnosti koje normalno izazivaju emocionalni odgovor • Rano jutarnje buđenje • Jutarnje pogoršanje depresije • Psihomotorna retardacija/agitacija • Značajan gubitak apetita • Gubitak težine • Gubitak libida
<p>Za postavljanje dijagnoze depresije sa somatskim simptomima potrebno je prisustvo blage ili umereno teške depresivne epizode i 4 od 8 navedenih obeležja</p>

Kada su prisutni sumanute misli, halucinacije ili stupor, postavlja se dijagnoza psihotične depresije, pri čemu psihotični simptomi mogu, ali ne moraju biti u skladu sa raspoloženjem.

Distimija, čije su bitne odlike subsindromalni nivo simptomatike (kriterijumi za postavljanje dijagnoze depresivne epizode nisu ispunjeni) i trajanje od najmanje dve godine, je svrstana u kategoriju perzistentnih poremećaja raspoloženja. Dijagnostički kriterijumi za distimiju prikazani su u Tabeli 4.

Tabela 4. Dijagnostički kriterijumi za distimiju (prema MKB–10)

<p>A. Depresivno raspoloženje tokom perioda od 2 godine, sa periodima normalnog raspoloženja koji ne traju duže od nekoliko nedelja, bez hipomaničnih epizoda</p>
<p>B. Ni jedna, ili veoma mali broj, pojedinih epizoda depresije tokom ove dve godine nisu dovoljno teške ili ne traju dovoljno dugo, da bi zadovoljile kriterijume za rekurentni depresivni poremećaj blagog intenziteta</p>
<p>C. Tokom pojedinih perioda uz depresivno raspoloženje je prisutno najmanje tri od navedenih simptoma:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. gubitak energije, smanjena aktivnost 2. insomnija 3. gubitak samopouzdanja ili osećanje neadakvatnosti 4. teškoće s koncentracijom 5. plačljivost 6. gubitak interesa ili zadovoljstva u prijatnim aktivnostima, uključujući seks 7. doživljaj nesposobnosti da odgovori zahtevima svakodnevnog života 8. pesimizam ili ruminacije o prošlosti 9. socijalno povlačenje 10. ćutljivost
<p>Napomena: ako je potrebno, može se specificovati vreme javljanja kao rano (adolescencija, dvadesete godine) ili kasno (obično između 30–te i 50–te godine, nakon afektivne epizode)</p>

Za atipične depresije sistem MKB–10 ne predviđa posebnu kategoriju, te se ovi oblici depresivnih poremećaja svrstavaju u "druge depresivne epizode".

Davidson i sar. (1982) predložili su, na osnovu podataka u literaturi, podelu atipičnih depresija u dve grupe, označene kao *tip A* i *tip V*. Osnovna obeležja tipa A bila bi: blagi intenzitet depresije, anksioznost, fobije, napetost, somatske tegobe, bolovi. Bitna odlika tipa V je "obrnuta vegetativna simptomatika": porast apetita i telesne težine, libida, hipersomnija, inicijalna insomnija, večernja pogoršanja simptoma.

1.3. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE UNIPOLARNIH DEPRESIJA

1.3.1. Učestalost i rasprostranjenost u svetu i u našoj zemlji

Depresija se registruje u svim zemljama sveta i učestalija je od bipolarnog poremećaja. Životna prevalencija unipolarne depresije kreće se u rasponu od 0,9% u Tajvanu do 17,1% u SAD-u (Tsuang i sar., 1995), pa čak i do 19% u Libanu (L'Ópine, 2001). Širi interval variranja učestalosti depresije u odnosu na bipolarni afektivni poremećaj mogao bi da se objasni većom kliničkom heterogenošću depresije ili jačom vezom između njene učestalosti i psihosocijalnih faktora koji mogu da variraju u različitim sredinama. Razlike u prevalenciji mogu biti stvarne (npr. uslovljene ratom u Bejrutu) ili prividne, uslovljene kulturološkom razlikom u definisanju (doživljavanju) i registrovanju depresije, npr. na Tajvanu i na Zapadu (Horwath i sar., 2002).

Godišnja prevalencija depresivnih epizoda (2% – 6%), kao i tačka prevalencije (od 4,6% u Finskoj do 7,4% u Grčkoj, Atina), takođe, variraju što može biti posledica različitog metodološkog pristupa u prikupljanju podataka. Bolest je učestalija među ženama u svim sredinama (Horwath i sar., 2002).

Prava veličina problema depresija i drugih mentalnih poremećaja sagledana je tek uvođenjem zbirnih pokazatelja koji uzimaju u obzir i uticaj bolesti na kvalitet života. Najčešće korišćen od svih zbirnih pokazatelja je DALI – godine života korigovane u odnosu na nesposobnost (engl. DALY=*Disability Adjusted Life Years*) koji predstavlja zbir izgubljenih godina života zbog pre vremena smrti (engl. YLL=*Years of Life Lost*) i izgubljenih godina "zdravog" života zbog nesposobnosti (engl. YLD = *Years Lost due to Disability*) (Murray i sar., 2001). Unipolarna depresija je, prema rezultatima studije globalnog opterećenja bolešću u 2000. godini sa 11,9% bila vodeći uzrok izgubljenih godina života zbog nesposobnosti u svetu, kako kod muškaraca (9,7%), tako i kod žena (14,5%) i četvrti uzrok ukupnog opterećenja bolestima i povredama u svetu sa 4,5% svih DALI-ja. Prema procenama za 2002. godinu unipolarna depresija je sa preko 67 miliona DALI-ja (4,5% svih DALI-ja) i dalje četvrti uzrok ukupnog opterećenja bolestima i povredama u svetu (Murray i sar., 2001; WHR 2003). U Srbiji bez Kosova i Metohije, prema podacima studije opterećenja bolestima i povredama u Srbiji u 2000. godini unipolarna depresija je bila odgovorna za 52.900 DALI-ja, i sa stopom od 7 DALI-ja na 1000 našla se na četvrtom mestu od ukupno 18 odabranih poremećaja zdravlja za koje je opterećenje računato (Janković, 2003).

1.3.2. Sekularne promene i budući trend

Za depresiju je karakterističan porast obolevanja tokom vremena u svim uzrasnim grupama i procenjuje se da bi se, ukoliko bi se sadašnji trend nastavio, 2020. godine, sa 5,7% svih DALI-ja, depresija našla na drugom mestu u svetu (Murray i Lopez, 1996; WHR 2001). Takođe se procenjuje da će ova bolest postati vodeći uzrok opterećenja bolešću žena u svetu, kao i stanovnika zemalja u razvoju (Murray i Lopez, 2002). Za razliku od prošlosti, kada je depresija smatrana bolešću sredovečnih i starijih ljudi, uzrast u kome ova bolest započinje pomera se ulevo (Horwath i sar., 2002), ka kasnim dvadesetim godinama života (L'Ópine, 2001). Mada je i dalje perzistentna razlika u obolevanju polova sa dvostruko do trostruko češćim obolevanjem žena u svim uzrastima, razlika se smanjuje, zahvaljujući većem porastu rizika obolevanja među mladim muškarcima u odnosu na mlađe žene.

1.3.3. Faktori rizika

1.3.1.1. Pol

Rizik obolevanja od depresije veći je kod žena (odnos stopa za žene i muškarce kreće se od 1,4:1 do 2,7:1) u svim zemljama i perzistentan je tokom vremena. Rezultati studije opterećenja bolešću u Srbiji, takođe, ukazuju na češće obolevanje žena od ove bolesti u odnosu na muškarce. Odnos standardizovanih stopa DALI-ja kod žena (9,2 na 1000) i muškaraca (5,3 na 1000) u Srbiji za 2000. godinu iznosio je 1,7: 1 (Janković, 2003). Da razlika u obolevanju polova nije rezultat veće spremnosti žena da prijave poremećaj ili da zatraže medicinsku pomoć, ukazuju više stope depresije, kako u grupi lečenih, tako i u grupi nelečenih žena. Pravi uzrok razlika u obolevanju polova još uvek nije poznat.

1.3.1.2. Uzrast

Najviša prevalencija unipolarne depresije zapažena je u ranom odrasлом dobu. U studiji globalnog opterećenja bolešću, depresija se našla na prvom mestu u uzrasnoj grupi od 15 do 44 god. (WHR 2001). I u studiji opterećenja bolešću u Srbiji, najviše opterećenje depresijom uočeno je u uzrastu 15–44 god., najverovatnije kao posledica većeg opterećenja ovom bolešću u ranom odrasлом dobu, u odnosu na sve ostale uzraste (Janković 2003). U populaciji starijih, prevalencija unipolarne depresije opada sa uzrastom i iznosi manje od 5%, dok se kod adolescenata beleže vrednosti prevalencije ove bolesti od 4% do 17% (Horwath i sar., 2002).

1.3.1.3. Rasa i etnička pripadnost

Studije su pokazale (ECA studija) da su rasne razlike, kada je u pitanju prevalencija unipolarne depresije, neznatne (Horwath i sar., 2002).

1.3.1.4. Socioekonomski status

Niži nivo obrazovanja i nezaposlenost predstavljaju faktore rizika za nastanak depresije. Gubitak posla i nemogućnost zaposlenja doprinose psihološkom, socijalnom i ekonomskom stresu koji mogu da budu predisponirajući faktori za depresiju. S druge strane depresija može onemogućiti obolele da nađu ili zadrže posao (Horwath i sar., 2002).

1.3.1.5. Urbano – ruralne razlike

Nekoliko studija je ukazalo na nižu prevalenciju depresije i depresivnih simptoma u ruralnim, u odnosu na urbana područja (Ayuso–Mateos i Vazquez–Barquero 2001).

1.3.1.6. Bračni status

Jaka korelacija između bračnog stanja i depresije uočena je u nekoliko studija sprovedenih u svetu (ECA, NCS i Edmonston studija). Osobe koje žive u braku imaju najnižu, a osobe koje žive same, kao i razvedene osobe, najvišu prevalenciju unipolarne depresije (Horwath i sar., 2002).

2. OSNOVNI PRINCIPI LEČENJA DEPRESIJA

2.1. DIJAGNOZA

Korektno postavljena dijagnoza neophodna je za koncipiranje plana lečenja. Pored poznavanja psihopatologije i dijagnostičkih kriterijuma kliničar treba da sagleda javljanje simptoma u kontekstu bioloških, psiholoških i socijalnih faktora, odnosno činilaca koji predisponiraju ili precipitiraju javljanje poremećaja, ili održavaju njegovo prisustvo.

Dijagnoza se postavlja na osnovu podataka dobijenih od pacijenta, kliničke slike, kao i informacija dobijenih od bliskih osoba. Tokom postavljanja dijagnoze posebno treba voditi računa o prisustvu drugih psihijatrijskih ili telesnih poremećaja. Ovi poremećaji mogu sa jedne strane uticati na ispoljavanja i tok depresivnog poremećaja, a sa druge, 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, javljanje hipomanije).

2.2. OSNOVNI KLINIČKI PRINCIPI U LEČENJU DEPRESIJA

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 preporučenoj 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 čestih reevaluacija suicidalnog rizika.

2.3. 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, beznađežno, 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 sredstva 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 (Malone i sar., 2000).

Suicidalni rizik jedan je od razloga da se depresivni pacijent hospitalizuje.

2.4. HOSPITALIZACIJA

Postoji veći broj situacija u kojima se savetuje bolničko lečenje depresivnih bolesnika. To su: bezbednost pacijenata ili osoba iz okoline, dijagnostička evaluacija (pogotovo kada su u pitanju komorbidni poremećaji, psihijatrijski ili telesni), brzo pogoršavanje stanja ili težina kliničke slike (suicidalna ideacija, beznađe, psihotični simptomi), nemogućnost pacijenta da funkcioniše u svojoj sredini, kao i nagli gubitak socijalne podrške (Reesal i sar., 2001).

Nakon detaljne evaluacije cilj bolničkog lečenja (farmako- psiho- i socioterapije) je da pacijenta pripremi da funkcioniše u svojoj sredini.

Kada se ovaj cilj postigne planira se otpust iz bolnice, uz aktivno učešće pacijenta i članova porodice, pri čemu je veoma važno da se obezbedi posthospitalno praćenje pacijenta. Period neposredno posle otpusta značajan je zbog povećanog rizika od suicida, i zbog toga je u ovom periodu neophodno obezbediti visok nivo zdravstvene zaštite i psihosocijalnu podršku pacijentu.

Najvažniji klinički principi u lečenju depresija prikazani su u Tabeli 5.

Tabela 5. Osnovni klinički principi lečenja depresije

- ◆ Detaljna evaluacija pacijenta
- ◆ Evaluacija suicidalnog rizika pri svakoj kontroli
- ◆ Cilj lečenja je remisija: potpuno povlačenje simptoma i povratak na premorbidni nivo funkcionisanja
- ◆ Glavne etape lečenja:
 - Akutna faza
 - Produžna terapija
 - Profilaktička terapija
- ◆ Praćenje odgovora na terapiju
- ◆ Revizija dijagnoze i dosadašnjeg lečenja svake 4 nedelje ukoliko valjan odgovor na terapiju izostane

3. ISHODI ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

Precizno definisanje ishoda antidepresivne terapije i evaluacija njenih efekata, značajni su, ne samo za istraživanja, nego i za svakodnevnu kliničku praksu. Stepen oporavka koji je postignut ima prognostički značaj, i zato bi trebalo da bitno 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 – "normalnost". U istraživanjima se remisija najčešće definiše skorom manjim od 8 na Hamiltonovoj skali za procenjivanje depresija (HDRS), mada je jasno da i kod ovih pacijenata mogu da postoje rezidualni simptomi. U kliničkoj praksi remisija bi podrazumevala ne samo odsustvo depresivnih simptoma, nego i oporavak u kontekstu svakodnevnog funkcionisanja.

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

Parcijalni terapijski odgovor – podrazumevao bi redukciju između 25 i 50% na HDRS, ili "minimalno poboljšanje" na CGI skali. Kod ovih pacijenata često se savetuje pojačavanje (augmentacija) započetog tretmana, jer kod njih zamena antidepresiva nosi rizik od gubitka (minimalnih) efekata primenjene terapije.

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

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

Oporavak – od depresivne epizode. Definicije ovakvog ishoda terapije su nejasne, nekonzis-
tentne, kako u odnosu na kriterijume koji se tiču simptomatologije (skor manji od graničnog na nekoj
od skala, neispunjavanje dijagnostičkih kriterijuma operacionalizovanih sistema, ili odsustvo depre-
sivnih simptoma), tako i u odnosu na trajanje (nakon kog vremenskog perioda se može reći da se
pacijent "oporavio" od depresije).

Relaps – podrazumeva ponovno javljanje depresivnih simptoma u periodu kraćem od 6 mese-
ci nakon akutnog odgovora na terapiju i smatra se delom prethodne epizode poremećaja.

Recidiv – predstavlja javljanje depresivnih simptoma nakon više od 6 meseci od oporavka od
prethodne epizode, i odgovarao bi javljanju nove epizode 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, nego kao na
akutni poremećaj – kod najvećeg broja pacijenata viđaju se recidivi i/ili hronični–rezidualni simp-
tomi (Angst, 1999).

Ova shvatanja u novije vreme bitno utiču na koncipiranje lečenja, kako u smislu postavljan-
ja terapijskih ciljeva, tako i kada se radi o formiranju algoritma terapije.

