

Sličnosti i razlike u djelovanju antidepresiva

Curić, Marin

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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:105:639996>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-12-11**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marin Curić

Sličnosti i razlike u djelovanju antidepresiva

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marin Curić

Sličnosti i razlike u djelovanju antidepresiva

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za psihijatriju KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc.dr.sc. Marine Šagud i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS KRATICA

5-HT – 5-hidroksitriptamin, serotonin

ADHD – poremećaj pažnje i hiperaktivnosti (eng. *attention deficit hiperactivity disorder*)

BHP – benigna hiperplazija prostate

CRP – C-reaktivni protein

CT – kompjutorizirana tomografija

DA – dopamin

NDRI – inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (eng. *norepinephrine–dopamine reuptake inhibitor*)

DSM-5 – dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (eng. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

GAD – generalizirani anksiozni poremećaj (eng. *generalized anxiety disorder*)

IM – infarkt miokarda

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

MAOi – MAO inhibitori

MAO – monoaminooksidaza

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema

MR – magnetna rezonanca

MT – melatonergički receptor

NARI – inhibitor ponovne pohrane noradrenalina (eng. *norepinephrine reuptake inhibitor*)

NASSA – noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (eng. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*)

NAT – noradrenalinski transporter (eng. *noradrenaline transporter*)

NE – noradrenalin

NNT – broj potreban za liječenje (eng. *number needed to treat*)

PET – pozitronska emisijska tomografija (eng. *positron emission tomography*)

PMDD – predmenstruacijski disforični poremećaj (eng. *premenstrual dysphoric disorder*)

PTSP/PTSD – posttraumatski stresni poremećaj (eng. *posttraumatic stress disorder*)

REM – brzi pokreti očiju (eng. *rapid eye movement*)

HHN – os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda

RIMA – reverzibilni inhibitor monoaminooksidaze A (eng. *reversible inhibitors of monoamine oxidase A*)

SARI – serotoniniski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (eng. *serotonin antagonist and reuptake inhibitors*)

OKP/OCD – opsesivno-kompulzivni poremećaj (eng. *obsessive-compulsive disease*)

SERT – serotoniniski transporter (eng. *serotonin transporter*)

SIPPS /SSRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (eng. *selective serotonin reuptake inhibitor*)

SNRI – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (eng. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*)

SPECT – jednomisijska fotonska kompjutorizirana tomografija (eng. *single photon emission computed tomography*)

TCA – triciklički antidepresivi (eng. *tricyclic antidepressants*)

TNF – tumor-nekrotizirajući faktor

YLD – godine života izgubljene zbog oštećenja zdravlja (eng. *year lost due to disability*)

SAŽETAK

Sličnosti i razlike u djelovanju antidepresiva

Depresivni poremećaj spada među najčešće poremećaje u općoj populaciji.

Procjenjuje se da je čak oko 4% populacije u svakom trenutku zahvaćeno depresijom. Zdravstveni stručnjaci s razlogom tvrde da je epidemija depresije na pomolu i da će depresija unutar nekoliko desetljeća postati jedan od najčešće dijagnosticiranih poremećaja. Kemijski spojevi monoaminske strukture (monoamini, kao što su serotonin, noradrenalin i dopamin) imaju važnu ulogu u patofiziologiji depresije.

Antidepresivi su lijekovi koji se koriste u liječenju simptoma depresije i prevenciji budućih relapsa. Postižu svoj efekt modulirajući neurotransmisiju spomenutih monoamina. Nekoliko je klasifikacija antidepresiva u upotrebi. Najkorisnija je podjela po djelovanju na monoaminski sustav. Ta klasifikacija dijeli antidepresive u sljedeće skupine: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI/SIPPS), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), triciklički antidepresivi (TCA), inhibitori monoaminooksidaze (MAOI), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI), noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (NASSA) i mnoge druge. Budući da se svi antidepresivi ne ponašaju jednako, čak ni unutar iste skupine, od izuzetne je važnosti poznavati sličnosti i razlike u njihovom djelovanju kako bi se odabrao pravi antidepresiv za bolesnika. Antidepresivi su svoje mjesto pronašli i u liječenju drugih poremećaja kao što su anksiozni poremećaji, PTSP, socijalna anksioznost, bulimija, panični poremećaji, OKP, kroničan bol i mnogi drugi.

Ključne riječi: antidepresivi, depresija, anksioznost, serotonin, SIPPS, TCA, MAO-I

SUMMARY

Similarities and differences in antidepressant action

Depressive disorders are among the most common disorders in general population. It is estimated that as much as 4% of the population is at some point affected by it.

Health care professionals rightfully believe that a depression epidemic is on the rise and that it will become one of the most diagnosed diseases in the next few decades.

Molecules with monoamine structure (i.e. serotonin, norepinephrine and dopamine) play a vital role in the pathophysiology of depression. Antidepressants are drugs used to treat the symptoms of depression and prevent future relapses. They exhibit those effects by modulating the aforementioned monoamines. There are several classifications in use, but the most useful one is according to their effects of the monoamine system. This classification divides antidepressants into: selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors (SNRI), tricyclic antidepressants (TCA), monoamine oxidase inhibitors (MAOI), norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRI), noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NASSA) and many others. Because antidepressants exert different effects, even within the same group, it is of utmost importance to know the similarities and differences in their mechanism of action in order to find the right antidepressant for the patient. Antidepressants are also finding their place in treating other disorders such as anxiety disorders, PTSD, social anxiety, bulimia, panic disorders, OCD, chronic pain disorders and many more.

