

Primjena antidepresiva u psihijatrijskim poremećajima

Prskalo, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:705436>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Marta Prskalo

Primjena antidepresiva u psihijatrijskim poremećajima

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Marine Šagud i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KRATICA

ACTH – engl. *adrenocorticotropic hormone*; adrenokortikotropni hormon

AMPA – engl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*; α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kiselina

BDNF – engl. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*; moždani neurotrofni čimbenik

CRP – engl. *c-reactive protein*; C-reaktivni protein

DAT – dopaminski transporter

DSM – engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje

EMDR – *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*; desenzibilizacija i reelaboracija uz pomoć pokreta očiju

GABA – engl. *gamma-aminobutyric acid*; gama-aminomaslačna kiselina

GAP – generalizirani anksiozni poremećaj

HHŠ – hipotalamus-hipofiza-štitnjača

HPA – engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*; hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

HT – engl. *hydroxytryptamine*; hidroksitriptamin

IL – interleukin

KBT – kognitivno-bihevioralna terapija

MAO – monoaminooksidaza

MAOi – MAO inhibitori

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema

NARI – engl. *noradrenergic reuptake inhibitors*; inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

NASSA – engl. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*; noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi

NDRI – engl. *norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors*; inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina

NET – norepinefrinski transporter

NMDA – engl. *N-methyl-D-aspartate*; N-metil-aspartat

NRI – engl. *norepinephrine reuptake inhibitors*; inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj

PTSP – posttraumatski stresni poremećaj

SARI – engl. *serotonin antagonist and reuptake inhibitors*; serotoniniski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina

SERT – serotoniniski transporter

SIPPS/SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*

SNRI – engl. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*; selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SŽS – središnji živčani sustav

TCA – triciklički antidepressivi

TNF – engl. *tumor necrosis factor*; čimbenik tumorske nekroze

TRD – terapijski refrakтерна depresija

SADRŽAJ

I.	Sažetak.....	1
II.	Summary.....	2
1.	UVOD.....	3
2.	ANTIDEPRESIVI.....	4
2.1.	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI).....	4
2.2.	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI).....	6
2.3.	Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NARI).....	8
2.4.	Noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (NASSA).....	9
2.5.	Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI).....	9
2.6.	Serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI).....	10
2.7.	Multimodalni antidepresivi.....	11
2.8.	Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT ₂ receptora.....	11
2.9.	Triciklički antidepresivi (TCA).....	11
2.10.	Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori).....	13
2.11.	Brzodjelujući antidepresivi.....	15
3.	ANKSIOZNI POREMEĆAJI.....	16
3.1.	Panični poremećaj.....	16
3.1.1.	Etiologija.....	16
3.1.2.	Klinička slika.....	17
3.1.3.	Principi primjene antidepresiva u paničnom poremećaju.....	18
3.2.	Generalizirani anksiozni poremećaj (GAP).....	19
3.2.1.	Etiologija.....	19
3.2.2.	Klinička slika.....	19
3.2.3.	Principi primjene antidepresiva u generaliziranom anksioznom poremećaju.....	20
3.3.	Agorafobija.....	21
3.3.1.	Etiologija.....	21
3.3.2.	Klinička slika.....	21
3.3.3.	Principi primjene antidepresiva u agorafobiji.....	22
3.4.	Socijalni anksiozni poremećaj.....	22
3.4.1.	Etiologija.....	22
3.4.2.	Klinička slika.....	23

3.4.3. Principi primjene antidepresiva u socijalnom anksioznom poremećaju.....	23
4. OPSESIVNO-KOMPULZIVNI POREMEĆAJ (OKP).....	24
4.1. Etiologija.....	24
4.2. Klinička slika.....	26
4.3. Principi primjene antidepresiva u opsesivno-kompulzivnom poremećaju.....	26
5. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ (PTSP).....	27
5.1. Etiologija.....	27
5.2. Klinička slika.....	29
5.3. Principi primjene antidepresiva u posttraumatskom stresnom poremećaju.....	31
6. DEPRESIJA.....	32
6.1. Etiologija.....	32
6.2. Klinička slika.....	34
6.3. Principi primjene antidepresiva u depresivnom poremećaju.....	36
7. ZAKLJUČAK.....	38
8. ZAHVALE.....	40
9. LITERATURA.....	41
ŽIVOTOPIS.....	44

I. SAŽETAK

Primjena antidepresiva u psihijatrijskim poremećajima

Marta Prskalo

Antidepresivi su raznovrsna skupina lijekova koja se može klasificirati na puno načina, ali najviše se spominje njihova podjela po mehanizmu djelovanja. Tako postoje skupine antidepresiva kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NARI), noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (NASSA), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI), serotoninški antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI), multimodalni antidepresivi, agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT₂ receptora, triciklički antidepresivi (TCA) te inhibitori monoaminooksidaze (MAOI). Što se tiče podjele antidepresiva po brzini djelovanja, treba spomenuti brzodjelujuće antidepresive, koji predstavljaju važan pomak u farmakoterapiji psihijatrijskih poremećaja. Iako su ovi lijekovi najpoznatiji po svom učinku na simptome depresije, mogu biti od velike koristi i u liječenju stanja kao što su anksiozni poremećaji, opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP) te posttraumatski stresni poremećaj (PTSP).

Anksiozni poremećaji očituju se stresom koji je toliko jak da ometa normalno funkcioniranje osobe, a ne tek simptomima obične anksioznosti koje svatko ponekad osjeti (napetost, nemir, strah). U najpoznatije anksiozne poremećaje ubrajaju se dijagnoze kao što su panični poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj (GAP), agorafobija te socijalni anksiozni poremećaj.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) odlikuje se opsesijama (misli ili osjećaji koji se pacijentima stalno nameću protiv njihove volje) i kompulzijama (ponavljajuće, svjesne radnje koje osoba izvodi, ali doživljava ih kao nameštene). Simptomi koje osoba koja boluje od OKP-a pokazuje najčešće se mogu svrstati u neku od kategorija kao što su strah od onečišćenja ili nesreće, kompulzivno provjeravanje, intruzivne misli i težnja simetriji.

PTSP je poremećaj koji se javlja nakon proživljenog traumatskog događaja i ima tri karakteristične skupine simptoma: izbjegavanje svega što podsjeća na traumu, *flashback* epizode i noćne more, te simptomi povišene pobuđenosti. DSM-5 klasifikacija dodaje i četvrtu skupinu: negativno raspoloženje i kogniciju.

Depresija je poremećaj raspoloženja koji se očituje gubitkom volje i energije, smetnjama nagona i osjećajem krivnje te sniženim raspoloženjem. Ovaj poremećaj nije obična tuga, već je tuga koja se pojavljuje bez razloga te ometa normalno funkcioniranje pacijenta.

Ključne riječi: antidepresivi, anksioznost, depresija

II. SUMMARY

Use of antidepressants in psychiatric disorders

Marta Prskalo

Antidepressants are a diverse drug group that can be classified in many ways, the most common classification being the one by their mechanism of action. Therefore, there are groups of antidepressants such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), noradrenaline reuptake inhibitors (NARI), noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NASSA), norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRIs), serotonin antagonists/reuptake inhibitors (SARIs), multimodal antidepressants, melatonin receptor agonists and 5-HT₂ receptor antagonists, tricyclic antidepressants (TCAs) and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs). As far as classifying the antidepressants by their onset of action is concerned, rapid-acting antidepressants should be mentioned, for they represent an important shift in the pharmacotherapy of psychiatric disorders. Although antidepressants are most famous for their effect on the symptoms of depression, they can also be of great use in treating the conditions like anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder (OCD) and post-traumatic stress disorder (PTSD).

Anxiety disorders are characterized by stress so strong that it interferes with normal functioning of the person, and not by mere symptoms of ordinary anxiety that are felt by everyone from time to time. The most well-known anxiety disorders are conditions such as panic disorder, generalized anxiety disorder (GAD), agoraphobia and social anxiety disorder.

Obsessive-compulsive disorder is characterized by obsessions (thoughts or feelings that are constantly imposed on patients against their will) and compulsions (repeating, conscious actions which a person performs but perceives them as imposed). Symptoms shown by people suffering from OCD can usually be classified in some of the categories like fear of pollution or accidents, compulsive checking, intrusive thoughts and a desire for symmetry.

PTSD is a disorder that occurs after experiencing a traumatic event and manifests by three typical groups of symptoms: avoiding everything that is a reminder of the trauma, „flashback“ episodes and nightmares, as well as the symptoms of increased arousal. DSM-5 classification also adds the fourth group: negative mood and cognition.

Depression is a mood disorder characterized by the loss of will and energy, impaired impulses and the feeling of guilt, as well as feeling down. This disorder is not mere sadness but rather the sadness that appears for no reason and interferes with normal functioning of the patient.