Imajući u vidu moguće ishode antidepresivne terapije, kao i savremena shvatanja o toku
depresivnih poremećaja, pri koncipiranju algoritma za lečenje depresija razmatraju se sledeće
etape:

- ◆ akutna faza – čiji je cilj postizanje remisije. Ova faza najčešće traje 8 do 12 nedelja.
- ◆ produžno lečenje – čiji je cilj prevencija relapsa. Trajanje ove faze iznosi bar 6 meseci od
postizanja remisije.
- ◆ profilaktična terapija – koja ima za cilj da prevenira recidive. Ova etapa lečenja, indikovana
kod pojedinih populacija depresivnih pacijenata (o čemu će više reći biti kasnije) može tra-
jati dve godine, ali i duže od toga.

4. TERAPIJA AKUTNE FAZE

4.1. IZBOR ANTIDEPRESIVA

Na našem tržištu registrovan je veliki broj antidepresiva iz različitih klasa, ali se mnogi još nisu
našli na "pozitivnoj listi". Najvažniji predstavnici pojedinih klasa antidepresiva i efikasne doze za
lečenje depresije prikazani su u Tabeli 6.






Tabela 6. Efikasne doze antidepresiva

Grupa	Lek	Dnevna doza (u mg)
SSRI (selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina)	fluoksetin*	20–60
	fluvoksamin	50–300
	paroksetin	20–50
	sertralin	50–200
	citalopram	20–60
	escitalopram	10–20
TCA (triciklični antidepresivi)	amitriptilin	75–200 (300)
	klomipramin*	75–150 (225)
	imipramin	75–150 (300)
Heterociklični antidepresivi	maprotilin*	75–150
	trazodon	200–400
	mianserin*	90–120
RIMA (reverzibilni inhibitori monoaminooksidaze)	moklobemid *	300–600
SNRI (inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina)	venlafaksin	75–225 (375)
NaSSA (noradrenalin–serotonin selektivni agonisti)	mirtazapin	15–45
SARI (serotoninski antagonisti i inhibitori ponovnog preuzimanja)	nefazodon	100–500 (600)
NDRI (inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i dopamina)	bupropion	75–300 (450)
NARI (inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina)	reboksetin	4–6
Povećano preuzimanje serotonina (korteks), indirektni porast noadrenalina i dopamina	tianeptin	25–37.5

Legenda: * lek je na pozitivnoj listi

Od devedestih godina na ovamo sintetisani su i u upotrebu uvedeni brojni antidepresivi (Paunović, 2000). 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 (Timotijević, 1999). Antidepresivi različitih klasa se bitno razlikuju prevashodno u pogledu neželjenih efekata koje mogu da izazovu (Jašović–Gašić i sar., 2000) . 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 tolerabilnosti, kod pojedinih grupa pacijenata. Osnovni plan lečenja depresivne epizode izložen je na Tabeli 7.

Tabela 7. Smernice za lečenje depresivne epizode

Nivo dokaza	Depresivna epizoda		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	SSRI AD dvostrukog mehanizma delovanja (venlafaksin)	
	Lek drugog izbora	amitriptilin i klomipramin (efikasniji u lečenju hospitalizovanih pacijenata)	(oprez: neželjeni efekti, bezdednost)
	Lek trećeg izbora	Ostali TCA, MAOI	

4.2. SSRI KAO LEKOVI PRVOG IZBORA

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) se danas smatraju lekovima prvog reda u lečenju nehospitalizovanih pacijenata sa epizodama depresije blagog/umerenog intenziteta i distimija. Na pozitivnoj je listi fluoksetin, a registrovani su fluvoksamin, sertralin, paroksetin i escitalopram. Terapija je adekvatna ukoliko traje 6 do 8 nedelja i uključuje period primene maksimalnih preporučenih doza.

Veći broj ispitivanja ukazuje da su u lečenju distimija i depresivnih epizoda umerenog intenziteta SSRI jednako efikasni kao triciklični antidepresivi (TCA), pri čemu se u toku primene SSRI neželjeni efekti javljaju ređe, benignijeg su karaktera i ređe dovode do prekida terapije (Kocsis, 1997, Hirschfeld, 1999, Nelson i sar. 1999, Potter i Schmidt, 1997). Osim toga, u svakodnevnoj praksi pacijenti kod kojih se lečenje započne SSRI češće dobijaju adekvatne doze leka, tokom dužeg vremenskog perioda (Donoghue i Hylan, 2001).

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 triciklični 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 anti-depresivnu terapiju (*response*) ove dve grupe antidepresiva podjednako efikasne (Hirschfeld, 1999).

4.3. PODTIP DEPRESIJE

4.3.1. Depresija sa somatskim simptomima (melanhelijom)







Kod velikog broja pacijenata kod kojih depresivna epizoda ima somatske simptome radi se o teškoj depresivnoj epizodi. Ali, 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, nesanica, agitacija, suicidalnost, a da pri tome "endomorfn" obeležja nisu prisutna). Takođe, postoji prepokriivanje između populacija pacijenata sa melanhelijom (somatskim simptomima) i hospitalizovanih depresivnih bolesnika.

Ove činjenice valja imati u vidu kada je reč o izboru leka prvog reda u lečenju teških i/ili melanholičnih depresivnih epizoda. Već je pomenuto da su neke studije ukazale na razliku između SSRI i antidepresiva dvostrukog mehanizma delovanja, kao i triciklika, u pogledu efikasnosti u terapiji melanholičnih i/ili hospitalizovanih depresivnih pacijenata.

Placebo 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). 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 (*response*, Hirschfeld, 1999).

Međutim, treba 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 (DUAG,1990), citalopram (DUAG 1986) i moklobemid (DUAG, 1993), nortriptilin vs fluoksetin (Roose i sar., 1994), amitriptilin vs ostali (Barbui i Hotopf, 2001)). Novija istraživanja ukazuju da su i antidepresivi dvostrukog mehanizma delovanja efikasniji od SSRI u lečenju pacijenata sa melanholijom. Tako je pokazano da su stope remisija postignute tokom primene venlafaksina (Clerc i sar., 1994; Montes i sar., 2004; Hirschfeld, 1999) i mirtazapina (Hirschfeld,1999) veće nego tokom lečenja SSRI.

Tabela 8. Smernice za lečenje depresivne epizode sa melanholijom

Nivo dokaza	Depresivna epizoda sa melahnolijom		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	SSRI, venlafaksin	
	Lek drugog izbora	TCA, moklobemid	
	Lek trećeg izbora	fluoksetin*	

* U svetu se ne preporučuje zbog farmakokinetičkih specifičnosti, u nas na pozitivnoj listi

4.3.2. Psihotične depresije

Depresija sa psihotičnim karakteristikama često je neprepoznata i nedijagnostikovana, mada se procenjuje da ovi pacijenti čine oko 1/4 hospitalizovanih depresija (Corryell i sar.,1984; Smith i sar.,1992). Poteškoće u dijagnostici ovog poremećaja mogu biti posledica okolnosti da su pacijenti često oprezni kada treba da daju podatke o sumanutim mislima i halucinacijama, te da će neretko negirati suicidalne misli (Glick i Ghaemi, 2000).

Poremećaj najčešće počinje u kasnim tridesetim godinama. Kliničari "tipičnog" pacijenta vide 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

fenomena (sumanute misli i halucinacije, koje mogu, ali ne moraju biti u skladu sa osnovnim raspoloženjem), u kliničkoj slici se često viđaju poremećaji psihomotorike: agitacija ili retardacija, osećanje krivice i suicidalne misli i podsticaji (Schatzberg, 2003). Kada se psihotična depresija vidi kod osoba mlađeg životnog doba valja imati u vidu okolnost da kod ovih pacijenata poremećaj često ima bipolarni tok (Goldberg i sar., 2001).

Kako se tokom razvoja depresivne epizode po pravilu psihotični fenomeni javljaju nakon pojave depresivnih, tokom lečenja nepsihotičnog pacijenta sa psihotično–depresivnim epizodama u anamnezi, treba mogućnost razmotriti da su psihotični simptomi prisutni (a neprepoznati), pogotovo ako odgovor na monoterapiju antidepresivom izostane (Spiker i sar., 1985).

Novije 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).

Iako je nekoliko studija italijanskih autora (Gatti i sar., 1996; Zanardi i sar., 1996) ukazalo da su pojedini SSRI (fluoksetin i sertralin) efikasni kao monoterapija u lečenju psihotičnih depresija, ovi nalazi nisu potvrđeni, te većina koncipiranih algoritama (Kennedy i sar., 2001) ne preporučuje ovakav pristup u terapiji.

Pri izboru antidepresiva 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.

Dobro je poznata činjenica da je u lečenju psihotičnih depresija monoterapija antidepresivima značajno manje efikasna nego simultana primena antidepresiva i antipsihotika (Charney i Nelson, 1981). Ovo zapažanje potvrđeno je u nizu studija, kao i meta–analizama (Spiker i sar., 1985; 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; Sackeim i sar., 1990: Antidepressant Treatment History Form Instruction Guide (prilog)) zaključuje se da se efikasne doze antipsihotika u terapiji psihotičnih depresija kreću do 400 mg ekvivalenata hlorpromazina dnevno.

Atipični antipsihotici sve se češće primenjuju u lečenju psihotičnih depresija. 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 blokada postsinaptičkih 5HT₂ receptora mogla da ima antidepresivne efekte. Zato se u SAD i Kanadi smatraju lekovima prvog, odnosno drugog reda u terapiji depresija sa psihotičnim karakteristikama. Veći broj ispitivanja ukazao je na efikasnost olanzapina (DeBattista, 1997; Adli, 1999; Dube, 2002) i risperidona (Hillert i sar., 1992; Muller–Siecheneder i sar., 1998; Lane i sar., 1998) u kombinaciji sa antidepresivima (prevažodno SSRI) u lečenju psihotičnih depresija.

Ukoliko pacijent povoljno odreaguje na primenu kombinacije antipsihotika i antidepresiva treba sa primenom ove terapije nastaviti dovoljno dugo. Ovom problemu posvećen je manji broj ispitivanja. 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 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.

Postoje i izveštaji o efikasnosti klopapina kod teraporezistentnih psihotično–depresivnih pacijenata (Parsa i sar, 1991; Dassa i sar., 1993).

U velikom broju ispitivanja potvrđena je efikasnost elektrokonvulzivne terapije u lečenju psihotičnih depresija. Ukoliko pacijent povoljno reaguje na elektrokonvulzije potrebno je nastaviti sa produžnom terapijom. Najčešće se primenjuje medikamentozna produžna terapija (dakle kombinacija antidepresiva ili antipsihotika) ali su relapsi česti (Aronson i sar., 1987). Postoje i preporuke o produžnom lečenju elektrokonvulzijama, o čemu će više reči biti kasnije.

Tabela 9. Smernice za lečenje psihotičnih depresija

Nivo dokaza	Psihotična depresija		Stepen preporuke
A	Lek prvog izbora	<ul style="list-style-type: none"> ▪ antipsihotik + antidepresiv ▪ elektrokonvulzivna terapija 	I
B	Lek drugog izbora	olanzapin + antidepresiv	I
C	Lek trećeg izbora	klopapin	I
(i case report)			
B	Ne preporučuje se	monoterapija SSRI	IIb

4.3.3. 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 (Davidson i sar., 1982).

Novija ispitivanja pokazala su da su fluoksetin i imipramin podjednako efikasni u lečenju ovih oblika depresija, pri čemu pacijenti bolje tolerišu primenu fluoksetina (McGrath i sar., 2000). Pokazano je, takođe da se u lečenju atipičnih depresija dobri rezultati postižu primenom RIMA, moklobemida (Sogaard i sar., 1999).






Tabela 10. Smernice za lečenje atipičnih depresija

Nivo dokaza	Atipična depresija		Stepen preporuke
A	Lek prvog izbora	fluoksetin, moklobemid	I
A	Lek drugog izbora	imipramin	I

4.3.4. Distimija i hronične depresije

U svakodnevnoj kliničkoj praksi distinkciju između pacijenata sa distimijom i duplom depresijom (depresivne epizode superponirane na distimiju) nije uvek jednostavno načiniti (Keller i sar., 1997). Niz ispitivanja pokazao je da su u lečenju distimija antidepresivi efikasniji od placebo (WPA, 1995), a meta-analize potvrdile su efikasnost triciklika, SSRI (fluoksetin, sertralin), MAIO, RIMA u lečenju distimija. Nađeno je da je primena triciklika bila povezana sa češćim javljanjem neželjenih efekata i sledstvenim prekidima terapije. Novije, otvorene studije pokazale su da primena novih antidepresiva mirtazapina (Dunner i sar., 1999) i venlafaksina (Hellerstein i sar., 1999) takođe ima povoljne efekte u lečenju distimija (Tabela 11).

Tabela 11. Smernice za lečenje distimija i hroničnih depresija

Nivo dokaza	Atipična depresija		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	fluoksetin, fluvoksamin, moklobemid, paroksetin, sertralin	
	Lek drugog izbora	TCA (imipramin)	
	Lek trećeg izbora	mirtazapin, venlafaksin	

4.4. NEŽELJENI EFEKTI ANTIDEPRESIVA I PREKIDI TERAPIJE ZBOG NJIHOVOG NEPODNOŠENJA

Praktično ne postoje kontrolisane studije posvećene ispitivanju neželjenih efekata antidepresiva. Podaci kojima raspolažemo potiču stoga iz kliničkim ispitivanjima, 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 randomiziranim kontrolisanim studijama najverovatnije potcenjena (Kennedy i sar., 2001).

Prekidi terapije ili neredovno uzimanje lekova zbog javljanja neželjenih efekata nisu retki. Meta-analize pokazale su 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 komplikansu, 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 komplikjansu.

Najvažniji neželjeni efekti antidepresiva koji se nalaze na našem tržištu prikazani su u Tabeli 12.

4.4.1 Neželjeni efekti tricikličnih antidepresiva

4.4.1.1 Kardiovaskularni neželjeni efekti

Triciklički antidepresivi (i tetraciklični maprotilin) mogu izazvati niz neželjenih kardiovaskularnih efekata, u prvom redu putem – adrenergičke blokade, koja dovodi do tahikardije i ortostatske hipotenzije (koja može rezultirati vrtoglavicom padovima, frakturama). Nedovoljan unos soli ili primena diuretika potenciraju ove efekte.

Triciklički takođe dovode (slično nekim antiaritmiciima kao što su kinidin i prokain amid) do prolongiranja srčane repolarizacije i deprimiraju brze Na kanale. 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 bradikardije. Ukoliko postoji subklinički poremećaj sprovođenja, TCA ga mogu deklanširati. Kod osoba sa prduženim 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. U najvećem broju pacijenata TCA ne deluju na ejakcionu frakciju, ali je mogu smanjiti ukoliko postoji poremećaj funkcije miokarda (Charney i sar., 1998, Osser, 2004).

4.4.1.2 Antiholinergički efekti

Svi TCA imaju efekte na muskarinske receptore, najviše tercijarni amini. Najčešći neželjeni efekti muskarinske blokade su: suvoća usta, 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).

4.4.1.3 Sedacija

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

4.4.1.4 Porast telesne težine

Porast telesne težine takođe je posledica antihistaminskih efekata, neželjena pojava je dozno zavisna, a reverzibilna je nakon isključivanja leka.

4.4.1.5 Neurološki neželjeni efekti

Ukoliko se javi mioklonus, to 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 doze leka.