Key words: antidepressants, depression, anxiety, serotonin, SSRIs, TCAs, MAO-I

SADRŽAJ:

POPIS KRATICA	1
SAŽETAK.....	4
SUMMARY.....	5
1. UVOD.....	1
2. KLINIČKA SLIKA DEPRESIJE	2
3. EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIJE	4
3.1 Epidemiologija depresije u svijetu.....	4
3.2 Epidemiologija depresije u Hrvatskoj.....	4
4. ETIOLOGIJA	6
4.1 Genetska podloga.....	6
4.2 Monoaminska teorija.....	6
4.3 Poremećaj cirkadijurnog ritma	7
4.4 Endokrinološka teorija	7
4.5 Kronični niskoaktivni upalni proces.....	8
4.6 Neuroanatomske promjene.....	8
4.7 Ostale teorije depresivnih poremećaja.....	9
5. DIJAGNOZA DEPRESIJE	10
6. ANTIDEPRESIVI	13
6.1 Uvod	13
6.2 Klasifikacija.....	15

6.3 Triciklički antidepresivi (TCA).....	16
6.4 Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI).....	19
6.5 Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS).....	23
6.6 Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI).....	28
6.7 Serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI)	30
6.8 Noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (NASSA)	31
6.9 Inhibitor ponovne pohrane noradrenalina (NARI)	32
6.10 Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (DNRI).....	32
6.11 Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5HT _{2c} receptora.....	33
6.12 Inhibitori ponovne pohrane serotonina i modulatori serotonininskih receptora ..	33
7. PRIMJENA ANTIDEPRESIVA.....	35
8. ZAKLJUČAK	39
9. ZAHVALE.....	40
10. LITERATURA.....	41
11. ŽIVOTOPIS.....	44

1. UVOD

Depresija je obilježena dugotrajno sniženim raspoloženjem koje znatno odstupa od normalnog raspoloženja te stoga bitno narušava društvenu i radnu sposobnost bolesnika. Depresija nije obična tuga s kojom se svaka osoba više puta susretne tokom života. Ona se javlja bez očitog razloga, ili je razlog nesrazmjeran jačini te tuge, sniženo raspoloženje ne prestaje ili se ponavlja, a osoba nije u stanju normalno izvršavati svoje obaveze i uloge, kako radne tako i one u društvu (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

Depresivni poremećaji izrazito su česti, a sa sobom nose visoki rizik morbiditeta i mortaliteta. Polovica slučajeva samoubojstava se povezuje s depresijom. Osim toga, depresija se javlja zajedno s drugim psihijatrijskim poremećajima kao što su alkoholizam i zloupotreba droga, ali i nepsihijatrijskim stanjima, npr. infarktom miokarda, malignim bolestima i slično (Semple & Smyth, 2013). Iz priloženog vidimo da je depresija velik problem suvremenog društva čija incidencija samo raste, može zahvatiti bilo koga, a oboljelima je izuzetno teško funkcionirati u društvu i ispunjavati svoje zadaće. Upravo iz ovog razloga veliki su naponi uloženi u pronalazak djelotvornog lijeka za depresiju, a danas kamen temeljac takve terapije predstavljaju antidepresivi. Antidepresivima nazivamo one lijekove koji se koriste za ublažavanje simptoma depresije. Riječ je o složenoj skupini veoma heterogenih lijekova čija klasifikacija nije lagan zadatak. Iako postoji podjela po kemijskoj strukturi ili generacijama, za kliničara je najjasnija podjela po mehanizmu djelovanja. Niti ona, međutim, nije apsolutno točna budući da među antidepresivima postoje velika preklapanja, a učinci na receptore se mijenjaju ovisno o dozi, čak i za isti antidepresiv (Katzung, Masters & Trevor, 2012; Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

2. KLINIČKA SLIKA DEPRESIJE

Gotovo pa ne postoji sfera čovjekova života koja ostane nezahvaćena depresijom. Osobe koje boluju od depresije imaju sniženo raspoloženje i teško im je pronaći užitak u stvarima ili aktivnostima koje su im nekoć pružale veliko zadovoljstvo. Anhedonijom nazivamo potpun gubitak zadovoljstva za sve ili gotovo sve aspekte svakodnevnog života (Semple & Smyth, 2013). Većina bolesnika zapusti svoj vanjski izgled i svoje zdravstveno stanje, pognuta su držanja, tužnog i izbornog lica, lako zaplaču (Begić, Jukić & Medved, 2015). Većina bolesnika ima barem neki problem sa spavanjem. Uglavnom je to otežano usnivanje, često buđenje noću, rano jutarnje buđenje, iako postoji i atipična varijanta depresije koju prati tzv. hipersomnija, odnosno pretjerano spavanje. Takvi ljudi osjećaju gubitak energije, teško im je obavljati svakodnevne zadaće, dijelom zbog manjka energije, a dijelom zbog gubitka koncentracije i nemogućnosti donošenja odluka ili prisjećanja detalja. Bolesnici se osjećaju beskorisno, kao teret društvu, psihomotorno su usporeni (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011). Veliki dio njih ima suicidalne misli koje počinju od povremenih ideja, pa sve do detaljnog planiranja. Čak oko 10-15% hospitaliziranih depresivnih bolesnika počine samoubojstvo (Lam & Mok, 2008). Povećana je i šansa da bolesnici postanu teški pušači, ovisnici o alkoholu ili ilegalnim supstancama s namjerom da na taj način liječe svoje simptome. Postoje i naznake da depresija dovodi do slabljenja imunološkog sustava, povećanog rizika od infarkta miokarda (IM) i moždanog udara (Porter & Kaplan, 2011).