Key words: antidepressants, anxiety, depression

1. UVOD

Antidepresivi su izrazito heterogena skupina lijekova čiji su mehanizmi djelovanja sve različitiji. Zato danas raspolažemo iznimno velikim brojem različitih vrsta ovih lijekova. Mogu se podijeliti na mnogo načina, ali za liječnika kliničara najviše će od koristi biti njihova podjela po mehanizmu djelovanja. Osim toga, u novije vrijeme na tržište su počeli dolaziti i brzodjelujući antidepresivi, što je za sobom povuklo potrebu podjele antidepresiva i prema brzini nastupa kliničkog učinka. Osim što predstavljaju temelj terapije srednje teške i teške depresivne epizode, antidepresivi se koriste i u terapiji ostalih psihijatrijskih poremećaja, poglavito anksioznih. Anksiozni poremećaji u prijašnjim su psihijatrijskim podjelama bili svrstavani u kategoriju neurotskih poremećaja. Međutim, danas postaje sve jasnije da je etiologija svih psihičkih poremećaja, pa tako i anksioznih, poprilično kompleksna. Naime, smatra se da je složena od genetskih, bioloških i psihosocijalnih čimbenika te da njihova pojavnost u određenoj mjeri ovisi i o čimbenicima iz okoliša. S obzirom na sve navedeno, izraz „neurotski poremećaji“ u novim se klasifikacijama više ne upotrebljava, a oni koji su se prvi izdvojili iz kategorije neurotskih poremećaja bili su upravo anksiozni poremećaji. Simptome anksioznosti iskusi većina osoba tijekom svojega života. Najčešće su to pojave poput napetosti, nemira ili straha. Anksioznost u ljudskome životu ima svoju svrhu kao obrambeni mehanizam koji nas priprema za bijeg ili pak za borbu s nečim što nas ugrožava. Anksiozni sindrom psihijatrijskim poremećajem postaje tek u onom trenutku kada je stres uzrokovan anksioznim simptomima toliko jak da dovodi do značajnog poremećaja u radnom i socijalnom funkcioniranju osobe (1). Ako gledamo etiološki, anksioznost je „predvorje“ depresije, stoga se ova dva

poremećaja liječe na sličan način (2). Depresija je psihijatrijski poremećaj koji spada u poremećaje raspoloženja. Osim sniženim raspoloženjem, osoba koja boluje od depresije prezentira se i gubitkom volje, energije i inicijative, osjećajem krivnje te smetnjama nagona. Osoba također gubi interes za stvari koje su joj prije bile zanimljive, a mogu se pojaviti i razmišljanja o suicidu ili čak pokušaji suicida (3). Važno je napomenuti kako depresija nije tek obična tuga, već je ozbiljna bolest koja se mora liječiti. O depresiji se radi kada se tuga pojavi bez ijednog razloga ili je razlog nesrazmjeran intenzitetu tuge, ako ne prestaje i ponavlja se te osoba zbog navedenih simptoma ne može normalno funkcionirati, obavljati svoje svakodnevne zadaće i veseliti se životu (4).

2. ANTIDEPRESIVI

2.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili SIPPS vrsta su antidepresiva koji blokiraju serotoninski transporter (SERT) i time sprječavaju ponovno pohranjivanje serotonina u neuron. Pri blokadi serotoninskog transportera od najmanje 80 %, dolazi do porasta koncentracije serotonina u sinapsi, tako da je to razina blokade koja je potrebna za ostvarivanje terapijskog učinka. Neki od najvažnijih predstavnika ove skupine su citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin i sertralin (5). Što se tiče početka djelovanja antidepresiva, za vidljivost kliničkog učinka potrebna su najmanje 2 do 4 tjedna, s tim da 4 tjedna od početka primjene

postiću 50 % svog učinka, dok se maksimalni učinak uočava tek oko 12. tjedna primjene (6). Zbog svoje efikasnosti i činjenice da se toleriraju bolje od ostalih antidepresiva, SIPPS antidepresivi prva su linija terapije za većinu pacijenata koji boluju od depresije. Svi SIPPS antidepresivi metaboliziraju se preko citokrom P450 sustava u jetri, s tim da fluvoksamin, fluoksetin i sertralin inhibiraju određene enzime tog sustava u većoj mjeri, što dovodi do više interakcija s drugim lijekovima u odnosu na citalopram i escitalopram. Iako se smatra da se SIPPS-i toleriraju bolje od ostalih antidepresiva, nuspojave ipak mogu postojati, a neke od najčešće prijavljivanih su mučnina, povraćanje, nesanica, glavobolja, pospanost, agitacija i smanjen libido. Jedna od posebno zabrinjavajućih nuspojava koja se malo više primjećuje pri primjeni antidepresiva SIPPS skupine su novonastale suicidalne misli ili pogoršanje suicidalnih misli koje je pacijent imao od prije (7).

Iako je glavni mehanizam djelovanja navedenih antidepresiva vrlo sličan, svaki odlikuje se svojom specifičnom farmakodinamikom, farmakokinetikom i nuspojavama. **Fluoksetin** je najstariji predstavnik SIPPS-a, koji od svih lijekova u skupini pokazuje najmanje specifično vezanje za SERT. Unatoč tome, i dalje je puno specifičniji od drugih skupina antidepresiva, kao što su TCA i MAO inhibitori. U visokim dozama fluoksetin može dovesti i do povišenja koncentracije norepinefrina i dopamina u sinapsi. S fluoksetinom je povezana i veća učestalost određenih nuspojava u odnosu na ostale SIPPS lijekove, a to se ponajprije odnosi na gubitak na tjelesnoj težini, agitaciju i anksioznost. Ovaj lijek također ima najduže poluvrijeme raspada od svih SIPPS-a. **Citalopram** i **escitalopram** racemične su smjese citaloprama, s tim da citalopram sadrži R i S enantiomer, dok se escitalopram sastoji samo od S

enantiomera. Smatra se da je, upravo zbog manjka R enantiomera, escitalopram učinkovitiji u liječenju depresije, ali i pokazuje najveći afinitet za SERT transporter od svih SIPPS antidepressiva. Jedna od najznačajnijih nuspojava escitaloprama, a naročito citaloprama jest produženje QT intervala, za koje se smatra da je ovisno o dozi. Zato se ne preporučuje propisivati citalopram u dozi višoj od 40 mg. **Paroksetin** je SIPPS antidepressiv koji najpotentije u skupini inhibira SERT transporter. Osim toga, paroksetin i fluoksetin snažni su inhibitori CYP2D6 izoenzima, zbog čega imaju veću vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima nego ostali SIPPS-i, koji pokazuju skromniju inhibiciju tog izoenzima. U značajniju interakciju s CYP izoenzimima ulazi i **fluvoksamin**, koji je posebno potentan inhibitor CYP1A2 izoenzima, a inhibira i CYP3A4 i CYP2C19 izoenzime. Fluvoksamin je jedini monociklički SIPPS te je, za razliku od ostalih lijekova u skupini, potentan agonist sigma-1 receptora, čija uloga ipak nije do kraja razjašnjena. Što se tiče **sertralina**, za taj se lijek smatra da ima određeno antagonističko djelovanje na sigma-1 receptor te da, u odnosu na ostale SIPPS lijekove, u većem broju slučajeva uzrokuje proljev kao nuspojavu (7).

2.2. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina su lijekovi koji, osim što poput SIPPS-a blokiraju SERT transporter, blokiraju i NET – noradrenergički transporter. Tako sprječavaju ponovno pohranjivanje noradrenalina u neuron, stoga podižu i koncentraciju tog neurotransmitera u

sinapsi. Mehanizam djelovanja ovih antidepresiva sličan je mehanizmu djelovanja tricikličkih antidepresiva (TCA), koji također djeluju i na SERT i na NET. Međutim, za razliku od TCA, SNRI antidepresivi nemaju utjecaja na ostale receptore, kao što su histaminski, muskarinski, dopaminergički i adrenergički. Upravo se zbog tog svojstva SNRI podnose bolje od tricikličkih antidepresiva. Za razliku od SERT transportera, još uvijek ne znamo u kojoj mjeri NET mora biti zauzet da bi se postigao antidepresivni učinak. Njihovo dodatno djelovanje na noradrenergički transporter širi njihov klinički značaj i utjecaj. Primjerice, moguće je da su, u usporedbi sa SIPPS antidepresivima, učinkovitiji u liječenju umjerene i teške depresije. Također su djelotvorni u liječenju kronične boli, dok SIPPS-i takav učinak nemaju. To uključuje neuropatsku, ali i centralnu bol, a radi se o simptomima koji su vrlo česti kod bolesnika koji pate od depresije. Međutim, njihov mehanizam djelovanja povlači za sobom i negativne strane, a jedan od primjera je pogoršanje hipertenzije. Neki od predstavnika ove skupine lijekova su duloksetin, venlafaksin i milnacipran (5). **Venlafaksin** se opsežno metabolizira putem jetre preko izoenzima CYP2D6. Ima poluvijek eliminacije od oko 11 sati i najmanje se veže za proteine plazme (27 – 30 %). Slabije inhibira NET nego što to čine duloksetin i milnacipran (8). Ovaj antidepresiv ima učinak ovisan o dozi, odnosno povećanjem doze povećava se i broj receptora na koje djeluje. Tako u malim dozama blokira SERT, a u većim dozama i NET (9). **Duloksetin** pokazuje dobru resorpciju te ima poluvijek eliminacije od 12 do 15 sati. Za razliku od venlafaksina, u velikoj se mjeri veže za proteine plazme (97 %). Putem izoenzima CYP2D6 i CYP1A2 podliježe opsežnom oksidacijskom metabolizmu. U slučaju da pacijent ima oštećenje jetre, cirkulirajuća razina

duloksetina znatno će se promijeniti, stoga o tome treba voditi računa prilikom propisivanja ovog lijeka. Za razliku od venlafaksina, podjednako inhibira SERT i NET transporter (8). Duloksetin pokazuje djelovanje koje dodatno doprinosi analgetičkom učinku ove skupine antidepresiva, a radi se o blokadi natrijevih Nav1,7 kanala u dorzalnim rogovima kralježnične moždine. Taj učinak inače pokazuju i TCA te lidokain (5). **Milnacipran** pokazuje dobru apsorpciju nakon oralne primjene. Ima kraći poluvijek i manje se veže na plazmatske proteine u odnosu na venlafaksin. Najviše se izlučuje mokraćom, i to u nepromijenjenom obliku. Kao i duloksetin, podjednako blokira SERT i NET (8). Međutim, za razliku od venlafaksina i duloksetina, ne pokazuje bolje antidepresivno djelovanje od SIPPSSa, iako dovodi do manje gastrointestinalnih nuspojava u usporedbi sa SIPPSS-ima (5).

2.3. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NARI)

Reboksetin je antidepresiv koji inhibira samo noradrenergički transporter (NET). Radi se o lijeku koji ima slabiji antidepresivni učinak od ostalih antidepresiva. Upravo se zato smatra da sam porast koncentracije noradrenalina nije dovoljan da bi se taj učinak ostvario u potpunosti, već da noradrenergička komponenta služi jedino kao nadopuna ostalim mehanizmima djelovanja antidepresiva (5). Reboksetin djeluje izuzetno stimulirajuće, stoga mu se daje prednost kod liječenja kočenih depresija (9).