Tabela 12. Neželjena dejstva terapije antidepresivima

Legenda:	–	nije zabeleženo	++	10% – 30%
	~	< 2%	+++	>30%
	+	2%–10%		

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

4.4.2 Neželjeni efekti SSRI

4.4.2.1 Gastrointestinalni neželjeni efekti

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

4.4.2.2 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 (Smith i sar., 1996).

4.4.2.3 Seksualni neželjeni efekti

Kod muškaraca se javljaju 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). Ima situacija u kojima je teško 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 antidepressiva ili zamenu drugim preparatom (Walker i sar., 1993).

Buspiron i mirtazapin mogli bi da imaju povoljno dejstvo na pojavu ovih neželjenih efekata (Zajecka, 2000).

4.4.2.4 Neurološki neželjeni efekti

SSRI mogu u početku lečenja provocirati migrene i tenziona glavobolja. Ove pojave uglavnom su tranzitornog karaktera, a neka ispitivanja ukazuju da bi, tokom dugotrajne primene SSRI mogli biti efikasni u prevenciji migrena (Doughty i Lyle, 1995; Hamilton i Halbreich, 1993).

Primena SSRI povezana je i sa javljanjem ekstrapiramidnih simptoma, uključujući akatiziju, distonije, parkinsonizam i tardivne diskinezije (Gerber i Lynd, 1998; Leo, 1996). Incidenca ovih simptoma kod primene SSRI veoma je niska, ali njihova učestalost može biti veća u osetljivijim populacijama pacijenata, kao što su starije osobe, pacijenti sa Parkinsonovom bolešću (Marinković i sar. 1995).

4.4.2.5 Efekti na telesnu težinu

U početku primene SSRI zapažen je pad 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; Bouwer i Harvey, 1996).

4.4.2.6 Serotoninski sindrom

Posledica je ekscesa u serotonergičkoj transmisiji. Klinički se ispoljava: promenama psihičkog stanja, crvenilom lica, preznojavanjem, bolovima u trbuhu, dijarejom, tremorom, mioklonusom, rabdomiolizom, a ukoliko progredira može se razviti bubrežna insuficijencija, šok, koji može voditi ka letalnom ishodu (Sternbach, 1991). Javljanje serotoninskog sindroma najčešće je posledica simultane primene različitih serotonergičkih agenasa (SSRI+MAOI, fenluramin).

4.4.3. *Drugi antidepresivi*

4.4.3.1 *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 najčešće su ortostatske hipotenzije.

Mogu se javiti i seksualni neželjeni efekti. Opisani su slučajevi pojave prijavizma (Aronson i Hafez, 1986; Thompson i sar., 1990).

4.4.3.2 *Venlafaksin*

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

4.4.3.3 *Bupropion*

Opisani su neurološki neželjeni efekti: glavobolje, tremor, sniženje konvulzivnog praga (rizik od pojave konvulzija je manji ukoliko se primenjuje niža doza, ili preparat koji postepeno oslobađa aktivnu supstancu).

Dopaminergička aktivnost bupropiona može biti odgovorna za pojavu/egzacerbaciju psihotičnih simptoma.

Opisane su i pojave insomnije i gastrointestinalnih simptoma (Golden i sar., 1998).

4.4.3.4 *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).

4.4.3.5 *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.

4.4.3.6 *Moklobemid*

Neželjeni efekti moklobemida se javljaju 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.

4.4.3.7 *Tianeptin*

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

5. IZOSTANAK POVOLJNOG ODGOVORA NA TERAPIJU

Izostanak povoljnog odgovora na terapiju veoma je značajan problem. 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, 1995, 1997). Drugim rečima, kod svega 20% do 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 terapozistencijom. To su: faktori povezani sa terapijom, ispravno identifikovanje oblika depresije i izbor leka, i komorbiditet.

5.1. FAKTORI POVEZANI SA TERAPIJOM

Dobro je poznato da se terapozistencija definiše kao izostanak povoljnog odgovora na adekvatnu antidepresivnu terapiju. O pseudorezistenciji na antidepresivnu farmakoterapiju govorimo kod pacijenata koji nisu primali adekvatnu terapiju. Niz ispitivanja je pokazao da veliki broj pacijenata sa velikom depresijom nije adekvatno lečen. Ovu činjenicu dobro ilustruje studija Kellera i sar. (1982) u kojoj je nađeno da je svega 1/3 pacijenata sa velikom depresijom lečeno antidepresivima, samo 10% njih tretirano je adekvatno.

Rezultati novijih ispitivanja pokazuju da se situacija nije značajno popravila ni sa uvođenjem u upotrebu niza antidepresiva nove generacije: Prudic i sar. (1996) nalaze da je samo polovina terapozistentnih pacijenata upućenih na bolničko lečenje prethodno tretirana jednim adekvatnim antidepresivnim režimom.

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

5.1.1. Doze antidepresiva

Efikasne doze antidepresiva dobro su poznate. I pored toga primena niskih, neefikasnih doza antidepresivnih psihofarmaka i dalje je jedan od najčešćih uzroka pseudorezistencije (efikasne doze pojedinih antidepresiva na našem tržištu prikazane su u Tabeli 1).

5.1.2. Trajanje antidepresivne terapije

U pogledu trajanja antidepresivne terapije slaganje između pojedinih autora i grupa eksperata je manje. Većina se slaže u tome da lečenje treba da traje najmanje 4 nedelje, ali pojedini autori (Quitkin i sar., 1984, 1996) ističu da se znatan broj depresivnih pacijenata poboljšava i tokom 5 i 6-te nedelje lečenja, a da se maksimalno poboljšanje ne retko registruje i tokom 8. nedelje terapije. Treba imati u vidu i da optimalno trajanje lečenja varira u okviru pojedinih populacija pacijenata. U starijih osoba, na primer, potrebno je da protekne duži period da bi se postigao terapijski odgovor ekvivalentan onome u mlađih (Georgotas i sar., 1983).

5.1.3. Komplijansa

Problemu nepridržavanja terapiji u novije vreme se i kod depresija poklanja sve više pažnje. Preporučuje se niz postupaka koji mogu da poboljšaju komplijansu, vezanih sa jedne strane za terapijske protokole, a sa druge za pacijentovo poznavanje i shvatanje depresivnog poremećaja (v. kasnije).

5.2. ISPRAVNO IDENTIFIKOVANJE OBLIKA DEPRESIJE I IZBOR LEKA

Dobro je poznato da pojedini oblici depresija bolje nego drugi reaguju na primenu psihofarmaka različitih klasa. U ovom tekstu već je pomenuto 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 elektrokonvulzijama.

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.

5.3. KOMORBIDITET

Izostanak povoljnog odgovora na terapiju može biti povezan sa prisustvom niza 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.

5.4. STADIJUMI REZISTENCIJE NA PRIMENU ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

Jasno je da teraporezistencija depresija predstavlja složen i heterogen fenomen. Thase i Rush (1997) razlikuju nekoliko stadijuma teraporezistencije, i koji su prikazani na Tabeli 13 i za koje predlažu različite strategije intervencije.

Tabela 13. 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 ECT

5.4.1. Stadijum I

Ukoliko se tokom primene prvog antidepresiva ne registruje zadovoljavajuće poboljšanje, postoji nekoliko mogućnosti:

- ◆ 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 (kao što je fluoksetin), ili kod pacijenta kod koga se može očekivati sporiji oporavak (starije osobe, hronična depresija).

-
- ◆ zameniti antidepresiv u okviru iste klase (SSRI za SSRI). Ovaj pristup popularan je u zemljama u kojima se registrovani brojni SSRI (treba imati u vidu da je na našem tržištu prisutno više preparata iz pomenute grupe, ali je za sada samo jedan na pozitivnoj listi). 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 između 40% i 70%. Stope oporavka su veće ukoliko je lek menjan zbog toga što pacijent nije mogao da toleriše neželjene efekte prvog preparata, kao i kod nehospitalizovanih depresivnih bolesnika (Brown i Harrison 1995; Thase i sar., 1997), a niže su ukoliko se radilo o nereaktorima i hospitalizovanim depresivnim pacijentima (Zarate i sar., 1996; Joffe i sar., 1996).

5.4.2. 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:

- ◆ 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 transmiere i receptore, dakle postoji mogućnost da će mehanizam njegovog delovanja biti drugačiji. Antidepresivi koji se razmatraju u ovoj fazi lečenja su TCA i lekovi nove generacije (neki od ovih preparata su registrovani kod nas, ali se ne nalaze na pozitivnoj listi: venlafaksin, mirtazapin, bupropion).
- ◆ primeniti neku od tehnika pojačavanja efekata antidepresiva. Ova strategija češće se savetuje u III stadijumu teraporezistencije.

5.4.3. Stadijum III

Kod pacijenta u ovom stadijumu teraporezistencije 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. O izboru između strategija zamene i augmentacije, vremenu za preduzimanje ovih koraka, kao i tehnikama postupaka, biće više reči kasnije.

Ukoliko ni ovakvi postupci nisu doveli do poboljšanja preporučuje se primena IMAO. Ovaj korak logično je preduzeti i ranije, ukoliko su kod pacijenta registrovani znaci atipične depresije (Davidson i sar., 1982; Quitkin i sar., 1993; Thase i sar., 1995).

5.4.4. Stadijum IV

Za ovaj stadijum teraporezistencije terapija izbora je elektrokonvulzivna terapija. EKT treba razmotriti ranije u algoritmu ukoliko se radi o psihotičnoj, ili teškoj, onespособjavajućoj depresiji, sa intenzivnim suicidalnim podsticajima (Thase i Rush, 1995).

5.4.5. Stadijum V

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

5.4.6. Rezime

Racionalan postupak kod izostanka povoljnog odgovora na anidepresive prikazan je u Tabeli 14.

Tabela 14. Postupak kod izostanka povoljnog odgovora na antidepresive

Nakon početka antidepresivne terapije poboljšanje (redukcija bar 20% simptoma) trebalo bi da se registruje tokom prve 3–4 nedelje lečenja, u suprotnom, indikovane su sledeće intervencije:	
Izbor prvog reda	<ul style="list-style-type: none">▪ Korekcija doza do maksimalnih koje pacijent toleriše
Izbor drugog reda	<ul style="list-style-type: none">▪ Zamena antidepresiva sa lekom drugačijeg biohemijskog mehanizma dejstva▪ Pojačavanje dejstva antidepresiva litijumom ili T3
Izbor trećeg reda	<ul style="list-style-type: none">▪ Zamena antidepresiva lekom sličnih neurohemijskih osobina▪ Pojačavanje efekata buspironom ili olanzapinom▪ Kombinacija antidepresiva▪ EKT

5.5. STRATEGIJE ZAMENE ANTIDEPRESIVA I POJAČAVANJA DEJSTVA ANTIDEPRESIVA

5.5.1. Izbor strategije

Zamena antidepresiva drugim (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 (Thase i Rush, 1995). Ukoliko oporavak ponovo izostane, verovatnoća da će sledeći antidepresiv biti efikasan iznosi takođe oko 50% (Pasternak i Zimmerman, 2001). Za sada nema podataka koji direktno poredi strategije zamene antidepresiva i augmentacije. Odluka se donosi na osnovu podataka kao što su: težina poremećaja, prisustvo/odsustvo neželjenih efekata, te odnosa pacijenta prema terapiji. Ukoliko poremećaj značajno utiče na svakodnevno funkcionisanje pacijenta, primenjeni antidepresiv se podnosi dobro (bez neželjenih efekata), a observiran je parcijalni (ali ne i adekvatan, na primer 20% redukcije skora na HDRS) odgovor na terapiju, 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. (Thase i sar., 1998; Marangell, 2001).

5.5.2. Vreme za zamenu ili pojačavanje antidepresiva

Poznato je da adekvatna AD terapija podrazumeva primenu adekvatnih doza antidepresiva tokom dovoljno dugog vremenskog perioda. Ukoliko (u odnosu na kliničku sliku) što brži 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

niz dugotrajnih pokušaja primene maksimalnih doza antidepresivnih psihofarmaka može biti demorališući, kako za pacijenta tako i za kliničara, te se stoga 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 (Fava i sar., 1994; Nierenberg i sar., 1995), dok potpuno odsustvo terapijskog odgovora nakon 4 nedelje lečenja upućuje na potrebu da se lek zameni drugim (Nierenberg, 1995, Quitkin i sar., 1996).

5.5.3. Tehnika zamene 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 MAO, 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 jetrenih 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 praktično znači da je glavni metabolit fluoksetina, norfluoksetin prisutan u organizmu još 5 nedelja nakon prestanka primene fluoksetina) (Marangell, 2001; Fava, 2000; Charney i sar., 1998). Osnovne smernice vezane za zamenu antidepresiva prikazane su u Tabeli 15.

5.5.3.1. SSRI

5.5.3.1.1 SSRI – SSRI

Zamena se može izvesti direktno – bez *wash-out* perioda: nagli prekid SSRI može biti praćen javljanjem diskontinuiranih efekata, no 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*), no većina autora smatra da za ovakvom stragetijom nema potrebe pri zameni jednog SSRI drugim.

5.5.3.1.2 SSRI – TCA

Pri zameni SSRI triciklicima (ili obrnuto) treba imati u vidu interakcije lekova. Pošto SSRI mogu da uspore metabolizam TCA, 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 (v. dalje).

Ukoliko se TCA zamenjuju SSRI savetuje se postepeno smanjivanje doza ovih lekova, jer nagli prekid terapije TCA može dovesti do holinergičkog ekscesa usled izostanka antiholinergičkih efekata TCA.

Iste preporuke odnose se i na tetraciklični maprotilin.

5.5.3.1.3. SSRI – mianserin

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

Tabela 15. Preporuke kod zamene antidepresiva

<p style="text-align: center;">Uvodi se</p> <p style="text-align: center;">Isključuje se</p>	<p style="text-align: center;">SSRI</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoksetin • fluvoksamin • paroksetin • sertralin 	<p style="text-align: center;">Novi AD dvostrukog delovanja</p> <ul style="list-style-type: none"> • venlafaksin • mirtazapin • bupropion • nefazodon • trazodon 	<p style="text-align: center;">TCA (i maprotilin)</p>	<p style="text-align: center;">RIMA</p>
<p>SSRI</p> <ul style="list-style-type: none"> • fluoksetin • fluvoksamin • paroksetin • sertralin 	<p>Nije potreban <i>wash-out</i></p> <p>U prvoj nedelji lečenja može doći do adiranja serotonergičkih efekata (5 nedelja za fluoksetin)</p>	<p>Nije potreban <i>wash-out</i>, ali u prvoj nedelji lečenja može doći do adiranja serotonergičkih efekata (5 nedelja za fluoksetin)</p>	<p>Nije potreban <i>wash-out</i>, ali u prvoj nedelji lečenja (5 nedelja ako se radi o fluoksetinu) može doći do porasta koncentracija TCA u plazmi</p>	<p>Potreban <i>wash-out</i> od nedelju dana (5 nedelja ako se radi o fluoksetinu)</p>
<p>Novi AD dvostrukog delovanja</p> <ul style="list-style-type: none"> • venlafaksin • mirtazapin • bupropion • nefazodon • trazodon 	<p>Nije potreban <i>wash-out</i></p>	<p>Nije potreban <i>wash-out</i></p> <p>venlafaksin treba dati u manjim dozama, da bi se izbegla preterana nor- adrenergička stimulacija, kao i bupropion</p>	<p>Nije potreban <i>wash-out</i>, ali TCA u početku treba niže dozirati da bi se izbegla preterana noradrenergička stimulacija</p>	<p><i>Wash-out</i> od 3–5 dana</p>
<p>TCA (i maprotilin)</p>	<p>Nije potreban <i>wash-out</i></p> <p>SSRI mogu povećati koncentracije TCA u plazmi u prvih nedelju dana.</p> <p>Kod uvođenja klomipramina može doći do adiranja serotonergičkih efekata</p>	<p>Nije potreban <i>wash-out</i></p> <p>venlafaksin treba dati u manjim dozama, da bi se izbegla preterana noradrenergička stimulacija, kao i bupropion</p>	<p>Nije potreban <i>wash-out</i></p>	<p>Nije potreban <i>wash-out</i></p>
<p>RIMA</p>	<p><i>Wash-out</i> od 3 dana</p>	<p><i>Wash-out</i> od 3 dana</p>	<p><i>Wash-out</i> od 3 dana</p>	

5.5.3.2. 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).