Blaže neliječene depresivne epizode traju od 4 do 30 tjedana, a one teže od 6 do 8 mjeseci. Kod gotovo četvrtine bolesnika ovo se stanje može produžiti i preko godinu dana. Liječi li se depresivna epizoda pravovremeno i izborom pravih lijekova, dugi

period bolesnikove patnje može se uspješno svesti na u prosjeku 3 mjeseca, što pokazuje kako korištenje antidepresiva uvelike pomaže skraćanju trajanja depresije i ublažavanju njenih simptoma. Prekid korištenja antidepresiva unutar prva 3 mjeseca dovodi do gotovo sigurnog vraćanja simptoma bolesti (Mihaljević-Peješ & Šagud, 2011).

Zbog gore navedenih problema koje depresija nosi sa sobom, kao i uspješnog načina liječenja, depresiji treba pristupiti ozbiljno, a napore uložiti u što ranije prepoznavanje i liječenje bolesti, s ciljem da se izbjegnu ozbiljne i potencijalno fatalne komplikacije.

3. EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIJE

3.1 Epidemiologija depresije u svijetu

Poremećaji raspoloženja česti su poremećaji u medicini i s njima se susreću gotovo svi zdravstveni radnici, ne samo psihijatri. Depresija, koja je glavni predstavnik poremećaja raspoloženja, ima najveću učestalost od svih psihijatrijskih poremećaja i njena životna prevalencija (eng. *lifetime prevalence*) iznosi 17%, dok je njena trenutna prevalencija (eng. *point prevalence*) do 5% (Sadock, Sadock & Ruiz, 2015). Ovo znači kako možemo očekivati da će u prosjeku jedna od sedam osoba tokom svog života imati neki oblik depresije. Danas ona po učestalosti drži četvrto mjesto od svih bolesti, ali se prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) očekuje da će ona do 2020. godine zauzeti drugo, a kod žena prvo (Begić, Jukić & Medved, 2015). Pojavnost depresije u posljednjih nekoliko desetljeća neprekidno raste. Iako i dalje prvenstveno zahvaća populaciju srednjih godina, postoje dokazi da se sve češće počinje javljati kod mlade populacije (Semple & Smyth, 2013). Depresija se čak dva puta učestalije javlja kod žena nego kod muškaraca zbog, pretpostavlja se, hormonske varijacije kroz koju žene generativne dobi svaki mjesec prolaze, a vjerojatno dovode do promjena metabolizma serotonina (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

3.2 Epidemiologija depresije u Hrvatskoj

Porast incidencije depresivnih poremećaja zapažen je i u Hrvatskoj u vidu sve češćih hospitalizacija zbog depresivnih epizoda. Omjer hospitalizacije jest 1,8:1 i to u korist žena, a najčešće se odnosi na dob od 40 do 59 godina (Silobrčić Radić, Hrabak-Žerjavić & Tomić, 2004). Iz svega navedenog vidljivo je kako je depresija ne samo

osobni, već i veliki javnozdravstveni problem. Istraživanja pokazuju da je veliki depresivni poremećaj drugi po redu uzrok svih godina izgubljenog života zbog oštećenja zdravlja (eng. *year lost due to disability, YLD*) pa je razumljivo da se veliki napori ulažu u adekvatno sprječavanje i liječenje depresije (Ferrari i sur., 2013).

4. ETIOLOGIJA

Točni patogenetski mehanizmi koji dovode do depresivnih poremećaja još uvijek nisu otkriveni. Upravo zbog toga u znanstvenim krugovima razvilo se nekoliko teorija o etiopatogenezi ovog složenog poremećaja. Nijedna teorija sama za sebe nije dovoljna da objasni nastanak depresije, već je vjerojatno u podlozi ovog kompleksnog poremećaja kombinacija više mehanizama koji se međusobno isprepleću.

4.1 Genetska podloga

Osnova ove teorije počiva na činjenici da je učestalost depresivnih poremećaja češća u nekim obiteljima. Epidemiološki podaci pokazuju da je rizik za obolijevanje od depresije 2 do 3 puta češći u obiteljima u kojima već postoje depresivni bolesnici (Begić, Jukić & Medved, 2015). Istraživanja rađena na blizancima pokazuju da konkordancija za pojavu depresivnog poremećaja među jednojajčanim blizancima iznosi 50%. Daje se zaključiti da se predispozicija za depresiju nasljeđuje, ali ne i sam poremećaj. On se manifestira tek kod onih bolesnika koji se susretnu s nepovoljnim vanjskim uvjetima (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

4.2 Monoaminska teorija

Ova teorija u središte stavlja važnost monoaminskih neurotransmitora u održavanju raspoloženja, te smatra da poremećaj u njihovom metaboličkom putu ili receptoru dovodi do nastanka poremećaja raspoloženja.