2.4. Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi (NASSA)

U ovu skupinu antidepresiva spadaju mirtazapin i mianserin. **Mirtazapin** je lijek čiji je mehanizam djelovanja blokiranje receptora. Međutim, blokada receptora mirtazapinom ovisi o njegovoj dozi. Ako se ovaj antidepresiv primijeni u niskim terapijskim dozama, blokira histaminske H1 receptore. Primijenjen u višim dozama ponaša se kao antagonist 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} i 5-HT₃ serotoninskih receptora. Rezultat blokade 5-HT₂ receptora je sprječavanje agitacije, seksualne disfunkcije i nemira, ali i uzrokovanje sedativnog i anksiolitičkog učinka, kao i povoljnog učinka na spavanje. S druge strane, blokadom 5-HT₃ receptora sprječava mučninu, povraćanje i glavobolje. Nadalje, u još višim dozama mirtazapin blokira alfa-2 adrenergičke receptore. Upravo zbog svega opisanog ovaj lijek u nižim dozama djeluje sedativno, dok kod viših doza tog sedativnog učinka više nema. Od svih navedenih djelovanja mirtazapina, ono koje se smatra ključnim za njegov antidepresivni učinak jest blokada alfa-2 adrenergičkih receptora. Naime, upravo zbog blokiranja tih receptora mirtazapin ima učinak pojačanja serotonergičke i noradrenergičke neurotransmisije. **Mianserin** je antagonist 5-HT₂ receptora s izraženim sedativnim učinkom. Upravo je zbog toga prikladan kao terapija agitiranih depresija te depresija s ranim buđenjem i poteškoćama pri održavanju sna tijekom noći (5, 9).

2.5. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)

Ova skupina lijekova poznata je i pod nazivom adrenergički modulatori. Najpoznatiji predstavnik ovih antidepresiva je **bupropion**. Radi se o lijeku koji djeluje aktivirajuće, odnosno stimulirajuće, i to na način da blokira noradrenergički (NET) i dopaminski (DAT) transporter, što dovodi do porasta koncentracije noradrenalina i dopamina u sinapsi. Bupropion djeluje antagonistički i na neuronalne nikotinske receptore u ventralnom tegmentumu, gdje se nalazi polazište mezolimbickog dopaminskog puta. Zbog ovog mehanizma djelovanja bupropion može pomoći i pri odvikavanju od pušenja (5, 6, 9).

2.6. Serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI)

Predstavnici ove skupine lijekova su trazodon i nefazodon, s tim da se samo trazodon nalazi na hrvatskom tržištu. Radi se o lijekovima koji blokiraju 5-HT_{2A} serotoninski receptor te, u slabijoj mjeri, i SERT receptor. Upravo zbog potonjeg učinka može se reći da su to slabi inhibitori ponovne pohrane serotonina (6). Djeluju izrazito sedativno, stoga su dobar izbor u liječenju agitiranih i anksioznih depresija. **Trazodon** je bio jedan od najpropisivanijih antidepresiva dok ga nisu zamijenili SIPPSS-i. Danas se najčešće koristi u hipnotičke svrhe jer produbljuje spavanje i dovodi do jake sedacije, ali bez udružene ovisnosti i tolerancije. Međutim, za navedenu indikaciju nema regulatorno odobrenje (8, 9).

2.7. Multimodalni antidepresivi

Ovi antidepresivi imaju multimodalni učinak: djeluju kao inhibitori ponovne pohrane serotonina te imaju antagonistički/agonistički učinak na neke serotoninske receptore. Predstavnik ovih lijekova je **vortioksetin**, koji pokazuje sljedeće mehanizme djelovanja: inhibicija ponovne pohrane serotonina, agonizam 5-HT_{1A} receptora, parcijalni agonizam 5-HT_{1B} receptora te antagonizam 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D} receptora. Međutim, velika blokada serotoninskog transportera postiže se tek u dozama koje premašuju terapijske, dok je unutar terapijskih doza taj učinak umjeren. Zanimljivo je da, osim antidepresivnog učinka, vortioksetin pokazuje i dobar prokognitivni učinak (5, 9).

2.8. Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT₂ receptora

Predstavnik ovih lijekova je **agomelatin**, antidepresiv koji djeluje kao agonist M₁ i M₂ melatoninskih receptora te kao antagonist 5-HT_{2C} serotoninskih receptora. Putem djelovanja na 5-HT_{2C} receptore ima i indirektan učinak na dopaminski sustav: dovodi do povećanja aktivnosti dopamina i noradrenalina unutar prefrontalnog korteksa. Putem djelovanja na melatoninske receptore ima učinak stabilizatora i resinkronizatora cirkadijanog ritma. Tako normalizira dnevni ritam, koji je u depresivnih pacijenata često poremećen (5, 9).

2.9. Triciklički antidepresivi (TCA)

Triciklički antidepresivi bili su glavna skupina antidepresiva dok ih nisu zamijenili SIPPS-i. Stoga se danas ovi antidepresivi primjenjuju ponajprije kod pacijenata čija se depresija ne poboljšava na primjenu novijih antidepresiva, kao što su SIPPS-i ili SNRI antidepresivi. Smanjena učestalost korištenja tricikličkih antidepresiva dogodila se najviše zbog nedostataka kao što su lošije podnošenje u odnosu na novije lijekove i smrtni ishod u slučajevima predoziranja. TCA se osim u liječenju depresije koriste i kod liječenja različitih bolnih stanja, nesanice i enureze. Neki od predstavnika ove skupine lijekova su amitriptilin, maprotilin, dezipramin, dotiepin, imipramin, klomipramin, nortriptilin i protriptilin, od kojih se samo **amitriptilin** i **maprotilin** nalaze na hrvatskom tržištu. Ime su dobili po tome što svi imaju tricikličku (iminodibenzilnu) jezgru. Glavni mehanizam djelovanja tricikličkih antidepresiva je inhibiranje SERT-a i NET-a. Međutim, oni djeluju i na ostale receptorske sustave, zbog čega imaju učinke kao što su antihistaminski i antimuskarinski učinak, blokiranje alfa1 adrenergičkih receptora i blokiranje natrijevih kanala (6, 8). Upravo zbog tog širokog djelovanja na mnoge receptore ovi antidepresivi imaju i razne nuspojave. Primjerice, zbog blokade alfa1 adrenergičkih receptora dolazi do nuspojava kao što su hipotenzija, ortostatska hipotenzija (osobito u starijih bolesnika), refleksna tahikardija, ali i ublažavanje benigne hipertrofije prostate. Nadalje, zbog antimuskarinskog djelovanja, odnosno učinka na M1 kolinergičke receptore, TCA dovode do opstipacije, suhoće usta, tahikardije, hipertenzije, oštećenja pamćenja i učenja, zamućenja vida i retencije urina. Antihistaminski učinak ovih lijekova očituje se u sedaciji, porastu apetita i tjelesne težine, pojavi vrtoglavice pri naglom ustajanju i anksiolizi. Budući da TCA djeluju i na natrijeve kanale u

provodnom sustavu miokarda, mogu dovesti i do produženja QTc intervala te nose sa sobom rizik od nastanka aritmija u slučaju predoziranja. Najizraženiji antikolinergički učinak od svih antidepresiva ima **amitriptilin**, koji pokazuje i vrlo snažno antiadrenergičko te antihistaminsko djelovanje. Kod opisivanja djelovanja TCA na receptore treba izdvojiti i činjenicu da **maprotilin**, za razliku od ostalih lijekova ove skupine, ne pokazuje afinitet prema SERT-u, već samo prema NET-u. Triciklički antidepresivi pokazuju uglavnom dobru apsorpciju te dugačak poluvijek eliminacije. Zbog toga se najčešće primjenjuju jednom dnevno, i to navečer zbog učinka sedacije. TCA su supstrati CYP2D6 sustava te njihova razina u krvi jako ovisi o istovremenom primjenjivanju lijekova kao što je fluoksetin. Osim toga treba misliti i na mogući genetički polimorfizam CYP2D6 sustava, koji može rezultirati kako slabijim, tako i veoma opsežnim metaboliziranjem ovih antidepresiva (5, 8).

2.10. Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori)

Inhibitori monoaminooksidaze skupina su antidepresiva koja se danas rijetko upotrebljava jer su toksični i ulaze u potencijalno smrtonosne interakcije s drugim lijekovima i hranom. Primjenjuju se kao terapija onih depresija koje ne odreagiraju na druge antidepresive. Imaju izražen učinak prvoga prolaska kroz jetru i dobro se apsorbiraju u probavnom sustavu. Njihovo djelovanje temelji se na inhibiciji monoaminooksidaze (enzima koji razgrađuje monoamine) te na posljedičnom povećanju količine monoamina. Enzim monoaminooksidaza postoji u dvama oblicima: MAO-A i MAO-B. MAO-A inačica nalazi se u dopaminergičkim i noradrenergičkim neuronima.

Primarno je rasprostranjena u mozgu, jetri, posteljici i crijevima, a razgrađuje noradrenalin, adrenalin i serotonin. MAO-B inačica prisutna je u serotonergičkim i histaminergičkim živcima i nalazi se u mozgu, jetri i trombocitima. Razgrađuje tiramin, feniletilamin i benzilamin. Obje inačice razgrađuju triptamin i dopamin. Učinak inhibicije MAO-A oblika koji dovodi do antidepresivnog djelovanja je porast razine serotonina, noradrenalina i dopamina, dok je kod inhibicije MAO-B oblika za antidepresivni učinak odgovoran porast razine dopamina. MAO inhibitori dijele se prema svojoj selektivnosti za MAO-A ili MAO-B inačicu enzima i prema tome imaju li reverzibilne ili ireverzibilne učinke. Predstavnik neselektivnog i ireverzibilnog MAO inhibitora je **fenelzin**, a primjer selektivnog i reverzibilnog MAO inhibitora je **moklobemid**. Za razliku od njega, **selegilin** se u malim dozama ponaša kao ireverzibilni inhibitor specifičan za MAO-B inačicu enzima te u tim, manjim, dozama može biti od koristi u terapiji Parkinsonove bolesti. Nauprot tomu, u većim dozama pretvara se u neselektivni MAO inhibitor. **Rasagilin** je nešto noviji lijek visokoselektivan za MAO-B oblik enzima, čiji je potentan ireverzibilni inhibitor. Ovaj lijek može biti koristan u ranom liječenju Parkinsonove bolesti (6, 8).