5.5.3.3. 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 randomiziranim studijama.

5.5.3.4. 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 sa SSRI ukoliko komorbidna anksioznost postoji 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 doza 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.

5.5.4. Pojačavanje efekata antidepresivne terapije

Do skora je simultano korišćenje većeg broja lekova da bi se pospešio terapijski odgovor smatrano lošom kliničkom praksom (termin polipragmazija je često imao pežorativnu konotaciju). U novije vreme, sve boljim razumevanjem mehanizama delovanja psihofarmaka, kao i bržom razmenom informacija, kombinovanje lekova da bi se pospešio odgovor na terapiju postaje zasnovano na bolje proverenim podacima, a time i prihvatljivo i sve češće u kliničkoj praksi, a označava se kao kombinovana terapija ili augmentacija.

Saopštenja koja se odnose na različite strategije augmentacije još uvek su zasnovana na relativno malim grupama ispitanika (u skladu sa prirodom ispitivane pojave). Veoma je malo studija

koje direktno porede pojedine tehnike augmentacije. Ne postoje ni pouzdani podaci o tome kojim grupama 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.

5.5.4.1. *Soli litijuma*

Pojačavanje efekata antidepresiva solima litijuma je jedna od najviše ispitivanih tehnika augmentacije, a prvi izveštaji o primeni ove tehnika pojavili su se krajem 60-tih godina (Rouillon i Gorwood, 1998). Niz radova, uključujući prikaze slučajeva, otvorene studije, placebo kontrolisana ispitivanja (Joffe i sar., 1993; Stein i Bernardt, 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, a studija koje se bave pojačavanjem efekata SSRI je manje (Delgado i sar., 1988; Katona i sar., 1995; Bauman i sar., 1996). Na osnovu meta-analiza procenjeno je da je ova strategija efikasna kod oko 1/2 depresivnih pacijenata.

Mehanizam ove potencijacije objašnjava se činjenicom da joni litijuma dovode do povećanja obrta serotonina u centralnom nervnom sistemu (deMontigny i sar., 1981).

Za sada nisu identifikovani pouzdani prediktori povoljnog odgovora na terapiju antidepresivima uz soli litijuma. Rezultati kliničkih ispitivanja su kontraverzni 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, Nelson, 2000), 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. Bauer i sar. (2000) na osnovu rezultata svoje placebo-kontrolisane studije, zaključuju da lečenje ne bi trebalo da traje kraće od 6 meseci.

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 bubrežnih funkcija i rada štitne žlezde.

5.5.4.2. *Tireoidni hormoni*

Pojačavanje efekata antidepresiva tireoidnim hormonima po efikasnosti je blisko primeni litijumovih soli (55–60%), a potvrđeno je otvorenim i placebo kontrolisanim studijama (Joffe i sar., 1993; Joffe, 1998), kao i meta-analizama (Aronson i sar., 1996). T3 je primenjivan u potencijaciji antidepresivnog delovanja triciklika, IMAO i SSRI (Goodwin i sar., 1982; Joffe, 1988; 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) (Joffe, 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.

5.5.4.3. *Anksiolitici*

5.5.4.3.1. Benzodiazepini

Benzodiazepini se (isuviše) često primenjuju zajedno sa antidepresivima. Iako mogu da pomognu pacijentima ublažavanjem simptoma kao što su anksioznost, agitacija ili nesanica, nemaju efekat na jezgrovne simptome depresije (Sussman, 1993). Pojačavanje delovanja antidepresiva u smislu postizanja povoljnog odgovora kod izostanka oporavka tokom primene antidepresiva ne pominje se u literaturi.

Neka ispitivanja su, ipak, pokazala, da bi primena benzodiazepina mogla biti opravdana kod određenih populacija depresivnih pacijenata tokom početka lečenja. Tako je u studiji Smitha i sar. (1996) nađeno da primena klonazepama tokom prve tri nedelje lečenja fluoksetinom ima pozitivne efekte jer ublažava tegobe pacijentima tokom perioda latence delovanja antidepresiva. Autori pomenute studije pretpostavili su da bi ova tehnika mogla da popravi komplijansu i tako što bi ublažila neželjene efekte SSRI, kao što su porast anksioznosti i insomnija.

5.5.4.3.2. Buspiron

Buspiron, parcijalni agonista 5HT_{1A} 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 placebo kontrolisanim ispitivanjima efekat buspirona u kombinaciji sa antidepresivima nije se razlikovao od placeba (prvenstveno zbog visokih stopa placebo-reaktora, Sussman, 1998).

Prednosti augmentacije efekata antidepresiva buspironom bile bi u tome da se dobro toleriše, dakle da se tokom ovog postupka ne javljaju sedacija, poremećaji psihomotorike, niti seksualna disfunkcija. Naprotiv, kod dela pacijenata kod kojih se seksualna disfunkcija javlja kao neželjeni efekat primene SSRI, buspiron može da dovede do oporavka.

5.5.4.4. *Antikonvulzivi*

Dobro je poznat značaj antiepileptika u lečenju bipolarnih poremećaja raspoloženja. Njihovi antidepresivni efekti takođe su ispitivani, u manjem broju studija (Dietrich i Emrich, 1998).

Pojačavanje antidepresivnih efekata antikonvulziva 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 lamotriginom.

5.5.4.5. *Dopaminergički agensi*

Poznato je da u patofiziologiji depresivnih poremećaja dopaminergički sistemi, pored serotoninskih i noradrenalinskih, imaju važnu ulogu.

Postoji više izveštaja o antidepresivnim efektima dopaminergičkih agenasa, a studija Bouckomsa i Manginija (1992) (citat prema Nierenbergu i sar., 1998) ukazala je na efikasnost DA agoniste, pergolida u teraporezistentnih 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).

5.5.4.6. *Psihostimulansi*

Psihostimulansi su kombinovani sa triciklicima i SSRI kod teraporezistentnih depresivnih bolesnika. Registrovana je redukcija depresivnih simptoma, ali terapijski odgovor često nije perzistirao (Feighner i sar., 1985; 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, te da bi odnos između pomenutih poremećaja trebalo da bude predmet daljih ispitivanja.

6. TRAJANJE ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

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

Kako se na depresiju u novije vreme sve češće gleda kao na hronični i rekurentni poremećaj, sve se više pažnje poklanja njenom dugotrajnom lečenju (Zajecka, 2000). Ispitivanja su pokazala da se rizik od javljanja nove depresivne epizode povećava sa javljanjem svake sledeće, da je rizik od javljanja nove epizode nakon prve oko 50%, a nakon druge se penje na 90% (Keller i sar., 1983; Keller i sar., 1992; Frank i sar., 1990). Svaka sledeća epizoda poremećaja može da se javi ranije (nakon kraćeg slobodnog intervala), da bude teža, da traje duže, i da slabije reaguje na antidepresivnu terapiju (Keller i sar., 1992; Keller i sar., 1984; Rush i Thase, 1997).

Akutna faza lečenja usmerena je na postizanje remisije. Iz podataka o periodu latence u postizanju antidepresivnih efekata, kao i preporuka o racionalnoj primeni antidepresiva (o čemu je već bilo reči) 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. Placebo-kontrolisana ispitivanja su, naime, pokazala da su stope relapsa kod pacijenata koji tokom 6 meseci od postizanja remisije primaju aktivnu supstancu, signifikantno niže od onih iz kontrolne grupe. Ova razlika u statističkoj signifikantnosti se nakon 6 meseci lečenja 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 od toga.

Potreba za profilaktičkom terapijom razmatra se u sledećim okolnostima:

- ◆ ukoliko je pacijent imao 3 ili više epizoda depresije (ali, ako su se tokom poslednje godine javile 4 epizode, radi se o poremećaju sa brzom izmenom ciklusa, najčešće bipolarnom, te antidepresivi mogu biti faktor koji provocira brzu izmenu faza),

-
- ◆ ukoliko je imao dve epizode, a:
 - te dve epizode su bile teške i javile su se u periodu od 3 godine,
 - poremećaj počeo pre 20-te godine,
 - poremećaji raspoloženja u rođaka prvog stepena,
 - javljao se recidiv u roku od godinu dana po isključenju terapije prethodne epizode.
 - ◆ hroničan tok depresije (Osser, 2004; APA, 2000).

Drugi autori (Kennedy, 2001; Zajecka, 2000) 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, te ako postoje okolnosti (neafektivni psihijatrijski ili telesni poremećaji, psihosocijalni stresori) koje mogu doprineti pojavi recidiva.

7. ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) i danas se smatra najbržim i najefikasnijim vidom lečenja velike depresije. Američko udruženje psihijataru procenjuje da je elektrokonvulzivna terapija efikasna u oko 80% pacijenata sa unipolarnom ili bipolarnom depresijom (APA, 1990). Stope remisija nakon primene EKT procenjuju se na 60% do 80%, a efekat se registruje nakon 2 do 4 nedelje lečenja (Kennedy i sar., 2001).

7.1. INDIKACIJE

Primena EKT najčešće se razmatra kod pacijenata rezistentnih na primenu antidepresivnih psihofarmaka. Međutim, veći broj autora danas smatra da bi ovaj vid lečenja trebalo razmotriti kao terapiju prvog izbora kod teških depresija sa izrazitim poremećajima psihomotorike i katatonim fenomenima, psihotičnih depresija, suicidalnih pacijenata, dakle, pacijenata kod kojih je neophodno postići brzu supresiju simptoma, telesno bolesnih osoba, kao i u trudnoći, pa i kod onih pacijenata kod kojih je zabeležen povoljan odgovor na lečenje EKT-om u ranijim epizodama depresije (Kennedy i sar., 2001; Figiel i sar., 1998).

7.2. EFIKASNOST

Niz ispitivanja bio je posvećen identifikaciji prediktora efekata EKT. Iako su klasične studije, izvedene tokom 70-tih godina, kao varijable povezane sa povoljnim efektima lečenja elektrokonvulzijama izdvajale "endomorfnu" obeležja, savremena ispitivanja nisu uspela da potvrde postojanje povezanosti između prisustva melanholičnog tipa depresije i povoljnog ishoda primene elektrokonvulzija (Sackeim i sar., 1995). Potencijalnim prediktorima povoljnog ishoda lečenja EKT-om smatraju se: starije životno doba i prisustvo psihotičnih i katatonih simptoma (Figiel i sar., 1998). Nasuprot navedenom, ukoliko depresivna epizoda traje duže, verovatnoća da će EKT dovesti do oporavka je manja. Niže stope oporavaka zabeležene su i kod pacijenata koji, pre primene elektrokonvulzija, nisu povoljno reagovali na lečenje triciklicima, ali valja imati u vidu da se ova konstatacija ne odnosi na pacijente rezistentne na primenu antidepresiva druge generacije (Prudic i sar., 1996; Sackheim i sar., 1995).

7.3. NEŽELJENE POJAVE

EKT uz primenu kratkotrajne opšte anestezije sa miorelaksacijom predstavlja bezbednu terapijsku proceduru, sa veoma niskim stopama morbiditeta i mortaliteta. Stope mortaliteta povezane sa EKT-om procenjuju se na 0,2 letalna ishoda na 10.000 primenjenih tretmana, i najčešće su povezane sa kardiovaskularnim komplikacijama (Kennedy i sar., 2001).

Kognitivni neželjeni efekti obuhvataju tranzitornu retrogradnu amneziju, koja se na testovnom materijalu ne registruje 6 meseci nakon tretmana. Interiktalni delirijum opisan je kod starijih osoba, osoba sa Parkinsonovom ili Alchajmerovom bolešću, kardiovaskularnim poremećajima, ili kod pacijenata kod kojih su pre primene EKT-a registrovane strukturne promene centralnog nervnog sistema (Figiel i sar., 1998).

7.4. POSEBAN OPREZ

Kod svih pacijenata se pre primene EKT-a savetuje detaljna dijagnostička evaluacija, koja se u prvom redu odnosi na bolesti CNS-a, kardiovaskularnog sistema, bolesti respiratornog trakta, i koštano-mišićnog sistema. Nakon detaljnog psihijatrijskog i neurološkog pregleda dolazi u obzir i konsultacija kardiologa, ukoliko se registruje postojanje poremećaja ritma. Na ovaj način mogu se identifikovati stanja povezana sa povećanim rizikom od komplikacija tokom primene elektrokonvulzija. To su:

- ◆ svež infarkt miokarda,
- ◆ bolesti koje dovode do povećanja intrakranijalnog pritiska,
- ◆ bolesti koje dovode do oštećenja hematoencefalne barijere (multipla skleroza, skorašnji cerebrovaskularni insult),
- ◆ aneurizme,
- ◆ poremećaji koagulacije krvi.

7.5. KONKOMITANTNA TERAPIJA

Tokom primene EKT-a treba izbegavati primenu lekova koji utiču na konvulzivni prag, ili one kod kojih postoji interakcija sa anestheticima (teofilin, lidokain). Antidiabetici se po pravilu ne daju pre primene EKT-a da bi se izbegao rizik od pojave hipoglikemije. Pacijenti koji se leče i zbog epilepsije trebalo bi da nastave sa svojom redovnom terapijom, a ukoliko se tokom primene EKT-a javi problem oko izazivanja konvulzija razmatra se oprezno smanjivanje doza antiepileptika.

Što se tiče primene psihofarmaka tokom EKT-a nije pokazano da je antidepresivni efekat bolji ukoliko se antidepresivni psihofarmaci primenjuju simultano sa elektrokonvulzijama. Ukoliko je primena antipsihotika neophodna (za kontrolu agitacije ili psihotičnih simptoma) najbezbednija je primena snažnih, incizivnih. Benzodiazepini mogu ometati indukciju konvulzija, tako da bi ih u načelu valjalo isključiti iz terapije ili primenjivati u najmanjim efikasnim dozama. Doza benzodiazepina ne treba da se redukuje bar 24-48 sati pre primene EKT a, čime se smanjuje rizik od nastanka prolongiranih konvulzija ili epileptičnog statusa.

7.6. TRAJANJE LEČENJA

Elektrokonvulzivna terapija tokom akutne faze lečenja primenjuje se 2 do 3 puta nedeljno, tokom 4 do 6 nedelja. Ukoliko se EKT primenjuje dva puta nedeljno kognitivni neželjeni efekti su manje izraženi, ali se terapijski efekti javljaju kasnije. Primena unilateralnih elektrokonvulzija takođe je povezana sa manjom izraženošću kognitivnih neželjenih efekata.