Kod depresivnih bolesnika dokazana je hipoaktivnost serotoninergičkog, noradrenergičkog i dopaminergičkog sustava. Pad koncentracije serotonina u amigdali povezuje se s gubitkom osjećaja sreće i zadovoljstva, a pad u prefrontalnom

korteksu s pesimizmom. Tjelesni simptomi depresije objašnjavaju se padom koncentracije noradrenalina u hipokampusu i hipotalamusu, dok se pad dopamina u bazalnim ganglijima povezuje s psihomotornom retardacijom (Begić, Jukić & Medved, 2015).

4.3 Poremećaj cirkadijurnog ritma

Poremećena arhitektonika spavanja također se smatra odgovornom za razvoj depresije, barem kod dijela bolesnika. Otkriveno je da depresivni bolesnici imaju smanjenu latenciju REM faze, produljenu REM fazu, povećano sporovalno spavanje, smanjenu količinu spavanja i učestala noćna buđenja. Kombinacija ovih čimbenika vjerojatno igra ulogu u razvoju depresije (Sadock & Sadock, 2000).

4.4 Endokrinološka teorija

Istraživanja pokazuju da otprilike polovina bolesnika koji boluju od depresije imaju povećanu koncentraciju kortizola, konačnog produkta aktivnosti osi hipofiza-hipotalamus-nadbubrežna žlijezda. Osim toga, depresivni bolesnici nerijetko pokazuju nedovoljnu supresiju izlučivanja kortizola nakon primjene sintetičkog kortikosteroida deksametazona (Semple & Smyth, 2013). U stanjima pojačanog stresa povećava se i glutamatna neurotransmisija koja dodatno povećava lučenje kortizola. Dugotrajno povećana koncentracija kortizola i glutamata inducira apoptozu neurona hipokampalne regije i posljedično smanjenje hipokampalnog volumena (Begić, Jukić & Medved, 2015). Osim HHN osi vjeruje se i da drugi hormoni, poput hormona štitnjače i spolnih hormona, imaju utjecaj u nastanku simptoma depresije (Katzung, Masters & Trevor, 2012).

Navedeni podaci govore u prilog tome kako i endokrinološki disbalansi mogu imati važnu ulogu.

4.5 Kronični niskoaktivni upalni proces

Depresija se smatra psihoneuroimunom bolešću, budući da je kod depresivnih bolesnika pronađena povećana koncentracija sljedećih upalnih medijatora: citokina IL-1, IL-6, CRP-a, TNF-a, gama interferona i prostaglandina. Smatra se da ovi upalni čimbenici pospešuju otpuštanje monoamina u mozgu i stimuliraju aktivnost HHN osi (Begić, Jukić & Medved, 2015).

4.6 Neuroanatomske promjene

Do saznanja o neuratomskim promjena mozga došlo se promatranjem postmortalnih promjena mozga bolesnika koji su za života bolovali od depresije. Razvitak slikovnih i funkcionalnih pretraga kao što su CT, MR, funkcionalna spektroskopska MR i PET revolucionarizirali su istraživanje neuroanatomskih promjena kod depresivnih bolesnika (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011). Tako su funkcijske pretrage pokazale hipoperfuziju frontalnih, temporalnih i parijetalnih regija, a povećanu perfuziju frontalnog i cingularnog korteksa (Semple & Smyth, 2013). Pretrage MR-om pokazale su redukciju volumena subgenualnog frontalnog korteksa, dok su SPECT i PET pretrage pronašle smanjenje aktivnosti u području lijevog lateralnog prefrontalnog korteksa. Naknadno je otkriveno da ovi nalazi nisu specifični za depresiju već se povezuju sa stanjem anhedonije koja se može pojaviti i u drugim psihijatrijskim poremećajima. Otkriveno je i smanjenje volumena hipokampusa koje je proporcionalno duljini trajanja depresije. Ovaj rezultat nimalo ne iznenađuje, s obzirom na to da dugotrajna izloženost visokim razinama kortizola, kao što je slučaj u depresiji, dovodi do gubitka neurona hipokampusa (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

4.7 Ostale teorije depresivnih poremećaja

Gotovo svaki psihoterapijski pravac ima svoju teoriju o nastanku i razvoju depresije. Psihodinamsko shvaćanje depresije definirao je Sigmund Freud, a proširio Karl Abraham (Sadock & Sadock, 2000). Psihodinamska teorija na depresiju gleda kao na nezadovoljavajući proces žalovanja zbog gubitka voljene osobe ili objekta. Smatra se da se ambivalentni osjećaji prema izgubljenoj osobi ili objektu tijekom procesa identifikacije okreću prema bolesniku.

Bihevioralna teorija depresiju objašnjava manjkom socijalnih vještina. Po toj teoriji bolesnici nemaju razvijene interpersonalne odnose i ne smatraju ih potrebnima. To dovodi do negativne reakcije okoline zbog čega se pacijenti još više osamljuju i postaju sve depresivniji.

Kognitivna teorija ima više tumačenja. Tumačenje čiji je tvorac Aaron Beck smatra da je depresija posljedica negativnog razmišljanja i konceptualizacije. Bolesnik sam sebe doživljava kao negativnog, neadekvatnog, nedovoljnog i zbog toga osjeća žalost, tugu i krivnju. Ovo negativno razmišljanje o sebi, ali i o budućnosti i svijetu općenito, naziva se negativna kognitivna trijada. Martin Seligman tvorac je teorije naučene bespomoćnosti koja kaže da izlaganje ljudi neugodnim iskustvima na koja ne mogu utjecati u njima budi osjećaj bespomoćnosti koji ometa daljnje funkcioniranje i dovodi do razvoja simptoma depresije.