Kao što je već rečeno, MAO inhibitori ulaze u mnoge opasne interakcije s drugim lijekovima i hranom. Što se tiče hrane, posebno treba istaknuti onu koja sadrži tiramin, koji u interakciji s ovim antidepresivima može dovesti do hipertenzivne krize. Neke od namirnica koje sadrže tiramin su zreli sirevi, trajni i polutrajni mesni proizvodi, ukiseljeno ili fermentirano povrće, citrusi i tropsko voće te alkoholna pića. Hipertenzivni učinak u kombinaciji s MAO inhibitorima imaju i lijekovi kao što su SNRI, NDRI, linezolid te

simpatomimetici iz nazalnih dekongestiva, preparata protiv prehlade i preparata za mršavljenje. Istovremena upotreba MAO inhibitora s drugim MAO inhibitorima ili ostalim antidepresivima kao što su SSRI, SNRI i TCA može dovesti do serotoninskog sindroma. Karakteristike ovog potencijalno smrtonosnog stanja su simptomi poput hipertenzije, hiperrefleksije, tremora, klonusa, hipertermije, hiperaktivnosti crijeva, proljeva, midrijaze, agitacije i kome. Osim antidepresiva, i drugi lijekovi mogu u kombinaciji s MAO inhibitorima izazvati serotoninski sindrom, a neki od njih su linezolid i analgetici poput tramadola, pentazocina, fentanila, metadona, meperidina i dekstrometorfana (5, 8).

2.11. Brzodjelujući antidepresivi

Brzodjelujući antidepresivi nova su i trenutno vrlo mala skupina antidepresiva. Radi se o tvarima koje imaju u potpunosti drugačiji učinak od antidepresiva spomenutih ranije. Naime, glavni mehanizam djelovanja brzodjelujućih antidepresiva ne uključuje sustav monoamina. Jedini antidepresiv iz ove skupine koji je dobio odobrenje u Hrvatskoj jest **esketamin (S-ketamin)**, a u Americi su odobreni još i kombinacija dekstrometorfana i bupropiona te breksanolon. Antidepresivno djelovanje najprije je utvrđeno za ketamin, racemičnu smjesu R- i S-ketamina. Međutim, ketamin nije nikada odobren kao terapija za liječenje depresije. Glavni mehanizam djelovanja esketamina jest njegov učinak na glutamatni sustav, a uvriježeno je mišljenje da u depresiji, posebno u terapijski refrakternoj depresiji (TRD), postoji poremećaj toga sustava. Zanimljiva je i činjenica da glutamatni neuroni čine 80 % svih

neurona, što govori u prilog tome da se radi o rasprostranjenoj i važnoj skupini. Dakle, može se reći da je glutamat jedan od najvažnijih ekscitacijskih neurotransmitera. Iako postoji mnogo receptora na koje glutamat ima učinak, za djelovanje esketamina najvažniji su receptori NMDA i AMPA. Prvi korak u djelovanju esketamina upravo je njihovo antagonističko djelovanje na NMDA receptorima (6). Blokiranjem NMDA receptora na GABA interneuronima esketamin dovodi do dezinhibicije glutamatnih neurona te posljedično do povećanog otpuštanja glutamata. To zbivanje rezultira aktivacijom AMPA receptora, čime se pokreće niz unutarstaničnih signalnih kaskada, čiji je rezultat pojačana sinteza i otpuštanje BDNF-a (engl. brain derived neurotrophic factor). BDNF je čimbenik koji između ostaloga povećava neuroplastičnost, što dovodi smanjenja simptoma depresije (10, 11).

3. ANKSIOZNI POREMEĆAJI

3.1. Panični poremećaj

3.1.1. Etiologija

U objašnjenju nastanka paničnoga poremećaja postoje četiri pristupa: biološki, psihodinamski, bihevioralni i kognitivni. **Biološki** modeli tumačenja nastanka paničnog poremećaja najbrojniji su, a polaze od činjenice da postoji poveznica između aktivacije amigdala na neutralne vanjske podražaje i spontanih paničnih napadaja. Došlo se do zaključka da se panični napadaji mogu izazvati hiperventilacijom, udisanjem ugljikovog dioksida te infuzijom natrijeva laktata. Učinkovitošću primjene

visokopotentnih benzodiazepina dokazano je da je uključen i sustav GABA-e, odnosno benzodiazepinski receptori i kloridni kanal. Kod biološkog objašnjenja etiologije paničnog poremećaja važno je napomenuti da je kod tih bolesnika dokazano i smanjenje aktivnosti serotonergičkog i dopaminergičkog sustava. **Psihodinamski** model između ostaloga predlaže separaciju, odnosno odvajanje od bliskih osoba kao jedan od situacija povezanih s napadom panike. **Bihevioralni** model polazi od pretpostavke da svaka promjena u tjelesnim sustavima može potaknuti razvijanje straha, a posljedično i paniku. Nadalje, **kognitivni** model u sebi sadrži „strah od straha“ te anksioznu osjetljivost. Teorija „strah od straha“ objašnjava kako osobe zbog straha od napadaja na javnome mjestu dobivaju tjelesne senzacije, a na svaku takvu tjelesnu senzaciju dolazi i posljedični strah od nadolazeće katastrofe, čime se stvara spirala panike. Anksiozna osjetljivost je kada osoba za svoje određene tjelesne simptome misli da će imati tragične posljedice (12, 13).

3.1.2. Klinička slika

Panični poremećaj (epizodična paroksizmalna anksioznost) prezentira se ponavljajućim spontanim napadajima snažnoga straha, užasa te osjećaja nadolazeće propasti, bez da su ti simptomi uvjetovani drugim bolestima ili situacijom koja doista ugrožava život osobe. Napadaj panike je nepredvidljiv i nije ograničen na neku posebnu situaciju, a mogu ga pratiti simptomi kao što su lupanje srca, psihogena vrtoglavica, suhoća usta, drhtanje, znojenje, gušenje, strah od smrti, nesvjestica, strah da će se dobiti infarkt ili pak strah da će se poludjeti. Opisani napadaji najčešće traju do desetak minuta, a ono što određuje težinu kliničke slike jest

njihova učestalost. Tako se u najblažem obliku pojavljuju manje od četiri puta mjesečno, u srednjem obliku najmanje četiri puta mjesečno, dok je najteži oblik onaj u kojemu se napadaji pojavljuju najmanje četiri puta tjedno (12, 14).

3.1.3. (Principi) primjene antidepresiva u paničnom poremećaju

Od metoda farmakoterapije najboljom se pokazala kombinacija SIPPS-a i visokopotentnih benzodiazepina, a najbolji se ishodi postižu kada se tome pridoda i kognitivno-bihevioralna terapija (KBT). Benzodiazepini postepeno se smanjuju nakon dva do tri tjedna, nakon čega pacijent ostaje samo na antidepresivnoj terapiji, a ukidanje farmakoterapije počinje kada KBT počne pokazivati rezultate (13).

Antidepresivi iz skupine SIPPS-a koji se primjenjuju kod paničnog poremećaja su citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin i paroksetin. Određena, ali ne i sva istraživanja pokazala su da je potrebna viša doza SIPPS-a da bi se postiglo zadovoljavajuće stanje za panični poremećaj nego što je to potrebno za depresivne poremećaje. Od SNRI lijekova u obzir dolazi venlafaksin, dok se iz NASSA skupine učinkovitim za ovaj poremećaj pokazao mirtazapin. Od tricikličkih antidepresiva u obzir eventualno dolaze imipramin i klomipramin, a od MAO inhibitora fenelzin i tranilcipromin, međutim te dvije skupine lijekova nose i više nuspojava i interakcija u usporedbi s nekim drugim antidepresivima (14, 15).

3.2. Generalizirani anksiozni poremećaj (GAP)

3.2.1. Etiologija

Generalizirani anksiozni poremećaj nastaje kao rezultat kombinacije raznih genetskih i okolišnih faktora. Smatra se da stresogeni događaji u životu osobe igraju važnu ulogu jer se pojava GAP-a povezuje s njima u čak 50 % pacijenata. Neke teorije koje pokušavaju objasniti etiologiju GAP-a su: biološka, psihodinamska i kognitivno-bihevioralna. **Biološka** teorija ukazuje na uključenost sustava kao što su serotonergički, sustav GABA benzodiazepinski receptor-kloridni kanal te na povezanost s amgidalom i hipokampusom. **Psihodinamska** teorija pokušava objasniti nastajanje anksioznosti kao upozorenja na nesvjesnu opasnost, razmatra separacijske teorije, ali i pozadinu poremećaja u kojoj mogu biti narušeni odnosi između majke i djeteta ili majke i oca. **Kognitivno-bihevioralna** teorija upućuje na gubitak kontrole u stresnim situacijama kao izvor anksioznosti, bilo da je osoba zaista izgubila kontrolu ili samo ima dojam da je tako (13).

3.2.2. Klinička slika

Generalizirani anksiozni poremećaj prezentira se tjeskobom, strepnjom, osjećajem ili iščekivanjem da će se dogoditi nešto strašno te stalnim neodređenim strahom. Prisutni su i simptomi poput hiperreaktivnosti autonomnog živčanog sustava te psihomotorne napetosti. Da bi se pacijentu dijagnosticirao GAP, klinička slika mora ispunjavati sljedeće kriterije: osoba mora biti pretjerano zabrinuta i anksiozna, zabrinutost mora biti teško kontrolirana, te moraju biti prisutna tri ili više simptoma kao što

su nemir, lako umaranje, osjećaj da se nalazi na rubu živaca, teškoće koncentracije, poremećaji spavanja i razdražljivost (14). Još jedan kriterij bitan za postavljanje dijagnoze je trajanje poremećaja, koje mora biti minimalno 6 mjeseci. Neki od somatskih simptoma koji se najčešće pojavljuju su znojenje, umor, glavobolja, lupanje srca, suhoća usta, mučnina i proljev (13).