EKT je značajan vid lečenja i u prevenciji relapsa. Pokazalo se, naime, da su stope relapsa nakon akutne faze lečenja elektrokonvulzijama visoke i iznose, ukoliko se nakon akutne faze ne primeni produžna terapija od 50 do 95%. Stope relapsa kod pacijenata kod kojih se, nakon akutne faze lečenja EKT–om nastavi sa primenom produžne psihofarmakoterapije, veće su nego kod onih kod kojih produžna terapija predstavlja nastavak akutnog lečenja psihofarmacima. Stopa relapsa visoka je pogotovo kod pacijenata kojima je EKT bila indikovana zbog rezistencije na primenu psihofarmaka (Sackeim i sar., 1990). Zbog toga se u ovoj populaciji pacijenata razmatra primena produžne (traje 6 meseci od postizanja oporavka) i profilaktičke elektrokonvulzivne terapije (traje duže od 6 meseci). Preporuke vezane za frekvenciju aplikacije EKT–a tokom produžnog lečenja manje su jasne nego one vezane za akutnu fazu. Jedna od njih savetuje postepeno produžavanje intervala između tretmana: jednom nedeljno za prve 4 nedelje, svakih 10 dana sledećih mesec dana, a potom svake dve nedelje tokom naredna 4 meseca, imajući u vidu da je zapaženo da se, ukoliko je interval između tretmana duži od dve nedelje, stopa relapsa značajno povećava (Figiel i sar., 1998). Tokom poslednjeg meseca lečenja savetuje se postepeno uvođenje antidepressivne terapije (profilaksa).

8. POSEBNI PROBLEMI U LEČENJU DEPRESIVNIH POREMEĆAJA

8.1. KOMORBIDITET

Komorbiditet depresije sa neafektivnim psihijatrijskim poremećajima, poremećajima ličnosti i telesnim poremećajima je čest.

Prisustvo poremećaja iz pomenutih grupa može bitno uticati na ispoljavanja, tok, reagovanje na terapiju i prognozu depresivnih poremećaja.

Zato su komorbidni poremećaji jedan od čestih faktora povezanih sa teraporezistencijom.

Preporučuje se da se evaluiraju, kako na početku lečenja, tako i, ukoliko se teraporezistencija javi, u svakoj od opisanih faze rezistencije.

8.2. NEAFEKTIVNI PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI

8.2.1.1. Anksiozni poremećaji

U savremenim klasifikacionim sistemima depresivni i anksiozni poremećaji svrstani su, arbitrarno, u posebne kategorije, i shodno tome, trebalo bi ih smatrati posebnim jedinicama. U idealnom slučaju, drugim rečima, da ove dve grupe poremećaja predstavljaju klinički zasebne entitete, bilo bi moguće razlikovati ih na osnovu karakteristika kojima su određene, te na osnovu toga indikovati adekvatnu terapiju i davati kompetentne prognoze (Dubovsky, 1990).

U kliničkoj praksi, međutim, granice između anksioznosti i depresije nisu jasne, kod velikog broja pacijenata sreću se istovremeno, ili alternirajući tokom poremećaja, i depresivni i anksiozni simptomi, te je moguće opisati čitav spektar stanja u kojem se anksioznost i depresija javljaju kao dva ekstrema (Nutt, 1997). Pokazano je, naime da se anksiozni simptomi javljaju u preko 95% depresivnih pacijenata (Hamilton, 1998), dok se procene vezane za zastupljenost depresivnih simptoma kod pacijenata sa anksioznošću penju i do 65% (Roth i sar., 1972). Epidemiološke studije pokazale su da približno polovina pacijenata kod kojih je utvrđeno postojanje poremećaja raspoloženja, tokom života zadovolji i kriterijume za postojanje anksioznog poremećaja (Regier i sar., 1998).

Novija ispitivanja, međutim, ukazuju na značajno prepokrivanje depresije i anksioznosti, kako u pogledu kliničkih ispoljavanja, tako i kada se radi o neurobiološkim abnormalnostima (Keller i Hanks, 1995).

Značaj dijagnostikovanja anksioznosti kod depresivnih pacijenata istican je u velikom broju radova. Utvrđeno je da kod depresivnih pacijenata prisustvo anksioznosti ukazuje na težinu poremećaja, izrazitiji poremećaj u socijalnom funkcionisanju, hroničan tok, da ovi pacijenti slabije reaguju na antidepresivnu farmakoterapiju, da poremećaj ima lošiji ishod, kao i da je rizik od suicida kod ovih bolesnika visok (Coryell i sar., 1988; Clayton i sar., 1991; Clayton, 1990; Noyes i sar., 1980; Fawcet, 1997; Bakish, 1999).

Efikasnost antidepresivnih psihofarmaka potvrđena je kod pacijenata sa depresijom i anksioznošću (Schatzberg, 2000).

Racionalan izbor antidepresivnih psihofarmaka uključuje antidepresive iz grupa SSRI, SNRI, SARI, NaSSa i RIMA, imajući u vidu njihovu efikasnost, kao i povoljniji profil neželjenih efekata i manji rizik od letalnog ishoda u slučaju predoziranja u poređenju sa triciklicima.

Preporučuje se da se lečenje *paničnog poremećaja* antidepresivima iz grupe SSRI počne sa manjim dozama (da bi se izbegla inicijalna aktivacija i porast anksioznosti). Tokom prve tri nedelje lečenja može se ordinirati benzodiazepin, čime se ublažavaju neželjeni efekti, popravljaju komplikacija i smanjuje rizik od prekida terapije (Furukawa i sar., 2000). Kod teraporezistentnih pacijenata zabeležena je efikasnost valproata (Woodman i Noyes, 1994). Efikasnost venlafaksina takođe je potvrđena (Pollack i sar., 1996).

Terapija *opsesivno-kompulzivnog poremećaja* po pravilu zahteva veće doze antidepresiva (na primer 60–80mg fluoksetina dnevno), a period latence može biti duži (do 10 nedelja). Ukoliko lečenje SSRI ne da valjane efekte, klomipramin u dozama do 250mg dnevno je jedna terapijska opcija. Primena antipsihotika indikovana je ukoliko su prisutni psihotični simptomi, ili ako postoji shizotipalni poremećaj. Mišljenja o primeni atipičnih antipsihotika i dalje su podeljena. Zapaženo, je naime, da risperidon i klopazin mogu da dovedu do egzacerbacije opsesivnih simptoma kod shizofrenih pacijenata, ali ima izveštaja o njihovoj efikasnosti kod nepsihotičnih, teraporezistentnih pacijenata sa opsesivno kompulzivnim poremećajem (March i sar., 1997).

8.2.1.2. Zloupotreba psihoaktivnih supstanci

Procene o zastupljenosti poremećaja raspoloženja i anksioznih poremećaja među osobama koje upotrebljavaju psihoaktivne supstance kreću se između 30% i 60%. Oko 1/3 pacijenata sa poremećajima raspoloženja u anamnezi imaju zloupotrebu psihoaktivnih supstanci. Odnos između pomenutih poremećaja može biti dvojak: zloupotreba psihoaktivnih supstanci može da dovede do niza socijalnih, psiholoških i fizioloških poremećaja koji kulminiraju depresijom, ili može biti pokušaj "samolečenja" u osnovi postojećeg poremećaja raspoloženja. Dijagnostikovanje depresije kod ovakvih poremećaja podrazumevalo bi diferenciranje između "primarnih" simptoma depresivnog poremećaja i "sekundarnih". Smatra se da se sekundarni depresivni simptomi povlače tokom perioda apstinencije, za razliku od primarnih, koji mogu hronološki prethoditi upotrebi supstanci, perzistiraju nakon detoksikacije, a u anamnezi postoje periodi apstinencije. Važni su i podaci o postojanju poremećaja raspoloženja u porodici.

Zloupotreba psihoaktivnih supstanci ne samo što otežava dijagnostikovanje poremećaja raspoloženja, nego je povezana i sa smanjenom komplijansom, teraporezistencijom, kao i hroničnim tokom poremećaja (Enns i sar., 2001).

Jedna randomizirana klinička studija ukazala je na efikasnost fluoksetina u redukciji depresivnih simptoma ali i u prevenciji alkoholnog relapsa (Cornelius i sar., 1997; Mason i sar., 1996). Preporučuje se izbegavanje upotrebe benzodiazepina zbog rizika od razvoja zavisnosti.

8.2.1.3. Demencije

Depresivni simptomi mogu se javiti kao prodromi demencije, predstavljati faktor rizika za njen razvoj, ili komplikovati tok ovog poremećaja (Raskind, 1998). Postoji značajno prepokrićvanje simptoma, kao što su apatija, pasivnost, gubitak interesa, smetnje koncentracije, anksioznost, između različitih tipova demencija, uključujući Alchajmerovu bolest, i depresije (Heun i sar., 2001). Afektivni simptomi kod demencija mogu biti kratkog trajanja, rekurentni, i ne tako duboki kao kod velike depresije. Subjektivne žalbe na gubitak koncentracije i smetnje pamćenja, mogu ukazati na postojanje poremećaja raspoloženja. Treba obratiti pažnju i na postojanje simptoma kao što su gubitak samopoštovanja, pesimizam, preokupacije smrću i suicidalni podsticaji.

Lečenje komorbidne depresije kod pacijenata sa demencijom može popraviti kvalitet života i svakodnevno funkcionisanje.

Efikasnost niza antidepresiva je potvrđena kod ovih pacijenata. Racionalno je izbegavati one sa prominentnim antiholiergičkim efektima, jer mogu dovesti do pogoršanja kognitivnog funkcionisanja (APA, 2000).

8.2.1.4. Postraumatski stresni poremećaj

U lečenju depresije komorbidne sa postraumatskim stresnim poremećajem savetuje se izbegavanje benzodiazepina, pogovo ukoliko postoje podaci o ranijoj štetnoj upotrebi psihoaktivnih supstanci. Primena SSRI može ponekada dovesti do egzacerbacije košmara. Primena trazodona u večernjoj dozi korisna je kod nesanica (Hertzberg i sar., 1996). Primenjuju se i antikonvulzivi, koji povoljno utiču na iritabilnost i agresiju (Fesler, 1991).

8.2.2. Poremećaji ličnosti

Odnos između strukture ličnosti i depresije veoma je složen: crte ličnosti mogu predisponirati razvoj depresije; depresivna ličnost može biti subsindromalna ekspresija afektivnih poremećaja; poremećaj ličnosti može da koegzistira sa depresijom; struktura ličnosti ima ulogu patoplastičnog faktora i utiče na kliničku ekspresiju depresivnog poremećaja; karakteristike ličnosti mogu se menjati nakon jedne ili više depresivnih epizoda; struktura ličnosti utiče na tok i ishod depresije, kao i na odgovor na primenu antidepresivne terapije (Phillips i sar., 1990).

Zastupljenost poremećaja ličnosti u populacijama pacijenata sa depresijom varira u odnosu na ispitivanu populaciju pacijenata (hospitalizovani ili nehospitalizovani), metode evaluacije, primenjene dijagnostičke kriterijume, kao i način prikupljanja podataka. Ipak, u novijim ispitivanjima se procenjuje da se učestalost poremećaja ličnosti kod hospitalizovanih depresivnih poremećaja kreće između 40 i 50%, pri čemu su najzastupljeniji poremećaji iz klastera strašljivaca i dramatika (Mulder i sar., 2003).

Niz ispitivanja koja su se odnosila na reagovanje na terapiju depresivnih pacijenata, izvedenih tokom 70-tih i 80-tih godina ukazivao je na to da depresivni pacijenti sa poremećajem ličnosti slabije reaguju na primenu antidepresivnih psihofarmaka nego oni sa adekvatnom strukturom ličnosti. Rezultati novijih istraživanja u pogledu ovog odnosa nisu jednoznačni. Deo studija, naime, potvrđuje navedene stavove (O'Lerary i Costello, 2001; Patience i sar., 1995), dok određen broj istraživanja ne nalazi razlike u pogledu reagovanja na terapiju pomenutih populacija pacijenata (Duggan i sar., 1990; Surtees i Wainwright, 1996). Pri interpretaciji ovih nalaza možda bi trebalo imati u vidu i okolnost da su antidepresivi iz grupe SSRI u ovakvim istraživanjima zastupljeni tek od 90-tih godina, a da deo novijih ispitivanja ukazuje da depresivni pacijenti sa poremećajima ličnosti, pogotovo iz klastera dramatika, bolje reaguju na primenu SSRI nego na lečenje triciklicima (Mulder i sar., 2003).

Novije studije, takođe, ukazuju da premorbidna struktura ličnosti predstavlja prediktor "adekvatnosti" primenjene antidepresivne terapije. Na osnovu pregleda literature Mulder (2002) zaključuje da pacijenti sa komorbidnim poremećajem ličnosti i depresijom imaju manje šanse da budu adekvatno lečeni antidepresivima, nego oni bez patoloških crta ličnosti.

Kod ovih pacijenata racionalan izbor bio bi antidepresiv iz grupe SSRI, kako zbog svoje efikasnosti, povoljnijeg profila neželjenih efekata, tako i zbog toga što su antidepresivi ove grupe bezbedniji pri predoziranju.

Poseban problem predstavlja lečenje depresije kod osoba sa emocionalno nestabilnim *border-line poremećajem ličnosti*. Ispoljavanja depresije kod ovih osoba karakterišu emocionalna praznina, impulsivnost, poremećaj kontrole impulsa i autoagresija (Rogers, i sar, 1995). Pored SSRI čija je efikasnost potvrđena (Cornelius i sar., 1990), karbamazepin i valproat mogu biti korisni kod poremećaja kontrole impulsa (Wilcox, 1995), a antipsihotici su često potrebni pogotovo za kontrolu nemira i agitacije. Primenjivani su klasični antipsihotici (haloperidol u dozi od 6 mg dnevno, Soloff i sar., 1993), a u novije vreme ispituje se primena risperidona i olanzapina (Zanarini i Frankenburg, 2001). Kod teraporezistentnih pacijenata sa ozbiljnim automutilacijama opisani su povoljni efekti klozapina (Chengappa i sar., 1999; Benedetti i sar., 1998).