Teorija o stresnim događajima govori o uskoj korelaciji između stresnih događaja i razvitka depresije. Pojedinci koji se uspješno prilagode nekom stresnom događaju neće razviti simptome depresije, ali oni koji to ne uspiju skloniji su razvitku depresivnih poremećaja koji mogu nastupiti neposredno ili odgođeno (Begić, Jukić & Medved, 2015).

5. DIJAGNOZA DEPRESIJE

Dijagnoza depresije, sukladno suvremenoj psihijatrijskoj praksi, provodi se uz pomoć unaprijed dogovorenih kriterija. Dvije su glavne klasifikacije koje se koriste u svijetu: DSM-5 i MKB-10 (Mihaljević-Peješ & Šagud, 2011). U Hrvatskoj je službeno prihvaćena MKB-10 klasifikacija. Dijagnoza depresije, bez obzira na to koja se klasifikacija koristi, primarno se bazira na dobro uzetoj psihijatrijskoj anamnezi i fizikalnom pregledu. Pregled se može nadopuniti standardiziranim upitnicima kao što su Raskinova skala, Hamiltonova skala za depresiju te Zungova skala za samoprocjenu depresije. Kako se mnoge druge bolesti simptomima mogu prezentirati kao depresija, po potrebi se pretrage proširuju na endokrinološke, infektološke, serološke, slikovne, toksikološke, itd. (Semple & Smyth, 2013). Kriteriji za dijagnozu depresije prema MKB-10 klasifikaciji uključuje tipične, takozvane „A simptome“ te druge, takozvane „B simptome“ (Begić, Jukić & Medved, 2015).

U tipične simptome (A simptomi) spadaju sljedeći simptomi:

- depresivno raspoloženje
- gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima (anhedonija)
- smanjena životna energija.

Ostali simptomi (B simptomi) koji su bitni u dijagnostici su:

- poremećaji spavanja
- poremećaji koncentracije ili pažnje
- poremećaji apetita
- pesimizam
- ideje krivnje i bezvrijednosti

- suicidalne ideacije.

Osim ovih, depresiju često prate i tjelesni simptomi kao što su rano buđenje, psihomotorna usporenost, gubitak tjelesne mase te smanjenje libida (Begić, Jukić & Medved, 2015).

MKB-10 klasificira psihijatrijske poremećaje slovom F, a poremećaje raspoloženja od F30 do F39. Pod šifrom F32 nalazi se prva depresivna epizoda, pod F33 povratni depresivni poremećaj, a pod F34 stalni poremećaji raspoloženja. Svaka od ovih dijagnoza ima podskupine koje se označavaju trećom znamenkom, a pobliže opisuju simptomatologiju. Tako se npr. depresivna epizoda (F32) dijeli na blagu (F32.0), umjerenu (F32.1), tešku bez psihotičnih simptoma (F32.2) te tešku sa psihotičnim simptomima (F32.3).

Za dijagnozu depresivne epizode navedeni simptomi moraju trajati barem 2 tjedna te biti prisutni barem većinu dana (Svjetska zdravstvena organizacija, engl., World Health Organization, 1992). Za dijagnozu blage epizode (F32.0) potrebna su barem 2 tipična simptoma te 2 simptoma iz ostale skupine, kao i blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja. Kod umjerene depresivne epizode (F32.1) potrebna su 2 tipična te barem 3 ostala simptoma te umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja. Za postavljanje dijagnoze teške depresivne epizode bez psihotičnih simptoma (F32.2) potrebno je imati sve simptome iz tipične skupine i najmanje 4 simptoma iz druge skupine. Kod tih bolesnika društvene i radne aktivnosti znatno su ograničene i često su izrazito uznemireni. Postoje li uz simptome teške depresivne epizode i psihotični simptomi, kao što su sumanute ideje, halucinacije ili stupor, riječ je o teškoj

depresivnoj epizodi sa psihotičnim simptomima (F32.3) (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011; World Health Organization, 1992).

Reaktivnom depresijom nazivamo onu depresiju koja se javlja kao posljedica neke stresne situacije, a ne endogenim promjenama. Ova se podjela u modernoj psihijatriji polako napušta, budući da se svaka depresija promatra kao kombinacija egzogenih i endogenih čimbenika.

Sekundarnom depresijom nazivamo depresiju koja se razvije kao posljedica nekog drugog medicinskog stanja. To mogu biti endokrinološke, imunološke, neurološke bolesti, ali i jatrogeno izazvana depresija koja nastaje u sklopu uzimanja nekih lijekova. Kod ljudi koji boluju od sezonske depresije simptomi se obično javljaju u jesen i zimu, a nestaju u proljeće i ljeto. Atipična depresija praćena je porastom tjelesne težine (a ne gubitkom), pojačanim (a ne smanjenim) apetitom, te pojačanom (a ne sniženom) potrebom za spavanjem. Kod maskirane depresije depresivno raspoloženje se teško uoči, jer je prekriveno vegetativnim ili tjelesnim simptomima. Drugi naziv za ovu vrstu depresije je „larvirana depresija“, a dobar primjer bio bi kronični bolni sindrom. Distimijom nazivamo kronični poremećaj u kojem je sniženje raspoloženja blaže izraženo nego kod klasične depresije, a traje barem 2 godine. Depresiju svakako treba razlikovati od procesa žalovanja. Žalovanje je, naime, fiziološki proces koji se javlja kod gubitka voljene osobe ili objekta. Žalovanje traje kraće, većinom nije potrebno liječenje već je dovoljna verbalna potpora okoline i najčešće se može prebroditi i bez pomoći liječnika (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

6. ANTIDEPRESIVI

6.1 Uvod

Antidepresivima nazivamo one lijekove koji se koriste u ublažavanju i otklanjanju simptoma depresije. Ti lijekovi kod depresivnih bolesnika podižu sniženo raspoloženje i energičnost, povećavaju radnu sposobnost i sposobnost funkcioniranja u društvu.