3.2.3. Principi primjene antidepresiva u generaliziranom anksioznom poremećaju

U psihijatriji se prije vjerovalo da je za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja dovoljna psihoterapija i kratkotrajno uzimanje benzodiazepina. Međutim, danas se sve više preporučuje primjena antidepresiva, pogotovo onih iz SIPPS grupe, uz benzodiazepine te kognitivno-bihevioralnu terapiju. Važno je napomenuti da se benzodiazepini ne bi trebali primjenjivati u periodu dužem od nekoliko tjedana, a da u terapiju održavanja treba uključiti antidepresive ili anksiolitik buspiron. Kod nekih se pacijenata djelotvornim pokazao i pregabalin, lijek inače najpoznatiji kao antiepileptik (13). Od SIPPSS-a, antidepresiva koji se najviše preporučuju za ovaj poremećaj, najučinkovitijima su se pokazali paroksetin, sertralin i escitalopram. Iz SNRI skupine antidepresiva djelotvornim se pokazao venlafaksin, a iz NASSA skupine mirtazapin. Što se tiče ostalih lijekova, može se spomenuti još triciklički antidepresiv imipramin, iako zbog brojnih negativnih svojstava te skupine prednost imaju drugi lijekovi (14).

3.3. Agorafobija

3.3.1. Etiologija

Smatra se da u nastanku agorafobije podjednaku ulogu imaju genetski i okolišni čimbenici. Primijećeno je i da se ovaj poremećaj češće pojavljuje u obiteljima u kojima su već prisutni anksiozni poremećaji ili pak problem alkoholizma. **Biološko** objašnjenje nastanka agorafobije polazi od toga da disfunkcionalno pražnjenje lokusa ceruleusa zahvaća limbički sustav i prefrontalne strukture. **Psihoanalitičko** objašnjenje kaže da je moguće da pacijenti koji pate od agorafobije imaju nesvjesne, potisnute konflikte, koji se onda transformiraju u fobični strah. **Bihevioralna** objašnjenja polaze od mehanizma kondicioniranja. Primjerice, pacijent doživi nešto neugodno u javnosti pa mu se poslije na tom istom, ali i ostalim mjestima pojavljuje anksioznost. **Kognitivna** objašnjenja tumače pojavu agorafobije pogrešnim objašnjenjima. Recimo, pacijent osjeti određene tjelesne senzacije koje krivo protumači pa zato nastanu disfunkcionalne misli, kognitivne distorzije i negativne automatske misli (12, 13).

3.3.2. Klinička slika

Agorafobija se može pojaviti u kombinaciji s paničnim poremećajem ili samostalno. Očituje se snažnim napadima straha koji nastupaju kada je pacijent izvan kuće, na otvorenim prostorima ili u velikoj gužvi ljudi bez mogućnosti da izađe iz dotične situacije. Ti napadaji sastoje se od iznenadne slabosti, vrtoglavice i preznojava, a osoba ima osjećaj da će izgubiti svijesti ili pak doživjeti infarkt. Iz navedenoga se vidi da klinička slika agorafobije ima dodirnih točaka s kliničkom slikom paničnog

poremećaja te da ta dva poremećaja mogu biti povezana. Štoviše, neliječeni panični poremećaj često dovodi do agorafobije. Zbog opisanih napadaja osoba polako počinje izbjegavati mjesta na kojima je osjetila anksioznost, a na kraju u potpunosti prekida bilo kakve izlaske iz kuće. Ovakvi pacijenti zbog svoga su straha više podložni razvoju i drugih psihijatrijskih poremećaja, kao što su depresija i alkoholizam (13).

3.3.3. Principi primjene antidepresiva u agorafobiji

U liječenju agorafobije primjenjuje se kombinacija lijekova i psihoterapijskih metoda kao što je KBT. Temeljna farmakoterapija ovog poremećaja su SIPPS-i uz kratkotrajno uzimanje benzodiazepina. Od benzodiazepina preferiraju se oni potentni, poput alprazolama i klonazepama. U nekim slučajevima korisnim se pokazala i upotreba malih doza antipsihotika sulpirida (13). Što se tiče ostalih antidepresiva, kao učinkovit izbor spominje se i triciklički antidepresiv imipramin, ali on se često izbjegava zbog brojnih nuspojava i interakcija s drugim tvarima (14).

3.4. Socijalni anksiozni poremećaj (socijalna fobija)

3.4.1. Etiologija

Biološka teorija nastanka socijalnog anksioznog poremećaja polazi od činjenice da su se kod osoba sa socijalnom fobijom našle snižene aktivnosti dopaminergičkog i serotoninergičkog sustava, a povišena aktivnost amigdala za vrijeme bilo kakvog javnog nastupa. **Bihevioralna** teorija u svome središtu ima kondicioniranje traumatskih iskustava, učenje

po modelu roditelja i nedostatak socijalnih vještina. **Kognitivna** teorija ukazuje na nastanak fobije putem pacijentovih negativnih očekivanja od socijalnih interakcija ili pak strožim „ocjenjivanjem“ vlastitih socijalnih postignuća nego što bi to činio netko tko ne boluje od navedenog poremećaja. Ova teorija još se osvrće i na pacijentovo usmjeravanje pažnje na sebe i na vlastitu anksioznost za vrijeme interakcija s drugim ljudima. Treba napomenuti da je navedeno „usmjeravanje pažnje na sebe“ karakteristika koju osobe sa socijalnom fobijom pokazuju veoma često, odnosno imaju prema njoj snažnu tendenciju (12). **Psihoanalitička** teorija kaže da je moguće da socijalna fobija nastaje zbog jakog srama koji podržava obrasce primitivnih refleksa (13).

3.4.2. Klinička slika

Pacijent koji boluje od socijalne fobije osjeća snažni strah u socijalnim situacijama, javnim nastupima ili kontaktima sa stranim osobama, premda zna da je taj strah nerazuman i pretjeran. Simptomi koji se u takvim situacijama pojavljuju su crvenjenje, lupanje srca, osjećaj nelagode i drhtanje, a strah može ići do tolikih razmjera da poprimi karakteristike paničnog napadaja. Osoba se često boji sramoćenja, pa je najčešći strah od javnog nastupa, iako se može pojaviti i strah od defeciranja, puštanja vjetrova ili povraćanja u javnosti. Situacije koje dovode do straha počinju se izbjegavati, što može znatno narušiti socijalno funkcioniranje osobe (12, 13).

3.4.3. Principi primjene antidepresiva u socijalnom anksioznom poremećaju

Temeljna terapija socijalne fobije su SIPPS antidepresivi, od kojih se najčešće koriste citalopram, escitalopram, fluvoksamin, paroksetin i sertralin (15). Kod ovog je poremećaja uočeno češće pojavljivanje relapsa, stoga se za njegovo liječenje preporučuje terapija u trajanju od preko godinu dana te kombiniranje s kognitivno-bihevioralnom terapijom. Osim SIPPS-a, preporučuje se i kratkotrajno uzimanje potentnih anksiolitika poput alprazolama i klonazepama. Što se tiče ostalih antidepresiva, venlafaksin iz SNRI skupine pokazao se vrlo učinkovitim u liječenju socijalne fobije, a neka (premda ne sva) ukazuju i na učinkovitost MAO inhibitora moklobemida. Unatoč tome, MAO inhibitori se ipak rjeđe propisuju, zbog svojih mnogobrojnih nuspojava i interakcija s drugim tvarima. Uz KBT, u psihoterapiju se preporučuje uključiti i tehnike opuštanja te vježbanje socijalnih vještina (13, 14).

4. OPSESIVNO-KOMPULZIVNI POREMEĆAJ (OKP)

4.1. Etiologija

Razvoj opsesivno-kompulzivnog poremećaja pokušava objasniti nekoliko **bioloških** teorija. Neka istraživanja u središte patofiziologije OKP-a stavljaju kortiko-strijato-talamo-kortikalnu petlju. Radi se o sustavu koji omogućuje prefrontalnom korteksu da komunicira sa subkortikalnim strukturama kao što su striatum ili talamus. Navedena petlja sastoji se od dva puta – direktnog i indirektnog. Direktni put odgovoran je za facilitaciju početka određenog ponašanja, dok je indirektni put odgovoran za njegovu inhibiciju. U osoba s OKP-om primijećena je hiperaktivnost u direktnom putu u odnosu na

indirektni, što dovodi do disbalansa koji može biti odgovoran za intruzivne misli i kompulzivne radnje (18). Nadalje, hipoteza o genetskim faktorima svoju podlogu ima u činjenici da se OKP češće pojavljuje kod rođaka osoba koje boluju od njega. Imunološka hipoteza nastala je nakon što su kod pacijenata s OKP pronađeni promijenjeni parametri imunološkog odgovora te također nakon što je kod njih utvrđena veća pojavnost streptokoknih upala u djetinjstvu. Kod osoba koje boluju od OKP-a pronađene su i određene patoanatomske promjene poput smanjenja jezgre nucleus caudatus te metaboličke promjene u području bazalnih ganglija i orbitofrontalnog korteksa. Ono što je možda i najznačajnije za objašnjenje djelovanja antidepresiva na ovaj poremećaj jest dokazana smanjena serotonergička i povećana glutamatergička aktivnost kod osoba s ovim poremećajem. Jedno od zanimljivih **psihoanalitičkih** objašnjenja jest kako strogi roditelji onemogućuju razvoj osjećaja sposobnosti kod svoje djece, stoga ona razvijaju kompleks manje vrijednosti koji pokušavaju poništiti prisilnim fenomenima. Druge psihoanalitičke teorije navode da postoji mogućnosti da je u pozadini etiologije OKP-a regresija u analnu fazu razvoja, koja se očituje agresivnošću i zaokupljenošću čistoćom. **Bihevioralna** teorija ukazuje na to da su opsesije podražaj koji je kondicioniran. Po toj teoriji, osoba nakon nekog vremena shvati da se anksioznost (koja prati opsesije) može ublažiti kompulzijama, pa tako razvija i tu komponentu ovog poremećaja. **Kognitivna** teorija fokusira se na fenomen pogrešne procjene te na koncept pretjerane odgovornosti. Fenomen pogrešne procjene odnosi se na to da osobe s OKP-om precjenjuju mogućnost pojave loših ishoda, a koncept pretjerane odgovornosti ukazuje na

činjenicu da te osobe često preuveličavaju svoju odgovornost za te moguće loše ishode (12).