8.2.3. TELESNE BOLESTI

Pažljiva evaluacija postojanja telesnih poremećaja kod pacijenata sa depresivnim simptomima savetuje se kako pre započinjanja antidepresivne terapije, tako i u svim stadijumima teraporezistencije, ukoliko se ona javi. Odnos telesnih bolesti i depresivnih simptoma važan je iz nekoliko razloga (Charney i sar., 1998):

1) telesna bolest može biti u osnovi poremećaja, a ispoljavati se i depresivnim simptomima. Ponekad adekvatno lečenje osnovne telesne bolesti, dovodi do oporavka psihičkog stanja. Ipak, kod značajnog dela pacijenata je, pored terapije telesnog poremećaja, neophodna i antidepresivna farmakoterapija. Telesne bolesti koje mogu biti povezane sa javljanjem depresivnih simptoma prikazane su u Tabeli 16.;

2) brojni lekovi koji se koriste u lečenju telesnih bolesti mogu dovesti do javljanja depresivnih simptoma. Do povlačenja simptoma depresije može doći nakon ukidanja, ili zamene takvih lekova, što često nije moguće u sklopu lečenja telesne bolesti, tako da i kod ovakvih pacijenata može postojati potreba za primenom antidepresivnih psihofarmaka. Grupe lekova koje mogu biti povezane sa javljanjem depresivnih simptoma prikazane su u Tabeli 17.;

Tabela 17. Lekovi i psihoaktivne supstance i indukcija simptoma depresije

Antihipertenzivi	<ul style="list-style-type: none"> • rezerpin • propranolol • metil-dopa • guanetidin • klonidin
H2 blokatori	<ul style="list-style-type: none"> • cimetidin
Citostatici	
Kortikosteroidi	
Oralni kontraceptivi	
Zloupotreba:	<ul style="list-style-type: none"> • PCP • marihuana • amfetamini • kokain • opijati • sedativi-hipnotici • alkohol

Tabela 16. Telesne bolesi povezane sa javljanjem depresivnih simptoma

KARDIOVASKULARNE	
	Miokardiopatija Kongestivna srčana insuficijencija Infarkt miokarda Cerebralna ishemija
NEUROLOŠKI POREMEĆAJI	
	Alchajmerova bolest Parkinsonova bolest Multipla skleroza Povrede Tumori Wilsonova bolest Narkolepsija
MALIGNE BOLESTI (NAJČEŠĆE)	
	Karcinom bronha Karcinom pankreasa
ENDOKRINI POREMEĆAJI	
	Hipotireoidizam Hipertireoidizam Kušingova bolest Adisonova bolest Hiperparatireoidizam Hipoparatireoidizam Dijabetes mellitus Feohromocitom Karcinoid Poremećaj funkcije gonada
INFektivNE BOLESTI	
	Hepatitis Tuberkuloza Lues Mononukleoza Encefalitis Lajmska bolest HIV
AUTOIMUNE BOLESTI	
	SLE Skleroderma Dermatomiozitis
DEFICIT	
	Folati B12 B6 B2 B1 Gvožđe

3) konačno, postojanje telesnih premećaja bitno utiče na izbor antidepresiva, imajući u vidu kako neželjene efekte antidepresiva, tako i njihove moguće interakcije sa lekovima koje pacijent uzima zbog telesne bolesti. Neke preporuke o izboru antidepresiva kod pacijenata sa telesnim poremećajima prikazane su u Tabeli 18.

Tabela 18. Izbor antidepresiva kod pacijenata sa telesnim oboljenjima

KOMORBIDNA TELESNA BOLEST	MOGUĆI ANTIDEPRESIVI	OPREZ ⚠ IZBEGAVATI
<i>Kardiovaskularne bolesti</i>		
Kongestivna srčana insuficijencija Ishemična bolest Poremećaji sprovođenja Tahikardija	SSRI, trazodon, mianserin, RIMA, a od antidepresiva nove generacije bupropion i mirtazapin, tianeptin	TCA
Ortostatska hipotenzija		Savetuje se postepeno uvođenje lekova kao što su mianserin, trazodon, mirtazapin, uz normalan unos soli i kontrolu TA
Hipertenzija		Venlafaksin u većim dozama može dovesti do skoka TA. Oprez: RIMA
<i>Neurološke bolesti</i>		
Epilepsija	SSRI, RIMA, mirtazapin	Mianserin, maprotilin, klomipramin, bupropion
Organski psihosindrom	SSRI, trazodon, mianserin, RIMA, bupropion	Lekovi sa antiholinergičkim efektima mogu pogoršati kognitivno funkcionisanje (TCA)
Migrene	trazodon, amitriptilin	
Parkinsonova bolest	RIMA, mianserin	
Insult	SSRI, RIMA, mianserin, trazodon	TCA
Hronični bol	SSRI, venlafaksin, amitriptilin	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		
Peptički ulkus	SSRI, vanlafaksin	
Hronična opstipacija	SSRI	Izbegavati lekove sa antiholinergičkim efektima ⚠TCA
<i>Oftalmološki poremećaji</i>		
Angularni glaukom		Izbegavati lekove sa antiholinergičkim efektima ⚠TCA, ukoliko su neophodni obezbediti kontrole intraokularnog pritiska
<i>Maligne bolesti</i>		
	Izbor u skladu sa osnovnom bolešću	
<i>Smetnje mokrenja (hiperplazija prostate)</i>		
		Izbegavati lekove sa antiholinergičkim efektima ⚠TCA

8.3. POSEBNE POPULACIJE PACIJENATA

8.3.1. Depresija u starih osoba

Iako procene o učestalosti depresija u starih osoba ukazuju da je ona manja nego u osoba srednjeg životnog doba, depresija u starih predstavlja značajan zdravstveni problem, pogotovo u populacijama hospitalizovanih bolesnika, korisnika gerontoloških ustanova i pacijenata sa demencijom, pretežno vaskularnom (Thorpe i sar., 2001).

8.3.1.1. Izbor leka

Kada je reč o efikasnosti antidepresivnih psihofarmaka, najveći broj podataka kojima raspoložemo potiče iz studija izvedenih uključivanjem ispitanika srednjeg životnog doba, dok je manji broj ispitivanja posvećen efikasnosti antidepresiva u gerijatrijskoj populaciji. Nekoliko meta-analiza pokazalo je, ipak, da su antidepresivi efikasni u terapiji ove populacije pacijenata (Gerson i sar., 1977; McCusker i sar., 1998; Mittmann i sar., 1997). Efikasnost antidepresiva nove generacije bitno se ne razlikuje, od efikasnosti triciklika. Efikasnost moklobemida potvrđena je meta-analizama (Angst i Stabl, 1992; Amrein i sar., 1997), a u randomiziranim studijama registrovani su povoljni efekti fluoksetina (Tollefson i sar., 1995).







Na izbor antidepresiva u lečenju ove grupe pacijenata značajnije će uticati razlike između pojedinih klasa antidepresivnih psihofarmaka u pogledu neželjenih efekata.

Dobro je poznato da TCA izazivaju niz kardiovaskularnih i antiholinergičkih neželjenih efekata, zbog čega se u algoritmu za lečenje depresije u starih ne nalaze na mestu lekova prvog izbora.

SSRI imaju bezbedniji profil neželjenih efekata, ali treba imati u vidu da u ovoj populaciji pacijenata češće mogu uticati na pojavu ekstrapiramidnih simptoma. SSRI su, takođe, inhibitori mikrozomalnih enzima, tako da pri njihovoj primeni valja voditi računa o konkomitantnoj terapiji koju gerijatrijski pacijenti često dobijaju.

Elektrokonvulzivna terapija u ovoj populaciji pacijenata je efikasna, bezbedna nakon odgovarajuće dijagnostičke evaluacije i medicinske pripreme, a indikovana kako kod pacijenata kojima je neophodna brza supresija depresivnih simptoma, tako i kod onih koji ne tolerišu neželjene efekte antidepresivnih psihofarmaka.

Tabela 19. Preporuke o lečenju depresije u starih osoba

Nivo dokaza	Depresije u starih osoba		Stepen preporuke
	Lek prvog izbora	<ul style="list-style-type: none">◆ moklobemid◆ citalopram, bupropion, fluvoksamin, mirtazapin, nefazodon, paroksetin, sertralin, venlafaksin, tianeptin	
	Lek drugog izbora	<ul style="list-style-type: none">◆ fluoksetin◆ trazodon	
	Lek trećeg izbora	<ul style="list-style-type: none">◆ triciklici, maprotilin	

8.3.1.2. Trajanje lečenja

Kada se radi o trajanju antidepresivne terapije, imajući u vidu da je pokazano da su stope relapsa u gerijatrijskoj populaciji veće (Reynolds i sar., 1996) savetuje se da se, nakon postizanja zadovoljavajućih efekata terapije, sa lečenjem nastavi tokom dve godine.

8.3.2. Lečenje depresija u pojedinim generativnim fazama kod žena

8.3.2.1. Depresija u trudnoći

Lečenje depresije u trudnoći predstavlja složen problem, povezan sa procenama koristi od primenjene terapije u odnosu na potencijalne rizike.

Veoma je verovatno da će prekid terapije tokom trudnoće dovesti do relapsa. Ispitivanja su pokazala da 3/4 gravidnih eutimičnih pacijentkinja koje prekinu terapiju doživi relaps do kraja trudnoće, pri čemu se najveći broj relapsa događa u prvom trimestru (Cohen i Rosenbaum, 1998). Potencijalne posledice ovakvih relapsa su neadekvatna prenatalna nega, pothranjenost, obstetričke komplikacije, postpartalna depresija, kao i potencijalna štetna upotreba alkohola, duvana i droga (Llewellyn i sar., 1997; Altshuler i sar., 1998). Pored toga, nagli prekid antidepresiva može da dovede do diskontinuiranih simptoma.

Sve je više podataka koji ukazuju da primena TCA i SSRI tokom trudnoće ne dovodi do povećanog rizika od kongenitalnih malformacija (Stewart, 2000). U većem broju meta-analiza i prospektivnih studija (Wisner i sar., 1999; Altshuler i sar., 1996) nije pokazano da je primena fluoksetina povezana sa teratogenim efektima. Teratogenost nije bila povezana ni sa primenom drugih SSRI i TCA (citalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, Patuszak i sar., 1993; Altshuler i sar., 1996; Kulin i sar., 1998). Podataka o dugotrajnim efektima primene antidepresiva je manje, ali ni oni ne ukazuju na razlike između predškolske dece koja su intrauterino bila eksponirana SSRI ili TCA, i onih koja nisu, u pogledu IQ-a, razvoja govora, i ponašanja (Nulman i sar., 1997; Misri i Sivertz, 1991).

U kasnijim fazama trudnoće može biti potrebna korekcija doza antidepresiva (zbog promena metabolizma i sledstvenog pada koncentracija lekova u plazmi).

Primena elektrokonvulzivne terapije, uz odgovarajuću dijagnostičku evaluaciju i pripremu, takođe se smatra bezbednom (Thorpe i sar., 2001; Figiel i sar., 1998; Sackeim i sar., 1995).

8.3.2.2. Postpartalna depresija

Epizode postpartalne depresije javljaju se između druge i 26-te nedelje nakon porođaja, a njihova učestalost procenjuje se na oko 10–15% (Kornstein, 1997). Faktori rizika za javljanje postpartalne depresije uključuju:

- ◆ ranije epizode postpartalne depresije,
- ◆ poremećaj raspoloženja u anamnezi,
- ◆ prisustvo depresivnih simptoma tokom trudnoće,
- ◆ pozitivna porodična anamneza za depresiju,
- ◆ nedostatak socijalne podrške,
- ◆ hronični stres,
- ◆ lošiji socioekonomski status,
- ◆ visok nivo izraženih emocija kod partnera.

Savetuje se pažljivo praćenje žena kod kojih postoje navedeni faktori rizika.

Kada se radi o pacijentkinjama koje u anamnezi imaju epizode postpartalne depresije razmatra se potreba profilaktičke terapije. Nađeno je, naime, da su stope recidiva kod žena kod kojih se 24 sata nakon porođaja počne sa profilaksom značajno manje, nego kod onih koje profilaktičnu terapiju ne dobijaju (6,7% vs 62%, Wisner i sar., 2001).

Kada se radi o bezbednosti primene antidepresiva tokom dojenja jasne preporuke ne postoje. Rezultati preliminarnih ispitivanja u kojima su u plazmi odojčadi registrovane niske koncentracije antidepresiva, nisu ukazali na neželjene pojave u dece (Taddio i sar., 1996 – fluoksetin, TCA – Wisner i sar., 1996), ali podataka o dugotrajnim efektima antidepresivne terapije tokom dojenja nema (Llewellyn i sar., 1997).

9. KOMPLIJANSA

9.1. ZASTUPLJENOST IZOSTANKA KOMPLIJANSE

Istraživanja izvedena na američkom i evropskom kontinentu pokazala su da se, uprkos tome što su u upotrebu, tokom poslednjih desetak godina, uvedeni antidepresivni psihofarmaci sa povoljnijim profilom neželjenih efekata i manjim rizikom od ozbiljnih neželjenih događaja u odnosu na klasične, i dalje značajan broj depresivnih pacijenata ne pridržava uputstava o uzimanju ovih lekova. U nizu ispitivanja stope nepridržavanja preporukama vezanim za uzimanje antidepresivne terapije kreću se od 40% do 70% (Delgado, 2000; Pampallona i sar., 2002). Pregledom literature Lingam i Scott (2002) zaključuju da se stopa pridržavanja preporukama o antidepresivnoj terapiji nije bitno menjala od 70-tih godina dvadesetog veka, a kreće se oko 40%.

Izostanak komplijanse je multifaktorijalan fenomen i na njegovu pojavu utiče niz činilaca vezanih za stavove pacijenta o depresivnom poremećaju, neželjene efekte lekova, neefikasnost lekova, troškove lečenja, donošenje odluka u vezi lečenja koje može biti uplivisano samim simptomima poremećaja, kao i niz socijalnih i kulturnih faktora.

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

9.2. PREDIKTORI IZOSTANKA KOMPLIJANSE

Ispitivan je niz faktora za koje se smatralo da mogu doprineti pojavi izostanka komplijanse: demografske karakteristike pacijenata, težina psihopatologije, neželjeni efekti terapije, izbor antidepresiva, odnos između pacijenta i terapeuta, karakteristike ličnosti pacijenta kao i edukacija bolesnika (Nemeroff, 2003). Najveći broj ispitivanja kao snažan prediktor komplijanse identifikuje edukaciju pacijenta (Pampallona i sar., 2002).

9.3. KAKO POSUMNJATI NA IZOSTANAK KOMPLIJANSE

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,
- ◆ pacijent se žali da ne može da si priušti lečenje,
- ◆ postoji sekundarna dobit od depresije.

9.4. KAKO POPRAVITI KOMPLIJANSU

U studiji Lin i sar. (1995, citat prema Delgadu, 2000) prikupljeni su od pacijenata podaci o uzrocima prevremenog prekida terapije. Najčešći su bili (pacijenti su mogli da daju više od jednog odgovora): neželjeni efekti (62%), lekovi im više nisu potrebni (56%), osećaju se bolje (50%), lekovi ne deluju (32%), nemaju više lekova (11%).

Strategije usmerene na to da poprave komplijansu depresivnih pacijenata mogu se podeliti u dve grupe:

1. edukacija pacijenata i njihovih porodica,
2. zbrinjavanje pacijenata sa neželjenim efektima antidepresiva.

9.4.1. Edukacija pacijenata i njima bliskih osoba

Edukacija pacijenata i njihovih porodica treba da bude usmerena na pogrešne koncepte pacijenta o samom poremećaju, kao i o terapiji, da ukaže na potencijalne neželjene efekte lekova, ali i očekivane dobiti, te da upozna bolesnike i njima bliske osobe, sa koristima koje donosi redovna terapija i sa rizicima koje nosi prevremeni prekid lečenja.

Tabela 20. Neke činjenice vezane za depresiju

<ul style="list-style-type: none"> • Depresija je bolest, a ne slabost. • Oporavak je pravilo, pre nego izuzetak. • Terapija je efikasna i postoji mnogo mogućnosti u lečenju. • Cilj lečenja je postizanje remisije i njeno održavanje, a ne samo prigušivanje simptoma. • Rizik od ponovne pojave simptoma nakon prekida lečenja je visok: <ul style="list-style-type: none"> – oko 50% nakon prve epizode, – oko 70% nakon druge epizode, – oko 90% nakon treće epizode. <p>Pacijent i porodica treba da budu upoznati sa ranim znacima eventualnog pogoršanja.</p>

Najvažnije činjenice vezane za antidepresive i depresivni poremećaj, sa kojima je važno upoznati kako pacijente tako i njima bliske osobe prikazane su u Tabelema 20 i 21 (Delgado, 2000).