Prvi lijek kod kojeg se uočio takav učinak bio je antituberkulotik izoniazid kada je zabilježen euforični efekt koji je lijek imao na neke pacijente. Danas se to djelovanje izoniazida objašnjava blokiranjem MAO enzima, a upravo ta nuspojava lijeka koji se koristi u liječenju tuberkuloze postala je osnova i početak nove ere lijekova, tzv. antidepresiva (López-Muñoz, Álamo, Juckel & Assion, 2007). Da bi se lijek mogao nazvati antidepresivom on mora biti učinkovit u liječenju depresije barem umjerenog stupnja izraženosti (Begić, Jukić % Medved, 2015).

Nakon dijagnosticiranja umjerenog ili teške epizode depresije idući korak je propisivanje antidepresiva. Nažalost ishod liječenja antidepresivima još uvijek je nedostatan. Razlog tomu je činjenica da se nakon prvog propisanog antidepresiva, uzmemo li u obzir da se pacijent drži terapije (što, nažalost, često nije slučaj), remisija simptoma depresije postiže tek u trećine bolesnika. Daljnjim mijenjanjem antidepresiva, što je dugotrajan i mukotrpan proces, remisija se postiže u svega dvije trećine bolesnika.

S napretkom medicine rastu i očekivanja, pa se tako danas ne teži samo ublažavanju simptoma depresije već tzv. „kognitivnoj remisiji“, odnosno potpunom povratku normalnom funkcioniranju. Kako su antidepresivi veoma heterogena skupina lijekova,

po kemijskoj strukturi ali i po mehanizmu djelovanja, javila se potreba da ih se što točnije klasificira. Klasifikacija koja se danas najčešće susreće u suvremenoj psihijatrijskoj literaturi je klasifikacija prema mehanizmu djelovanja, iako ni ona nije idealna, jer među antidepresivima iz različitih skupina postoje preklapanja, a ni isti antidepresiv ne mora imati isti učinak ovisno o dozi (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

Antidepresivi učinak ostvaruju na nekoliko načina :

- presinaptičkom inhibicijom ponovne pohrane serotonina, noradrenalina i/ili dopamina,
- antagonističkom aktivnosti na presinaptičkim inhibitornim serotoninergičkim ili noradrenergičkim receptorskim mjestima,
- inhibicijom enzima koji razgrađuju monoamine,
- povećavanjem dostupnosti prekursora neurotransmitora.

Svi navedeni mehanizmi dovode do gotovo trenutnog povećanja koncentracije monoaminskih neurotransmitera u mozgu, što govori u prilog monoaminskoj hipotezi o nastanku depresije. Međutim, dobro je poznato da antidepresivima treba najmanje 10-20 dana za vidljivi terapijski učinak što govori u prilog tomu da se isti ne postiže trenutnim podizanjem vrijednosti monoamina u mozgu. Ova spoznaja poljuljala je važnost monoaminske hipoteze kao jedine moguće te je naglasak stavila na važnost neurotransmitorskih receptora. Prema toj teoriji za simptome depresije odgovorna bi bila promjena gustoće receptora. Naime, redovnim korištenjem antidepresiva povećava se razina monoamina u sinaptičkim pukotinama što rezultira smanjenjem broja (tzv. down-regulacijom) receptora. Vrijeme koje je potrebno za down-regulaciju odgovara vremenu koje je potrebno antidepresivima da pokažu terapijski učinak.

Osim regulacije receptora na presinaptičkoj ili postsinaptičkoj razini, vjeruje se da antidepresivi učinak postižu i promjenama u unutarstaničnom signaliziranju neurona, faktorima transkripcije ili ciljanim genima (Folnegović-Šmalc i sur., 2004; Semple & Smyth, 2013). Upravo zbog ovog bitno je bolesniku objasniti da postoji latencijski period između početka terapije antidepresivima i njihovog učinka, a kod dijela njih potrebno je i ordinirati konkomitantnu terapiju u vidu benzodiazepinskog anksiolitika ili bazalnog antipsihotika koji se, kada se ostvari učinak antidepresiva, polagano obustavlja. Podaci dobiveni meta-analizama multicentričnih studija pokazali su da je trajanje remisije mnogo duže kod onih koji su kontinuirano koristili antidepresive, za razliku od onih koji bi po remisiji simptoma prestali s uzimanjem. Samim time antidepresivi nemaju samo kurativnu već i preventivnu vrijednost u vidu zaštite od ponavljanja depresivnih epizoda (Folnegović-Šmalc i sur., 2004).