4.2. Klinička slika

Klinička prezentacija OKP-a sastoji se, kao što mu samo ime govori, od opsesija i kompulzija. Opsesije su misli, osjećaji ili doživljaji koje se pacijentu ponavljano nameću protiv njegove volje, a kompulzije su ponavljajuće, svjesne radnje koje osoba izvodi, ali ih doživljava nametnutima. Neki od primjera kompulzija su čišćenja, provjeravanja ili brojanja. Bolesnik shvaća besmislenost prisilnih fenomena, ali ne može ih zaustaviti. Nakon što izvrši kompulziju, osoba rijetko osjeća zadovoljstvo, ali uspije smanjiti svoju anksioznost (12, 14). Simptomi ovog poremećaja najčešće se mogu kategorizirati u neke od kategorija kao što su strah od onečišćenja, strah od nesreće i kompulzivno provjeravanje, težnja simetriji, te prisilne i intruzivne misli (npr. agresija prema drugima) koje osobi izazivaju posebnu nelagodu jer se najčešće nimalo ne podudaraju s njezinim karakterom. Naravno, prije postavljanja dijagnoze OKP-a trebala bi se proći diferencijalna dijagnoza spomenutih simptoma da se isključi neki drugi psihijatrijski poremećaj u njihovoj podlozi (18). Opsesije i kompulzije mogu biti pristune istodobno (80 % slučajeva) ili odvojeno. Opsesivni poremećaj jest onaj u kojemu se pojavljuju odvojeno samo opsesije, dok je kompulzivni poremećaj onaj u kojemu se pojavljuju odvojeno samo kompulzije (12).

4.3. Principi primjene antidepresiva u opsesivno-kompulzivnom poremećaju

U liječenju OKP- primjenjuju se farmakoterapija, od koje su prva linija SIPPS-i te psihoterapija u obliku KBT-a, koja je dokazano učinkovita za ovaj poremećaj (18). SIPPS-i su prema nekim istraživanjima pokazali veću učinkovitost u liječenju kompulzija i tikova nego nekih drugih simptoma ovog poremećaja. U prvom razdoblju smanjuju 25 – 35 % simptoma u polovice pacijenata, a kao prvi izbor najčešće se uzima fluvoksamin. Učinkovitim u liječenju OKP-a pokazao se i antidepresiv mirtazapin iz NASSA skupine. Od ostalih antidepresiva učinkoviti mogu biti još klomipramin iz TCA skupine te fenelzin i tranilcipromin iz skupine MAO inhibitora (14), ali te se skupine antidepresiva rjeđe primjenjuju jer nose sa sobom brojne nuspojave i interakcije s drugim tvarima. Treba napomenuti da se uz SIPPS-e, barem u početnoj fazi liječenja obično primjenjuje neki od benzodiazepina, zato što SIPPS-ima za terapijski učinak treba nekoliko tjedana. Uz to pri uzimanju benzodiazepina svakako uvijek treba imati na umu i pripaziti na mogući razvoj ovisnosti. Ako je anksioznost izrazito jaka i preplavljujuća unatoč terapiji SIPPS-ima i benzodiazepinima, može se razmisliti i o propisivanju antipsihotika kao dodatnog lijeka uz SIPPS antidepresive (16).

5. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ (PTSP)

5.1. Etiologija

Posttraumatski stresni poremećaj je odgovor na stresni događaj kojemu je osoba bila izložena, bilo da je bio izazvan od drugih ljudi, bilo da se radilo o situacijama kao što su teška bolest ili prirodne nepogode. Za razvoj ovog

poremećaja ključno je postojanje osjećaja bespomoćnosti (14). Nekoliko teorija pokušava objasniti zašto se u tim situacijama razvija PTSP.

Biološka teorija, odnosno koncept multifaktorialnosti vezan uz nju, najviše dolazi do izražaja u pokušaju objašnjenja etiologije posttraumatskog stresnog poremećaja. Jedan od prvih elemenata biološke teorije je onaj strukturno-funkcionalni, a očituje se u činjenici da je kod pacijenata s PTSP-om nađen smanjen volumen i metabolička aktivnost u prefrontalnom korteksu i hipokampusu. Nadalje, u etiologiju PTSP-a uključeno je i nekoliko neurotransmitorskih sustava. Tako je utvrđeno da se u nekoliko regija u mozgu ovih bolesnika pojačano luči noradrenalin, a u locusu coeruleusu je osim toga dokazana i pojačana osjetljivost noradrenergičkih neurona, čiji je sustav odgovoran za pojačanu pobuđenost, iritabilnost i strah, simptome koji su tipični za ovaj poremećaj. S druge strane, dopamin se u nekim dijelovima (kao što je *nucleus accumbens*) luči pojačano, a u drugim je pak njegovo lučenje smanjeno, primjerice u prefrontalnom korteksu. Promjene vezane za dopamin smatraju se odgovornima za simptome kao što su poremećaji pamćenja, paranoidnost i hipervigilnost. Za depresivnu simptomatologiju PTSP-a uzrokom se smatra smanjena aktivnost inhibitora monoaminooksidaze i serotonina u nekim dijelovima mozga. Na kraju, simptomi poput anksioznosti i emocionalne otupjelosti vjerojatno nastaju zbog smanjenja osjetljivosti benzodiazepinskih receptora u hipokampusu, hipotalamusu, korteksu i strijatumu osoba koje boluju od ovog poremećaja. Za amigdale ovih pacijenata dokazano je da su preosjetljive i hiperreaktivne, a ta njihova pojačana aktivnost dovodi, preko osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, i do povišenja razine hormona stresa, kao što su ACTH

i kortizol. Takav niz događaja onda dovodi do somatskih simptoma anksioznosti. Moderna **psihoanalitička** teorija govori da misli i percepcije određene traumom dovode do bolnih afekata te potiču obrambene reakcije, zbog čega se trauma onda ponavlja kroz somatska stanja, predodžbe i afektivna stanja. Također se osvrće na zatajenje mogućnosti prilagodbe, a zaključak je da su osobine osobe više presudne za razvoj PTSP-a nego sama obilježja stresora. Nasuprot tome, **bihevioralna** teorija u prvi plan stavlja važnost događaja, odnosno traume, te načela klasičnog i instrumentalnog uvjetovanja. Naime, govori se kako svi podražaji koji su bili prisutni u trenutku odvijanja traumatskog događaja, bez obzira što sami po sebi nisu traumatični, kasnije mogu izazivati anksioznost zato što se povezuju s traumatskim događanjem. Zbog tog vezivanja inače neutralnog podražaja uz traumatični, osoba počinje izbjegavati i taj netraumatični podražaj, što biva nagrađeno nedostatkom anksioznosti. Međutim, takvo je ponašanje dugoročno štetno jer ne dopušta da veza između neutralnog i traumatskog podražaja prirodno nestane. **Kognitivna** teorija govori da PTSP nastaje kad osoba nije u mogućnosti procesuirati i asimilirati događaj u svoje životno iskustvo, odnosno kada su posljedice događaja takve da se osoba s njima ne može nositi (12).

5.2. Klinička slika

Da bi se postavila dijagnoza PTSP-a, kod pacijenta se moraju naći simptomi iz triju karakterističnih skupina: izbjegavanje svega što bi osobu moglo podsjetiti na traumu; *flashback* epizode (ponovno proživljavanje traume) i noćne more; te simptomi povećanja pobuđenosti. Po DSM-5 klasifikaciji, postoji i četvrta skupina simptoma, a to je negativno raspoloženje i kognicija (14). *Flashback* epizode sastoje se od ponavljajućih sjećanja na traumu uz

„žive slike“ koje kao da ju ponovno vraćaju, tako da osoba ima osjećaj kao da se traumatski osjećaj ponovno odigrava u tom trenutku. Okidači za ponovno proživljavanje traume mogu biti prolaženje pokraj mjesta na kojemu se ona dogodila, njezina godišnjica, miris koji podsjeća na okolnosti traumatskog događaja i slično. Upravo zbog toga nastaju simptomi izbjegavanja svega što podsjeća na traumu. Simptomi pojačane pobuđenosti očituju se na način da pacijent ima problema s koncentracijom, usnivanjem i pažnjom, te je često uznemiren, tjeskoban i lako razdražljiv (12). Što se tiče kliničke slike, postoji više podjela ovog poremećaja. Jedna od njih je podjela na **impulzivni**, u kojemu su osobe heteroagresivne i pokazuju simptome trajne pobuđenosti; te **depresivni** podtip, u kojemu osobe od simptoma pokazuju autoagresivnost i samookrivljavanje. Postoji i podjela koja se odnosi na to koliko je simptoma, odnosno iz koliko skupina, prisutno kod pacijenta. Tako se radi o **kompletnom** PTSP-u ako su prisutni simptomi iz svih triju skupina, a o **djelomičnom** PTSP-u ako nisu. MKB-11 klasifikacija navodi i **kompleksni** PTSP, u kojemu uz uobičajene simptome postoje i poteškoće u održavanju međuljudskih odnosa, problemi s regulacijom afekta te vjerovanja o sebi kao bezvrijednoj osobi s osjećajem srama ili krivnje u vezi s traumom. Da bi se postavila dijagnoza PTSP-a, simptomi moraju biti prisutni preko mjesec dana, a podjela s obzirom na vremenske odnose sastoji se od triju podtipova. To su **akutni** PTSP, u kojemu simptomi traju do 3 mjeseca; **kronični** PTSP, u kojemu simptomi traju preko 3 mjeseca; te **odgođeni** PTSP, kada se simptomi pojavljuju barem 6 mjeseci nakon traume (12, 14).