Tabela 21. Važne činjenice o antidepresivima

- Lekove treba uzimati svakodnevno.
- Antidepresive treba uzimati najmanje 2 do 4 nedelje da bi se videli prvi značajni efekti.
- Treba nastaviti sa lečenjem i kada se pacijent oseća bolje.
- Ne treba prekinuti sa lečenjem pre nego što se konsultuje lekar.
- Važno je da pacijent ima mogućnosti da porazgovara o svemu što mu je nejasno oko lečenja.
- Lekove treba uzimati svakodnevno.

Najčešće zablude vezane za depresiju i antidepresive prikazane su u Tabelama 22 i 23 (Delgado, 2000). O pomenutim zabludama dobro je raspravljati tokom lečenja.

Pokazalo se da sasvim jednostavne poruke mogu mnogo da pomognu pacijentima u pridržavanju saveta o terapiji, što bi trebalo da doprinese povoljnijem toku i ishodu depresivnog premećaja.

Da bi se pacijentu olakšalo pridržavanje uputstava 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 drugih telesnih poremećaja (ova situacija pogotovo je česta u starijih osoba, gde se nepridržavanje uzimanju lekova javlja kod gotovo 3/4 pacijenata (Salzman, 1995)).

Tabela 22. Najčešće zablude o depresiji

“Depresija je prirodna reakcija“
“Depresivan sam zato što sam slab i/ili loš“
“Depresivan sam jer se ne trudim dovoljno“
“Nikada neću biti sposoban za normalan život“
“Lekovi mi ne mogu pomoći“

Tabela 23. Najčešće zablude o antidepresivima

“Antidepresivi izazivaju zavisnost“
“Antidepresivi utiču na um“
“Antidepresivi podižu“
“Kada se oporavim lekovi mi više nisu potrebni“

Važno je i bliskim osobama objasniti na koji način da pacijentu daju podršku. "Ohrabrenja" u smislu komentara "nije ti ništa, ne trebaju ti lekovi" mogu biti jednako štetna kao i preterano "savesna" podsećanja pacijenta na uzimanje lekova, koja depresivnim osobama mogu da ostave 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).

9.4.2. Zbrinjavanje pacijenata sa neželjenim efektima antidepresiva

Neželjeni efekti antidepresiva mogu se javiti tokom terapije akutne faze, i tokom produžne i profilaktičke terapije.

U toku terapije akutne faze neželjeni efekti, detaljnije opisani ranije, mogu se ublažiti spontano (razvoj tolerancije tokom prvih nedelja lečenja), korigovanjem doze leka, (ali ne na račun efikasnosti terapije), a ukoliko i pored pomenutih intervencija perzistiraju i pacijent ih teško podnosi, indikovano je razmotriti zamenu antidepresiva.

Tokom produžne i profilaktičke terapije najčešći neželjeni efekti koji utiču na ishod ovih faza lečenja su: nesanica, pospanost, porast telesne težine, astenija i seksualne disfunkcije.

Ukoliko se neželjeni efekti jave u nekoj od kasnijih faza lečenja, diferencijalno dijagnostički treba razmotriti i: postojanje rezidualnih simptoma depresije, ponovnu pojavu depresivnih simptoma, pojavu komorbidnog poremećaja (kao što su zloupotreba psihoaktivnih supstanci, razvoj telesne bolesti) ili sindrom koji se javlja kod prekida antidepresiva (Zajecka, 2000).

Kod naglog smanjenja doze i/ili prekida nekih antidepresiva (ili "preskočenih" doza terapije) mogu se javiti sledeći simptomi: anksioznost, agitacija, nesanica, osećaj praznine u glavi, vrtoglavica, osećaj propadanja, umor, mučnina, simptomi slični gripu, mialgije, senzorni poremećaji i depresivni simptomi. Ovakvi simptomi registrovani su kod terapije SSRI, triciklicima i venlafaksinom (Zajecka i sar., 1997). Ukoliko se ovakvi simptomi jave kod pacijenta na produžnoj ili profilaktičkoj terapiji treba kod lekara da pobude sumnju na izostanak komplijanse.

Važno je obavestiti pacijenta o tome koliko često se ovakvi efekti javljaju, kao i o tome da najčešće prolaze spontano. Redukcija doze je sledeća mogućnost. Farmakološke intervencije mogu biti korisne. Zamena antidepresiva je poslednja opcija, pri čemu je dobro razmotriti rizik od zamene efikasnog antidepresiva ukoliko je pacijent u remisiji. Na osnovu pregleda literature Zajecka (2000) sistematizuje preporuke o intervencijama kod pojave pojedinih neželjenih efekata tokom dugotrajne antidepresivne terapije (Tabela 24).

9.4.2.1. Nesanica

Diferencijalna dijagnoza nesaničnosti tokom dugotrajnog lečenja antidepresivima uključuje: rezidualne depresivne simptome, ponovno javljanje depresije, preokret u maniju/hipomaniju. Ukoliko se navedene mogućnosti isključe, pacijentu treba savetovati kako da uskladi ritam spavanja (ustajanje u određeno vreme, izbegavanje spavanja tokom dana, izbegavanje uzimanja kofeina u kasnim popodnevnim satima). Antidepresiv treba uzimati što ranije u toku dana. Smanjenje doza može dovesti do poboljšanja.

Antidepresivi se mogu kombinovati sa drugima (trazodon ili mianserin u večernjoj dozi), ili hipnoticima (benzodiazepini, zolpidem).

9.4.2.2. Somnolencija

Ukoliko se tokom antidepresivne terapije javi somnolencija treba isključiti postojanje depresivnih simptoma, komorbidne telesne bolesti, poremećaj ritma budnosti i spavanja, efekte konkomitantne terapije (kao što su psihofarmaci, ali i lekovi koji se primenjuju u somatskoj medicini), i zloupotrebu psihoaktivnih supstanci. Antidepresiv valja primenjivati u večernjoj dozi. Korigovanje doze antidepresiva može biti od koristi (najčešće se radi o redukciji doze, ali tokom primene mirtazapina pospanost se javlja kod primene manjih doza leka).

9.4.2.3. Porast telesne težine

Porast telesne težine najčešće se povezuje sa porastom apetita i uzimanja hrane u početku terapije, ali je registrovan i kod pacijenata koji su vodili računa o unosu hrane i fizičkoj aktivnosti.

Na ovu vrstu neželjenih efekata dobro je upozoriti pacijente, uz savet o tome da obrate pažnju na vrstu i količinu unetih namirnica (izbegavanje zašećerenih napitaka, uz uzimanje dovoljnih količina tečnosti i svežeg voća). U poslednje vreme ispituje se primena H2 blokatora, kao što je famotidin, u regulisanju povećanog apetita i porasta težine povezanih sa uzimanjem psihofarmaka.

Tabela 24. Neželjeni efekti antidepresiva u produžnoj i profilaktičkoj terapiji

Neželjeni efekti	Najčešće izazivaju	Diferencijalna dijagnoza	Intervencija
Nesanica	SSRI, moklobemid	Rezidualni simptomi Ponovno javljanje depresije Preokret u maniju/hipomaniju	Uskladiti ritam spavanja Antidepresiv uzimati što ranije u toku dana Smanjenje doza Trazodon ili mianserin u večernjoj dozi Uvođenje hipnotika
Somnolencija	Triciklici, trazodon, mianserin	Rezidualni simptomi Komorbidna telesna bolest Efekti konkomitantne terapije Štetna upotreba psihoaktivnih supstanci	Korigovanje doza (najčešće redukcija, sem kod mirtazapina koji sedaciju izaziva u manjim dozama)
Porast telesne težine	SSRI, mirtazapin, triciklici	Rezidualni simptomi (povećana potreba za ugljenim hidratima) Telesna bolest	Savet: o fizičkoj aktivnosti i izboru vrste namirnica (izbegavanje zašećerenih napitaka) Ispituje se primena H2 blokatora
Astenija (apatija, umor emocionalna tupost)	SSRI	Rezidualni simptomi, telesna bolest, efekti konkomitantne terapije	Oprezno smanjenje doza ili zamena antidepresiva (serotonergičkih onima koji deluju na dopaminergičku i noradrenergičku transmisiju)
Seksualni neželjeni efekti (smetnje libida, erektilna disfunkcija, anorgazmija, poremećaji ejakulacije)	SSRI	Rezidualni simptomi, telesna bolest, efekti konkomitantne terapije	Uvođenje buspirona Zamena antidepresiva mirtazapinom ili bupropionom

9.4.2.4. Astenija

Pacijent se tokom dugotrajne antidepresivne terapije može žaliti na apatiju, emocionalnu tupost, umor. Ove žalbe češće su kod pacijenata koji nisu fizički ili mentalno aktivni. Pojava ovakvih simptoma objašnjava se time da porast serotonina u centralnom nervnom sistemu dovođi do relativnog smanjenja noradrenergičke i dopaminergičke transmisije u prefrontalnim regijama mozga. Zato se ovakvi neželjeni efekti javljaju češće kod primene antidepresiva koji selektivno utiču na serotonergičku transmisiju. Ukoliko davanje leka u večernjoj dozi ili oprezno smanjenje doza antidepresiva ne pomogne, racionalno je pokušati lečenje primenom psihofarmaka koji bi pospešili noradrenergičku ili dopaminergičku transmisiju.

9.4.2.5. Seksualni neželjeni efekti

Iako su seksualni neželjeni efekti (smetnje libida, erektilne disfunkcije, anorgazmija, poremećaji ejakulacije) česti kod dugotrajne primene antidepresiva, u prvom redu SSRI, kod procene njihovog prisustva/odsustva, nije dovoljno osloniti se na spontane žalbe pacijenata.

Učestalost seksualnih neželjenih efekata kod terapije SSRI, kao grupe lekova procenjuje se na 30–50%, ali je dobro imati u vidu da, kod primene pojedinih predstavnika pomenute klase može biti i veća (do 70% kod fluoksetina, Paterson, 1993).

Jasno je da ovi neželjeni efekti mogu biti čest uzrok prekida antidepresivne terapije, pogotovo kada su depresivni simptomi potisnuti. Blage i povremene seksualne disfunkcije mogu se spontano povući tokom terapije, ali ukoliko perzistiraju neke od farmakoloških intervencija koje se mogu primeniti su: uvođenje buspirona, ili kombinovanje terapije ili zamena datog antidepresiva drugim, tokom čije primene se ređe javljaju seksualne disfunkcije (bupropion ili mirtazapin).

10. UMEMO 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, procenjuje se da se stope oporavaka nakon primene antidepresivne terapije od 70–toh 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 niza 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.

LITERATURA

1. Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 2):29–33.
2. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP et al. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592–606.
3. American Psychiatric Association: Guidelines for major depression, 2000. www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/Depression2e.book-16cfm?
4. American Psychiatric Association: The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for practice, training and privileging. Task force report on ECT, Washington DC, 1990.
5. Amrein R, Stabl M, Henauer S et al. Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview. *Can J Psychiatry* 1997;42:1043–1050.
6. Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of SSRIs in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol*. 1994;8:238–249.
7. Angst J, Angst F, Stassen FF. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 2):57–62.
8. Angst J, Stabl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;106(suppl):109S–113S.
9. Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy?. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 6):5–9.
10. Aronson MD, Hafez H: A case of trazodone-induced ventricular tachycardia. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:388–389.
11. Aronson R., Offman HJ, Joffe RT et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842–848.
12. Aronson TA, Shukla S, Hoff A. Continuation therapy after ECT for delusional depression: a naturalistic study of prophylactic treatment and relapse. *Convulsive Therapy* 1987;3(suppl 4):251–259.
13. Ayuso-Mateos JL and Vázquez-Barquero JL. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2001;179:308–316.
14. Bakish D. The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 6):20–24.
15. Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry* 2001;178:129–144.
16. Bauer M, Bschor T, Kunz D et al. 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;157:1429–1435.
17. Bauman P, Nil R, Souche A 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;16:307–314.
18. Benedetti F et al. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl 3):103–107.
19. Bouwer CD, Harvey BH: Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:273–278.
20. Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry* 1995;56:30–34.
21. Charney DS, Berman RM, Miller HL. Treatment of depression. In: *Textbook of psychopharmacology*, Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds), American Psychiatric Press, Washington DC, 1998:705–733.

-
22. Charney DS, Nelson JC. Delusional and nondelusional unipolar depression: further evidence for distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 1981;138:1328–1333.
 23. Chengappa KNR et al. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:477–484.
 24. Clayton PJ, Grove WM, Coryell W et al. Follow up and family study of anxious depression. *Am J Psychol* 1991;148:1512–1517.
 25. Clayton PJ. Comorbidity factor: establishing the primary diagnosis in patients with mixed symptoms of anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 1990;51(suppl 11):35–39.
 26. Clerc GE, Riumy P, Verdeau-Palles J. A double blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:139–143.
 27. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 2):18–28.
 28. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG et al. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:700–705.
 29. Coryell W, Pfohl B, Zimmerman M. The clinical and neuroendocrine features of psychotic depression. *J Nerv Ment Dis* 1984;172:521–528.
 30. Coryell W, Endicott J, Andreasen N et al. Depression and panic attacks: the significance of overlap as reflected in follow up and family study data. *Am J Psychiatry* 1988;145:293–300;.
 31. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;1:131–138.
 32. Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant response in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993;28:105–116.
 33. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990;18:289–299.
 34. Dassa D, Kaladjian A, Axorin JM et al. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. *Br J Psychiatry* 1993;163:822–824.
 35. Davidson JRT, Miller RD, Turnbull CD et al. Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:527–534.
 36. 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.
 37. Delgado PL, Price LH, Carney DS et al. Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression. *J Affect Disord* 1988;15:55–60.
 38. deMontigny C, Grunberg F, Mayer A et al. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant nonresponders. *Br J Psychiatry* 1981;138:252–256.
 39. Dietrich DE, Emerich HM. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 5):51–58.
 40. Donoghue J, Hylan T. Antidepressant use in clinical practice: efficacy vs effectiveness. *Br J Psychiatry* 2001; 179(suppl 42):9–17.
 41. Doughty MJ, Lyle WM: Medications used to prevent migraine headaches and their potential ocular adverse effects. *Optom Vis Sci* 1995;72:879–891
 42. Dubovsky SL. Understanding and treating depression in anxious patients. *J Clin Psychiatry*, 1990;51 (suppl 10):3–8.
 43. Duggan CF, Lee AS, Murray RM. Does personality predict long-term outcome in depression. *Br J Psychiatry* 1990;157:19–24.
 44. Dunner DL, Hendrickson HE, Bea C, et al. Dysthymic disorder: treatment with mirtazapine. *Depress Anxiety* 1999;10:68–72.
 45. Enns MW, Swenson RJ, McIntyre RS et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders VII: comorbidity. *Can J Psychiatry* 2001;46(suppl 1):77–92.