6.2 Klasifikacija

SKUPINA ANTIDEPRESIVA	PREDSTAVNICI
Triciklički antidepresivi (TCA)	amitriptilin, imipramin, trimipramin, dosulepin, klomipramin, lofepramin, nortriptilin, doxepin, maprotilin (tetraciklički)
Inhibitori monoaminooksidaze (MAO I)	fenelzin, trancilpromin, izokarboksazid, moklobemid, selegilin, rasaglin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)	fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram, escitalopram
Selektivni inhibitori ponovne pohrane	venlafaksin, duloksetin

serotonina i noradrenalina (SNRI)	
Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina	reboksetin
Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (DNRI)	bupropion
Serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI)	trazodon, nefazodon
Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5HT_{2c} receptora	agomelatin
Inhibitori ponovne pohrane serotonina i modulatori serotoninskih receptora	vortioksetin, vilazodon

Tablica 1. Klasifikacija antidepresiva i njihovi glavni predstavnici

6.3 Triciklički antidepresivi (TCA)

Triciklički antidepresivi u svojoj kemijskoj strukturi imaju jezgru sačinjenu od tri atomska prstena, po kojima su i dobili ime. Strukturno su slični fenotijazinskim antipsihoticima, što objašnjava činjenicu da imaju neke zajedničke farmakološke učinke (Katzung, Masters & Trevor, 2012).

Još u pedesetim godinama prošlog stoljeća otkriveno je da imipramin, ali i njemu slični kemijski spojevi, imaju euforični i energizirajući efekt kod onih koji ga uzimaju. Tokom idućih nekoliko desetljeća triciklički antidepresivi bit će lijek prvog izbora u liječenju depresije, sve dok ih, zbog velike učestalosti različitih nuspojava, s tog mjesta ne izbace inhibitori ponovne pohrane serotonina. Osim depresije, TCA se koriste u liječenju mnogih drugih poremećaja kao što su distimija, panični i fobični poremećaji, opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP), noćna enureza, neuralgija,

pruritus kod ekcema, i kao adjuvantna terapija katapleksije povezane s narkolepsijom (Puri, 2013).

Triciklički antidepresivi obilježeni su pretežno neselektivnim djelovanjem na više receptora, čime se i objašnjava njihov učinak, ali i brojne nuspojave. Osim djelovanja na monoaminski sustav, imaju snažni antikolinergički, antihistaminski i antiadrenergički učinak. Vjeruje se da glavni učinak u liječenju depresije postižu djelujući na inhibiciju ponovnog unosa monoamina kao što su serotonin i noradrenalin. Djelovanjem na ostale receptore u tijelu objašnjava se njihov širok spektar nuspojava. Antikolinergički učinak manifestira se osjećajem suhoće u ustima, retencijom urina, pospanošću, konfuzijom, agitacijom, palpitacijama te tahikardijom. Antagonizmom alfa 1 receptora objašnjavaju se nuspojave kao što su ortostatska hipotenzija, sinkopa, refleksna tahikardija te seksualna disfunkcija. Vjeruje se da se antagonizmom 5HT₂ receptora postiže anksiolitički učinak i sedacija. Blokadom histaminskih receptora dolazi do pretjerane pospanost i porasta tjelesne mase (Semple & Smyth, 2013). Zbog antiadrenergičkih, antikolinergičkih i antihistaminskih nuspojava ova skupina antidepresiva ne preporučuje se kod starijih ljudi budući da oni često imaju druga komorbiditetna stanja koja mogu biti potencirana navedenim nuspojavama. Ne treba zanemariti ni činjenicu da je starija populacija sklona uzimanju većeg broja različitih lijekova, a s obzirom na to da triciklički antidepresivi djeluju na širok spektar receptora, time je i vjerojatnost farmakološke interakcije među njima veća (Puri, 2013).

Bitno je napomenuti da nisu svi antidepresivi unutar svake skupine isti, a isto vrijedi i za tricikličke antidepresive. TCA kao što su dezipramin, lofepramin i dibenzepin preferiraju blokadu ponovne pohrane noradrenalina, dok npr. klomipramin preferira

blokadu 5HT₂ receptora. Amitriptilin, imipramin i amokrapin djeluju i na jedan i na drugi sustav (Begić, Jukić & Medved, 2015). Zbog relativno dugog poluvremena raspada dovoljno je dozirati ih jednom dnevno. Najbolje je uzeti u obzir njihove nuspojave, pa tako visokosedirajuće antidepresive (amitriptilin) treba koristiti prije spavanja, a one koji manje sediraju (imipramin) ujutro (Puri, 2013). Prednost ove skupine antidepresiva je činjenica da su na tržištu jako dugo pa iza njihove djelotvornosti stoji velik broj istraživanja koja su provedena na raznim populacijama. Velika mana ove skupine je već spomenuti profil nuspojava zbog kojih ih puno pacijenata slabo podnosi te se često odluči za prekid terapije. Također, riječ je o izrazito toksičnim lijekovima koji mogu, pogotovo kod predoziranja, dovesti do epileptogenih i potencijalno fatalnih kardiovaskularnih učinaka. Već akutna ingestija dvotjedne doze ove skupine antidepresiva može rezultirati fatalnim ishodom, zbog čega je bitno poznavati pacijenta, a terapiju propisivati u ograničenoj količini i s posebnim oprezom (Katzung, Masters & Trevor, 2012). Prestanak uzimanja tricikličkih antidepresive ne smije biti nagao već polagan i kroz vrijeme (Semple & Smyth, 2013). Također, istraživanja (Hale, 1994; Ramaekers, 2003) su pokazala da akutne doze amitriptilina, imipramina, doksepina i mianserina gotovo jednako onesposobljuju osobu za upravljanje vozilima i radnim strojevima kao i 0.8 mg/mL alkohola u krvi, pa je pacijentima zabranjeno njima upravljati dok su pod utjecajem navedenih lijekova. Triciklički antidepresivi kontraindicirani su kod osoba koje imaju aritmije, ishemijsku bolest srca, ozbiljne jetrene bolesti, kod trudnica i dojilja te kod onih koji su preboljeli infarkt miokarda (Katzung, Masters & Trevor, 2012). Posebno oprezan treba biti ako u anamnezi postoji bilo koja kardiovaskularna, jetrena, bubrežna ili endokrina bolest te stanja kao što su urinarna retencija, BHP, glaukom,