5.3. Principi primjene antidepresiva u posttraumatskom stresnom poremećaju

U terapiji PTSP-a preporučuje se upotrijebiti psihofarmake, psihoterapiju te socioterapiju. Treba raditi na sprječavanju razvoja kronificiranog PTSP-a, a to se postiže tako što se psihoterapijom i uz pomoć psihofarmaka pokušava razriješiti akutna reakcija na traumu. Neke od psihoterapijskih metoda koje se koriste za liječenje ovog poremećaja su KBT i EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*) – tehnika desenzitizacije i reprociranja očnim pokretima (17). Što se tiče farmakoterapije, često se preferiraju SIPPS ili SNRI zbog manjeg broja nuspojava u odnosu na neke druge antidepresive. Oni koji po nedavnim relevantnim istraživanjima dokazano spadaju među najučinkovitije su fluoksetin i paroksetin iz skupine SIPPS-a, te venlafaksin iz SNRI skupine antidepresiva. Međutim, treba napomenuti da se paroksetin propisuje rjeđe od ostala dva lijeka jer češće pokazuje antikolinergičke nuspojave nego ostali SIPPS-i te se nerijetko mora uzimati dvaput dnevno zbog svog veoma kratkog poluživota (19). Od ostalih SIPPS lijekova, treba spomenuti i sertralin, koji se pokazao učinkovitim u liječenju civilnog PTSP-a, naročito u ženskoj populaciji. Što se tiče drugih skupina antidepresiva, neki prepoučuju i NRI grupu (maprotilin i reboksetin) te mirtazapin iz NASSA skupine (14). Anksiolitici također imaju svoju ulogu u liječenju PTSP-a, prvenstveno tako što omogućuju provođenje raznih metoda psihoterapije. U određenih bolesnika znaju se primjenjivati i stabilizatori raspoloženja ili antipsihotici (17).

6. DEPRESIJA

6.1. Etiologija

S obzirom na to da postoji mnogo teorija o nastanku depresije, najpraktičnije ih je podijeliti u dvije velike skupine: neurobiološke teorije i psihosocijalne teorije. **Neurobiološke** teorije sagledavaju nastanak depresije iz više kuteva, pa tako u njih spadaju neuroanatomske teorije, neuroimunološka teorija, neuroendokrinološka teorija, teorija o genskim osnovama depresije te neurotransmitska teorija. Neuroanatomske teorije pokušavaju pronaći morfološke razlike određenih dijelova mozga između zdravih osoba i osoba s depresijom. Tako su istraživanja magnetskom rezonancijom pokazala da je volumen struktura sive tvari SŽS-a često smanjen kod pacijenata kojima je dijagnosticiran ovaj poremećaj. Kod ljudi koji dugo boluju od depresije i ne liječe je dokazan je i povećan odnos između ventrikula i mozga te smanjen volumen frontalnog režnja i hipokampusa. Upravo je hipokampus jedan od najviše istraživanih dijelova mozga po pitanju depresije, između ostaloga i zato što se radi o strukturi visokoosjetljivoj na stres. Postoji teorija da je redukcija hipokampusa rezultat smanjenja neuropila te promjene sadržaja vode i plastičnosti mozga, a obje navedene promjene događaju se u depresiji. Osim toga, neuroanatomska dob depresivnih pacijenata četiri je godine veća od kronološke dobi, a primijećeno je i povećano obrezivanje kortikalne sive tvari tijekom maturacije ovih bolesnika. Depresivni poremećaj utječe i na bijelu tvar mozga, odnosno povezan je s mikrostrukturnim deficitima u putevima bijele tvari, posebno u područjima kao što su *corpus callosum* i gornji longitudinalni fascikulus. Neuroimunološka teorija govori da je imunosni sustav u etiologiju depresije uključen poglavito putem upalnih citokina. Naime,

kod depresivnih pacijenata pronađene su povišene razine proinflammatoryh citokina (IL-1beta, IL-6, TNF-alfa, TNF-beta1 i CRP), koji imaju učinak na metabolizam neurotransmitora, neuroendokrinu funkciju i neuralnu plastičnost te mogu dovesti do brojnih štetnih pojava u dijelovima mozga, od kojih su najvažnije apoptoza, oksidativni stres i lokalna upala. Aktivacija upalnog odgovora može utjecati na funkciju neurotransmitskih sustava kao što su serotoniniski i glutamatni. Osim toga, može doći i do imunosne aktivacije na razini SERT receptora, što može biti uzrok serotoniniskog osiromašjenja kod osoba oboljelih od depresije. Neuroendokrinološka teorija osvrće se na hipotalamno-hipofizno-adrenalnu (HPA) os, koja je kod depresivnih pacijenata disregulirana, a kod čak 50 % oboljelih dokazana je i njezina hiperaktivnost, što može dovesti do hiperkortizolemije. Hiperkortizolemija i općenito prolongirana sekrecija glukokortikoida mogu imati razne štetne učinke na strukture u mozgu, od kojih su neke ekscitotoksičnost piramidnih neurona u hipokampusu te supresija neurogeneze i atrofija hipokampusa. Osim HPA osi, još jedna os koja je često pogođena blažim oblicima disfunkcionalnosti kod oboljelih od depresije je i os hipotalamus-hipofiza-štitnjača (HHŠ) (20). Teorija o genskim osnovama depresije svoju podlogu ima prvenstveno u činjenici da u nekim obiteljima postoji povećana učestalost depresivnog poremećaja. Tako neka istraživanja kažu da u obiteljima pacijenata s depresijom postoji dva do tri puta veći rizik za obolijevanje od depresije. Neurotransmitska teorija, to jest teorija o poremećaju monoamina fokusira se na promjene koje su pronađene kako u metabolizmu određenih neurotransmitora, tako i u osjetljivosti i broju njihovih receptora. Tako je u pacijenata koji boluju od depresije dokazana snižena aktivnost serotonergičkog, noradrenergičkog i

dopaminergičkog sustava. Osim toga, pronađena je i hipersenzitivnost receptora. Mnogi se simptomi depresije mogu povezati upravo s navedenim promjenama vezanim uz određeni neurotransmitor. Tako se smatra da je pesimizam posljedica snižene razine serotonina u prefrontalnom korteksu, poremećaji spavanja posljedica promjene razine serotonina u centrima za spavanje, a gubitak osjećaja sreće posljedica snižene razine serotonina u amigdalama. Nadalje, ukazuje se na sniženu razinu noradrenalina u hipokampusu i hipotalamusu kao na uzrok anoreksije, gubitka libida i energije, dok se smanjena razina dopamina u bazalnim ganglijima krivi za psihomotornu retardaciju. **Psihosocijalne** teorije obuhvaćaju psihodinamsku, bihevioralnu i kognitivnu teoriju te teoriju o stresnim događajima. Psihodinamska teorija kaže da je depresija rezultat nezadovoljavajućeg procesa žalovanja za voljenim objektom. Bihevioralna teorija polazi od manjka socijalnih vještina kao uzroka depresije, odnosno govori da depresivni bolesnici nemaju razvijene međuljudske odnose i smatraju ih nepotrebnima, zbog čega izazivaju negativnu reakciju okoline, osamljuju se te padaju u još dublju depresiju. Kognitivna teorija kaže da su za depresivne simptome krive devijacije kao što su kognitivna iskrivljenja, negativna vjerovanja i negativne automatske misli. Po ovoj teoriji za depresivni je poremećaj karakteristično postojanje negativne kognitivne trijade, koja se sastoji od negativnog pogleda na sebe, budućnost i svijet. Teorija o stresnim događajima fokusira se na uznemirujuće životne događaje. Ako se osoba prilagodi onome što se dogodilo, neće razviti psihički poremećaj, dok u slučaju neuspjele prilagodbe dolazi do psihiičkih smetnji, među kojima može biti i depresija (21).

6.2. Klinička slika

Po pitanju kliničke slike, depresivni se poremećaj ima nekoliko vrsta obilježja. To su **tjelesna obilježja**, pod koja spada utjecaj depresije na energiju, spavanje, libido i apetit; zatim **osjećajna obilježja**, poput plačljivosti, općenito sniženog raspoloženja i anksioznosti; te **kognitivna obilježja**, kao što su pesimizam, osjećaj krivnje ili suicidalne misli (4). Još jedna česta podjela simptoma depresije je na tipične simptome i na druge simptome, to jest na A i B simptome. Pod **A (tipične) simptome** spadaju depresivno raspoloženje pacijenta, gubljenje zadovoljstva i interesa za uobičajene aktivnosti, te generalno snižena životna energija. **B simptomi (drugi česti simptomi)** uključuju poremećaj apetita, spavanja, pažnje i koncentracije, smanjeno samopouzdanje, kao i samopoštovanje, ideje bezvrijednosti i krivnje, pesimističan pogled na budućnost te ideje o samoozljeđivanju i samoubojstvu (21). Što se tiče samoubojstva, smatra se da su pacijenti u najvećoj opasnosti da ga izvrše u početnom periodu poboljšavanja, jer tada imaju dovoljno energije za dovršenje te nakane, a još se uvijek nije oporavilo depresivno mišljenje. Depresija je poremećaj koji se očituje pojavljivanjem u u epizodama. O depresivnoj se epizodi radi kada se depresija pojavi prvi put, s tim da simptomi koji su liječniku potrebni da bi postavio dijagnozu moraju trajati barem dva tjedna. Da bi se postavila dijagnoza nove depresivne epizode, pacijent mora imati period bez depresivnih simptoma od najmanje dva mjeseca prije nego što se pojavi nova epizoda. U tom se slučaju radi o kliničkom entitetu zvanom ponavljajući depresivni poremećaj. Depresija se može očitovati na razne načine, stoga se često naziva bolešću s tisuću lica. Postoji nekoliko vrsta depresivnih epizoda. **Blaga depresivna epizoda** dijagnosticira se kada pacijent ima najmanje četiri simptoma, od kojih su dva

tipična te dva druga simptoma, uz tek blagi poremećaj socijalnog funkcioniranja. **Umjerena depresivna epizoda** sastoji se od barem pet simptoma, s tim da su od njih dva tipična i tri druga simptoma, a poremećaj socijalnog funkcioniranja je umjeren. **Teška depresivna epizoda** ima minimalno sedam simptoma: tri tipična i barem četiri druga. Socijalno funkcioniranje znatno je ograničeno, a često je prisutna i jače izražena usporenost ili uznemirenost, kao i tjelesni simptomi. **Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima** očituje se tako što su, osim kriterija za tešku depresivnu epizodu, prisutni i psihotični simptomi poput sumanutosti, depresivnog stupora ili halucinacija. Inače je u depresiji važna brza i pouzdana dijagnostika, a posebnu pozornost treba posvetiti otkrivanju suicidalnosti, bipolarnosti ili nekih komorbidnih stanja (4).