-
46. Muller-Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A. et al. Risperidone versus haloperidol and amitryptiline in the treatment of patients with combined psychotic and depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:111–120.
 47. Fava M, Rosenbaum JF, Grossbard SJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1372–1374.
 48. Fava M. Management of nonresponse and intolerance: Switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (suppl 2):10–12.
 49. Fawcet J, Kravitz HM, Zajecka JM et al. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment–refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:1127–132.
 50. Fawcet J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 8): 35–40.
 51. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA and direct stimulant therapy of treatment–resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46:206–209.
 52. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I et al. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non–responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001;103:66–72.
 53. Fesler FA. Valproate in combat–related PTSD. *J Clin Psychiatry* 1991;52:361–364.
 54. Frank E, Kupfer DJ, Parel JM et al. Three–year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093–1099.
 55. Frazer A: Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:9–25.
 56. Furukawa T, Streiner DL, Young LT. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001026.
 57. Garvey MJ, Tollefson GD. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:269–272.
 58. Georgotas A, Cooper T, Kim M et al. The treatment of affective disorders in elderly. *Psychopharm Bull* 1983; 19:226–237
 59. Gerber PE, Lynd LD: Selective serotonin–reuptake inhibitor–induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998; 32:692–698.
 60. Gerson S, Belin TR, Kaufman A. Pharmacological and psychological treatment for depressed older ambulatory patients: a meta–analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 1999;7:1–28.
 61. Glick RL, Ghaemi SN. The emergency treatment of depression complicated by psychosis or agitation. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 14):43–48.
 62. Goldberg JF, Harrow M. et al. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1265–1270.
 63. Golden RN, Dawkins K, Nicholas L et al. Trazodone, nefazodone, bupropion and mirtazapine. In: *Textbook of psychopharmacology*, Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds), American Psychiatric Press, Washington DC, 1998:251–286.
 64. Goodwin FK, Prange AJ, Post RM et al. Potentiation of antidepressant effects by l–triiodthyronine in tricyclic non–responders. *Am J Psychiatry* 1982;139:34–38.
 65. Hamilton JA, Halbreich U: Special aspects of neuropsychiatric illness in women: with a focus on depression. *Ann Rev Med* 1993; 44:355–364.
 66. 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;30:163–173.
 67. Hellerstein DJ, Batchelder ST, Little SA et al. Venlafaxine in the treatment of dysthymia: an open–label study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:8459.
 68. Hertzberg MA, Felfman ME, Beckham JC, et al. Trial of trazodone for PTSD using a multiple baseline group design. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:294–298.

-
69. Heun R, Papasitiropoulos A, Jessen F et al. A family study of Alzheimer disease and early- and late-onset depression in elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:190–196.
 70. Hillert A, Maier W, Wetzel H et al. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome: a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:213–217.
 71. Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 5):326–335.
 72. Hirschfeld RMA. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60: 332.
 73. Hirschfeld RMA. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: Comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60:326–335.
 74. Horwath E, Cohen RS, Weissman MM. Epidemiology of depressive and anxiety disorders. In: Tsuang MT, Tohen M (eds). *Textbook in psychiatric epidemiology*. 2nd edition. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 389–426.
 75. Jacobsen FM. Possible augmentation of antidepressant response by buspiron. *J Clin Psychiatry* 1991;52:217–220.
 76. Janković S. Depression. In: Z. Atanasković–Marković, V. Bjegović, S. Janković et al. *Serbian burden of disease and injury in Serbia*. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2003. p. 109–113. Also available: <http://www.sbds.sr.gov.yu>
 77. Jašović–Gašić M, Damjanović A, Marić N, Miljević Č. *Antidepresivi. Priručnik za kliničku praksu*. SKC–Niš, 2000.
 78. Joffe RT, Levitt A, Sokolov STH et al. Response to open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57:114–115.
 79. Joffe RT, Singer W, Lewitt AJ et al. A placebo–controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressant in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:387–393.
 80. Joffe RT. Triiodothyronine potentiation of antidepressant effect of phenelzine. *J Clin Psychiatry* 1988;49:409–410.
 81. Joffe RT. Triiodothyronine potentiation of fluoxetine in depressed patients. *Can J Psychiatry* 1992;37:48–50.
 82. Judd LL, Akiskal HSA, Maser JD et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual sub-threshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998;50:97–108.
 83. Katona CLE, Abou–Saleh MT, Harrison DA et al. Placebo–controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995;166:80–86.
 84. Katz MM, Koslow SH, Frazer A. Onset of antidepressant activity: reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depress Anxiety* 1997;4:257–267.
 85. Keller M et al. The treatment of chronic depression, part II: a double–blind, randomized (crossover) trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:598–607.
 86. Keller MB, Hank DL. Anxiety symptoms relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(suppl 6):22–29.
 87. Keller MB, Hirschfeld RM, Hanks D. Double depression: a distinctive subtype of unipolar depression. *Affect Disord* 1997;45:65–73.
 88. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW et al. Long–term outcome of episodes of major depression: clinical and public health significance. *JAMA* 1984;252:788–792.
 89. Keller MB, Lavori PW, Klerman GL et al. Low levels and lack of predictors of somatotherapy and psychotherapy received by depressed patients. *JAMA* 1982;248:1848–1855.
 90. Keller MB, Lavori PW, Lewis CE et al. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA* 1983;250:3299–3304.
 91. Keller MB, Lavori PW, Meuller TI et al. Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression: a 5–year prospective follow–up of 432 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:809–816.

-
92. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders IV: Medication and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001;46(suppl 1):38–59.
 93. Kocsis JH et al. Double-blind comparison of sertraline, imipramine, and placebo in the treatment of dysthymia: psychosocial outcomes. *Am J Psychiatry* 1997;143:390–395.
 94. Kornstein SG. Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl15):12–18.
 95. Kulin NA, Patuszak A, Sage SR et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609–610.
 96. Lane HY, Chang WH. Risperidone monotherapy for psychotic depression unresponsive to other treatments (letter). *J Clin Psychiatry* 1998;59:624.
 97. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:449–454.
 98. Lépine JP. Epidemiology, Burden, and Disability in Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:4–10.
 99. Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 15):26–32.
 100. Malone KM, Oquendo MA, Haas GL et al. Protective factors against suicidal acts in major depression: reasons for living. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1084–1088.
 101. Maning JS. Difficult-to-treat depressions: a primary care perspective. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 1):24–31.
 102. Marangell LB. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 (suppl 18)12–17.
 103. March JS, Frances A, Carpenter D, Khan DA (eds) Treatment of OCD: The expert consensus guideline series. *J Clin Psychiatry* 1997(suppl 4);58:1–70.
 104. Marinković D, Totić S, Babinski T, Paunović VR. The extrapyramidal side-effects of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 1995;10:158–159.
 105. Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC et al. a double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 1996;27:761–767.
 106. McCusker J, Cole M, Keller E et al. Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch Inter Med* 1998;158:705–712.
 107. McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN et al. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:344–355.
 108. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anxiety* 1999;9:54–60.
 109. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1170–1176.
 110. Misri S, Sivertz K. Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 1991;21:157–171.
 111. Mittmann N, Hermann N, Einarson TR et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta analysis. *J Affect Disord* 1997;46:191–217.
 112. Montes JM, Ferrando L, Saiz-Ruzi J. Remission in major depression with two antidepressant mechanisms: results from a naturalistic study. *J Affect Disord* 2004;79:229–234.
 113. Mulder RT, Joyce PR, Luty SE. The relationship of personality disorders to treatment outcome in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:259–264.

-
114. Mulder RT. Personality Pathology and Treatment Outcome in Major Depression: A Review. *Am J Psychiatry* 2002; 159:359–371.
 115. Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. Geneva: World Health Organisation; 2001 (GPE Discussion Paper No 36). Also available: <http://www.who.int/evidence>.
 116. Murray CJL, Lopez AD. Assessing Health Needs: the Global Burden of Disease Study. In: Detels R et al (eds): *Oxford Textbook of Public Health*, 4th ed, Vol 1. New York: Oxford University Press; 2002. p. 243–252.
 117. Murray, CJL, Lopez AD, eds. *The Global Burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996 (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. 1).
 118. Nelson JC et al. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:1024–1028.
 119. Nelson JC. Augmentation strategies in depression 2000. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 2):13–19.
 120. Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J Clin Psychiatry*;1998;59 (suppl 5):60–63.
 121. Nierenberg AA, Fava M, Alpert J, et al. Early non-response to fluoxetine predicts poor eight week outcome. *Am J Psychiatry* 1995;152:1500–1503.
 122. 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(suppl 16):5–9.
 123. Nobler MS, Roose SP. Differential response to antidepressants in melancholic and severe depression. *Psychiatric Annals*. 1998;28:84–88.
 124. Noyes RJ, Clancy J, Hoenk PR et al. The prognosis of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:173–178.
 125. Nulman I, Rovet J, Stewart DE et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258–262.
 126. Nutt D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 8):11–16.
 127. O’Leary D, Costello F. Personality and outcome in depression: an 18-month prospective follow up study. *J Affect Disord* 2001;63:67–78.
 128. Osser DN: Algorithm for the Pharmacotherapy of Depression Version 4.18, Software by Mental Health Connections www.mhc.com, 2004.
 129. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D et al. psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *J Affective Disord* 1992;24:17–24.
 130. Parsa MA, Ramirez LF, Loula EC et al. Effects of clozapine on psychotic depression and parkinsonism. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:330–331.
 131. Pasternak MA, Zimmerman. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:135–142.
 132. Patience DA, McGuire RJ, Scott AI et al. The Edinburgh Primary Care Depression Study: personality disorder and outcome. *Br J Psychiatry* 1995;167:324–330.
 133. Patuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:2246–2248.

-
134. Paunović VR. Spektar antidepresiva za savremenu kliničku praksu. *Psihijatrija Danas* 2000;32 (suppl.1):5–16.
 135. Phillips AK, Gunderson J, Hirschfeld RMA. A review of the depressive personality. *Am J Psychiatry* 1990;147:830–839.
 136. Polack MH, Otto MW, Worthington JJ et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharm Bull* 1996;32:667–670.
 137. Potter WZ, Schmidt ME. Treatment of major depression: selection of initial drug. In: Rush AJ, ed. *Mood Disorders: Systematic Medication Management*. (Part of series *Modern Problems in Pharmacopsychiatry*) Basil, Karger: 1997, pp. 1–16.
 138. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B et al. Resistance to antidepressant medication and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996;153:985–992.
 139. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B et al. Resistance to antidepressant medication and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996;153:985–992.
 140. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW et al. Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology*, 1996;15:390–394.
 141. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW et al. Chronological milestones to guide drug changes: when should clinician change antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:785–792.
 142. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D et al. Duration of antidepressant drug treatment: what is an adequate trial?. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:238–245.
 143. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath et al. Columbia atypical depression: a subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. *Br J Psychiatry* 1993;163:30–34.
 144. Raskind MA. The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 10):9–12.
 145. Reesal RT, Lam R and the CANMAT depression work group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders II: principles of management. *Can J Psychiatry* 2001;46(suppl 1):21–29.
 146. Regier DA, Rae DS, Narrow WE et al. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry* 1998; (suppl):24–28.
 147. Reynolds CF3rd, Frank E, Kupfer DJ et al. Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly ("young old") and midlife patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:1288–1292.
 148. Rogers JH et al. Aspects of depression associated with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:268–270.
 149. Roose SP, Glassman AH, Attia et al. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994;151:1735–1739.
 150. Roth M, Gurney C, Garside AR et al.: Studies in the classification of affective disorders. The relationship between anxiety and depressive illness I. *Br J Psychiatry* 1972;121:147–158.
 151. Rothschild AJ; Samson JA, Bessette MP et al. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1993;54:338–342
 152. Rouillon F, Gorwood P, The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;(suppl 5):32–39.
 153. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP et al. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:96–104.
 154. Sackeim HA, Devanand DP, Nobler MS. Electroconvulsive therapy. In *Psychopharmacology: a fourth generation of progress*, Bloom FE, Kupfer DJ (eds), Raven Press, New York, 1995: 1123–1141.
 155. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 16):10–17.

-
156. Schatzberg AF. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;(suppl 11):9–17.
 157. Schatzberg AF. New approaches to managing psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl1):19–23.
 158. Smith GN, MacEwan GW, Ancill RJ et al. Diagnostic confusion in treatment–refractory patients. *J Clin Psychiatry* 1992;53:197–200.
 159. Smith WT, Londeborg PD, Glaudin V et al. Clonazepam augmentation of fluoxetine in the treatment of outpatients with major depression: a double–blind, placebo–controlled multicenter study. *Psychopharm Bull* 1996;32:519.
 160. Sogaard J, Lane R, Latimer P et al. A 12–week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *J Psychopharmacol* 1999;13:406–414.
 161. Soloff PH, Cornelius J, George A et al. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:377–385.
 162. Spiker DG, Perel JM, Ianin I et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985;142:430–436.
 163. Spiker DG, Weiss JC, Delay RS et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985;142:430–436.
 164. Stein G, Bernardt M. Lithium augmentation therapy in tricyclic–resistant depression: a controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiatry* 1993;162:634–640.
 165. Sternbach H: The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705–713.
 166. Stewart DE. Antidepressant drugs during pregnancy and lactation. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(suppl 3):S19–S24.
 167. Surtees PG, Wainwright NW. Fragile states of mind: neuroticism, vulnerability and the long–term outcome of depression. *Br J Psychiatry* 1996;169:338–347.
 168. Sussman N. Anxiolytic antidepressant augmentation. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl 5):42–48.
 169. Sussman N. How to manage anxious patients who are depressed. *J Clin Psychiatry* 1993;54(suppl 5):8–16.
 170. Taddio A, Ito S, Koren G. Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *J Clin Psychopharmacol* 1996;36:42–47.
 171. Thase M, Howland RH, Friedman ES. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategy: an overview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 5):5–12.
 172. Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997;58:16–21.
 173. Thase ME, Rush JA. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant non–responders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl13):23–29.
 174. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1995;12:185–219.
 175. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta–analysis of original data on 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:502–508.
 176. The WPA dysthymia working group: Dysthymia and clinical practice. *Br J Psychiatry* 1995;166:174–183.
 177. Thompson JW Jr, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:430–433.
 178. Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders VI: special populations. *Can J Psychiatry* 2001;46(suppl 1):63–77.

-
179. Timotijević I. Antidepresivi. U: Principi psihofarmakoterapije. Institut za mentalno zdravlje, Beograd 1999., 35–78.
 180. Timotijević I, Jašović–Gašić M. Terapijske smernice za lečenje bipolarnog afektivnog poremećaja, Psihijatrijska sekcija Srpskog lekarskog društva, 2004.
 181. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heilingstein JH et al. A double–blind, placebo–controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The fluoxetine collaborative study group. *Int Psychogeriatr* 1995;7:89–104.
 182. Tsuang MT, Tohen M, Zahner GEP(eds). *Textbook in Psychiatric Epidemiology*. New York: Wiley; 1995.
 183. Wagstaff AJ et al.: Tianeptine. A Review of its Use in Depressive Disorder. *CNS Drugs* 2001; 15 (3): 231–259.
 184. Walker PW, Cole JO, Gardner EA, et al. Improvement in fluoxetine–associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:459–465.
 185. Weiss M, Gaston L, Propst A et al. The role of alliance in the pharmacological treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58:196–204.
 186. Wilcox JA. Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7 (suppl 1):33–37.
 187. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H et al. Pharmacological treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999;282:1264–1269.
 188. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast–feeding. *Am J Psychiatry* 1996;153:1132–1137.
 189. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS et al. Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:82–86.
 190. Woodman CL, Noyes R Jr. Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* 1994;55:134–136.
 191. World Health Organization. *The World Health Report 2001. Mental health: New Understanding. New hope*. Geneva: World Health Organization; 2001. Also available: <http://www.who.int/whr>
 192. World Health Organization. *The world health report 2003–shaping the future*. Geneva: World Health Organization; 2003. Also available: <http://www.who.int/whr>
 193. Zajecka JM. Clinical issues in long–term treatment with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 2):20–25.
 194. Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double–blind, placebo–controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:849–854.
 195. Zarate CA Jr, Kando JC, Tohen M et al. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same with sertraline? *J Clin Psychiatry* 1996;57:67–71.