6.3. Principi primjene antidepresiva u depresiji

Liječenje depresije sastoji se od triju faza: **akutne faze liječenja, faze nastavka liječenja te faze održavanja ili profilaktičke faze**. Antidepresivi temelj su farmakološkog liječenja depresije, a često je u terapiju potrebno uvrstiti i anksiolitike zbog simptoma kao što su nesanica i anksioznost, ali i činjenice da većini antidepresiva treba 10 do 14 dana da prodjeluju. U slučaju teže ili rezistentne depresije može se ukazati potreba za terapijskim opcijama kao što su kombiniranje antidepresiva različitih mehanizama djelovanja, dodavanje antipsihotika treće generacije ili stabilizatora raspoloženja. Ako se liječenje lijekovima pokaže neučinkovitim ili nedovoljno učinkovitim, na raspolaganju stoje i druge metode, poput transkranijске magnetne stimulacije, terapije svjetlom i slično. Akutna faza liječenja obično ima trajanje od oko 12 tjedana, s evaluacijama svaka 1 – 2 tjedna, ali treba napomenuti da ova faza

uvelike ovisi o težini kliničke slike. Faza nastavka liječenja traje između četiri i devet mjeseci, a nakon nje slijedi faza održavanja koja traje od jedne do pet godina. Farmakoterapija depresije provodi se kroz tri stupnja. Kao prvi izbor prihvatljivi su svi oni lijekovi koji danas spadaju u drugu generaciju antidepresiva. Tu spadaju antidepresivi poput SIPPS-a, venlafaksin i duloksetin iz SNRI skupine, mirtazapin iz NASSA skupine, ali i neki drugi antidepresivi, kao što su agomelatin, tianeptin, bupropion i reboksetin. Odgovor na terapiju procjenjuje se za minimalno četiri tjedna, s tim da bi najbolje bilo izvršiti procjenu za šest do osam tjedana. Tijekom tih procjena vrši se i usklađivanje terapijske doze. U slučaju da nema odgovora na terapiju, mogu se poduzeti koraci kao što su povećanje doze, dodavanje drugog antidepresiva različitog mehanizma ili promjena antidepresiva. U slučaju da pacijent i dalje ne odgovara na terapiju mogu se razmotriti lijekovi drugog izbora poput tricikličkih antidepresiva te antipsihotika. U lijekove trećeg izbora uz antipsihotike spadaju i stabilizatori raspoloženja i hormoni štitnjače (22). Treba spomenuti i nešto novije antidepresive, kao što su esketamin i dekstrometorfan s bupropionom, a postoje još mnogi antidepresivi koji su u fazama istraživanja (6). Liječenje depresije ovisi i o vrsti depresivne epizode u obliku koje se ona pojavi. Blaga depresivna epizoda može proći i spontano bez liječenja, s tim da antidepresiv treba uvesti ako pacijent ima tjelesne simptome. Najčešće se koriste SIPPS-i uz benzodiazepine i psihoterapiju. Ako postoji uzrok depresije, pacijenta treba potaknuti da rješava te probleme. Umjereno teška depresivna epizoda često se počinje liječiti SIPPS-ima skupa s psihoterapijskim metodama. Ako se SIPPS-i pokažu nedovoljnima, dodaju se antidepresivi s različitim mehanizmom djelovanja ili se pacijenta prebacuje

na dualne antidepresive. Često se terapijskoj kombinaciji dodaju i anksiolitici, a u slučaju potrebe i sedativni antipsihotici. Teška depresivna epizoda obično se liječi psihoterapijom i SIPPS-ima u kombinaciji s nekim noradrenergičkim ili dopamin-noradrenergičkim antidepresivom. Na sličan se način liječi teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima, samo što se dodaju antipsihotici. Preferiraju se atipični antipsihotici (antipsihotici treće generacije), s tim da kod pacijenata s težim simptomima u obzir dolaze i antipsihotici prve ili druge generacije, a nekad se dodaju i stabilizatori raspoloženja. Ako je bolesnik vrlo suicidalan ili ako postoji rezistencija na farmakološku terapiju, u obzir dolazi i elektrokonvulzivna terapija (21).

7. ZAKLJUČAK

Antidepresivi zauzimaju veoma važno mjesto u liječenju poremećaja iz domene psihijatrije. Iako su najpoznatiji kao lijekovi za liječenje depresije, mogu biti od pomoći i pacijentima s brojnim drugim psihijatrijskim dijagnozama. Budući da su poremećaji kod kojih se ovi lijekovi primjenjuju relativno česti, za svakog bi liječnika bilo dobro da bude upoznat s najvažnijim skupinama antidepresiva, načinom njihova djelovanja, kao i mogućim interakcijama s drugim lijekovima. Koliko god da su raznovrsni psihijatrijski poremećaji, toliko su raznovrsne i skupine antidepresiva, a i mnogi lijekovi unutar iste skupine. Danas imamo veliki broj antidepresiva na raspolaganju. Jako su zanimljive neke nove skupine, poput brzodjelujućih antidepresiva. Mnogi novi antidepresivi još su u fazama istraživanja. Radi se o skupini lijekova velikog potencijala, za koju možemo očekivati da će nastaviti rasti i prilagođavati se raznovrsnim potrebama

psihijatrijskih poremećaja. Farmakoterapija tih poremećaja dobiva nove dimenzije razmatranjem antidepresiva kao mogućeg načina liječenja te se otvaraju novi vidici koji su često vrlo korisni za psihijatrijske pacijente po pitanju prognoze i podnošenja terapije. Stoga se može reći da su u trenutnoj kliničkoj praksi antidepresivi skupina lijekova s brojnim pogodnostima, ali i s mnogim karakteristikama koje obećavaju sve bolju terapiju psihijatrijskih poremećaja u budućnosti.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, profesorici Šagud, na pomoći tijekom pisanja diplomskog rada. Zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama s kojima sam prolazila sve što studiranje nosi sa sobom. Najviše zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci tijekom čitavog školovanja.

9. LITERATURA

1. Mihaljević-Peleš A, Šagud M, Živković M. Dijagnoza poremećaja raspoloženja i anksioznih poremećaja: MKB 10 i MKB 11. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M, Živković M. (ur.) Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, studeni 2022., str. 1 – 10
2. Mihaljević-Peleš A. Farmakoterapija u psihijatriji. U: Begić D. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2022., str. 485 – 503
3. Begić D. Poremećaji raspoloženja. U: Begić D. (ur.) Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2021., str. 374 – 400
4. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Klinička obilježja i dijagnoza afektivnih poremećaja. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M. (ur.) Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, 2014., str. 1 – 11
5. Šagud M, Mihaljević-Peleš A. Mehanizam djelovanja antidepresiva (i zašto neki antipsihotici mogu biti antidepresivi). U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M. (ur.) Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, 2014., str. 25 - 36
6. Šagud M, Mihaljević-Peleš A, Živković M. Mehanizam djelovanja antidepresiva i novine u klasifikaciji. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M, Živković M. (ur.) Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, studeni 2022., str. 11 – 26
7. Edinoff, A. N, Akuly, H. A, Hanna, T. A, Ochoa, C. O, Patti, S. J, Ghaffar, Y. A., Kaye, A. D, Viswanath, O, Urits, I, Boyer, A. G, Cornett, E. M, & Kaye, A. M. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurology International*. 2021;13(3):387–401.
<https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
8. DeBattista Ch. Antidepresivi. U: Katzung B.G. (ur.) Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2020., str. 532 – 552
9. Jakovljević M. Biološka terapija u psihijatriji. U: Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015., str. 339 – 368

10. Mihaljević, S, Pavlović, M, Reiner, K, & Ćaćić, M. Therapeutic Mechanisms of Ketamine. *Psychiatria Danubina*. 2020;32(3–4):325–333.
<https://doi.org/10.24869/psyd.2020.325>
11. Colucci-D'Amato, L, Speranza, L, & Volpicelli, F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7777. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>
12. Begić D. Anksiozni poremećaji, poremećaji vezani uz stres, disocijativni i somatoformni poremećaji. U: Begić D. (ur.) *Psihopatologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2021., str. 401 – 458
13. Mihaljević-Peleš A. Anksiozni poremećaji. U: Begić D. (ur.) *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2022., str. 202 – 212
14. Begić D. Anksioznost i antidepresivi. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M. (ur.) *Antidepresivi u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada, 2014., str. 51 – 59
15. Bandelow, B, Michaelis, S, & Wedekind, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2017;19(2):93–107.
16. Skočić Hanžek M. Opsesivno-kompulzivni poremećaji. U: Begić D. (ur.) *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2022., str. 213 – 230
17. Begić D. Poremećaji povezani sa stresom. U: Begić D. (ur.) *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2022., str. 231 – 243
18. Brock, H, Rizvi, A, & Hany, M. Obsessive-Compulsive Disorder. In *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553162/>
19. Schrader, C, & Ross, A. A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. *Missouri Medicine*. 2021;118(6):546.
20. Živković M, Šagud M, Mihaljević-Peleš A. Neurobiologija depresije. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M, Živković M. (ur.) *Antidepresivi u kliničkoj praksi*. Zagreb: Medicinska naklada, studeni 2022., str. 27 – 39
21. Mihaljević-Peleš A. Poremećaji raspoloženja. U: Begić D. (ur.) *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2022., str. 184 – 201

22. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Kliničke smjernice za liječenje depresije. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M. (ur.) Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, 2014., str. 115 – 118

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 16. prosinca 1999. godine u Splitu. Osnovnu školu Šestine i Gimnaziju Tituša Brezovačkog završila sam u Zagrebu. Tijekom školovanja sudjelovala sam na natjecanjima iz hrvatskoga jezika i biologije. Završila sam osnovnu glazbenu školu u Glazbenom učilištu Elly Bašić. Maturirala sam 2018. godine, a iste godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom srednje škole prisustvovala sam predavanju u sklopu Tjedna mozga, a tijekom studija studentskom Skupu o rijetkim bolestima. Članica sam Sekcije mladih Hrvatskog katoličkog liječničkog društva. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.