epilepsija. Zbog moguće toksičnosti, čak i pri niskim dozama, ne treba ih propisivati suicidalnim osobama (Puri, 2013).

Iz svega navedenog vidljivo je da triciklički antidepresivi imaju širok spektar kontraindikacija, njihove doze moraju se pažljivo titrirati da bi se postigao zadovoljavajući uspjeh, nuspojave su brojne, a nerijetko i fatalne. Zbog potrebe za velikim nadzorom pri korištenju navedene skupine antidepresiva, oni se u suvremenoj psihijatriji koriste sve manje, a prednost se daje inhibitorima ponovne pohrane serotonina. Triciklički antidepresivi u depresiji se koriste tek kada zakažu skupine antidepresiva koje su po profilu nuspojava i indeksu fatalnosti sigurniji.

6.4 Inhibitori monoaminooksidaze (MAOi)

Enzim monoaminooksidaza, koji se prvenstveno nalazi u vanjskoj mitohondrijskoj membrani, odgovoran je za razgradnju monoamina. Dvije su inačice tog enzima: MAO-A i MAO-B. Pri tome MAO-A prvenstveno razgrađuje noradrenalin i serotonin, dok MAO-B razgrađuje feniletilamin i benzilamin. Oba enzima razgrađuju dopamin i tiramin (Puri, 2013). Inhibitori monoaminooksidaze su skupina antidepresiva koja svoj terapijski učinak postiže blokiranjem navedenih enzima prekidajući ciklus razgradnje spomenutih monoamina i time podižući njihovu razinu u sinaptičkoj pukotini.

Blokiranje aktivnosti enzima može biti reverzibilno ili ireverzibilno, selektivno ili neselektivno. Lijekovi koji spadaju u ovu skupinu su: fenelzin, trancilpromin, izokarboksazid, moklobemid, selegilin, rasaglin. Fenelzin, izokarboksazid i trancilpromin primjeri su neselektivnih i ireverzibilnih MAO inhibitora. Selektivni i reverzibilni blokator MAO-A enzima je moklobemid, jedini dostupni MAO inhibitor na hrvatskom tržištu. Selegilin je predstavnik selektivnih i reverzibilnih blokatora MAO-B

enzima, a koristi se kao monoterapija u početnoj fazi Parkinsonove bolesti (Katzung et al., 2012; Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

Inhibitori monoaminooksidaze uzimaju se peroralno i dobro se apsorbiraju kroz gastrointestinalni trakt, nakon čega su podložni učinku jetre koja im smanjuje biorasploživost (Katzung, Masters & Trevor, 2012). Budući da MAO postoji i u crijevima te je od iznimne važnosti za inaktivaciju tiramina (koji oslobađa zalihe monoamina), osobe koje uzimaju MAOi moraju biti oprezne s unošenjem hrane koja sadrži velike količine tiramina, budući da je uz terapiju njegova biorasploživost povećana i može, otpuštajući monoamine, uzrokovati hipertenzivnu krizu s potencijalno fatalnim ishodom (Puri, 2013). Zbog navedenog nije dovoljno samo propisati MAOi, nego i objasniti pacijentu da postoji hrana i lijekovi koje mora strogo izbjegavati dok je na terapiji.

Hrana	Lijekovi
sirevi (pogotovo fermentirani)	efedrin, pseudoedefrin
alkohol (pogotovo crno vino, pivo, žestoka pića)	lijekovi za kašalj koji sadrže simpatikomimetike
prerađena riba (dimljena, fermentirana, soljena)	nazalni dekonjestivi koji sadrže simpatikomimetike
soja i sojini proizvodi	L-dopa
trajni i polutrajni mesni proizvodi	opoidni analgetici
banana, avokado, kikiriki, čokolada, mlijeko	triciklički antidepresivi (pogotovo kombinacija trancilpromina s klomipraminom!)

Tablica 2. Hrana i lijekovi koji se moraju izbjegavati kod osoba koje su na terapiji

MAOi

Nepridržavanje ovih naputaka može dovesti to naglog i dramatičnog povišenja krvnog tlaka koje nerijetko završi infarktom miokarda ili moždanim udarom. Ova nuspojava naziva se hipertenzivnom krizom i zahtijeva hitnu intervenciju. Istodobno korištenje MAO inhibitora s drugim MAO inhibitorima ili ostalim antidepressivima kao što su SSRI, SNRI i TCA, kao i nekim drugim spojevima, kao što su amfetamin i meperidin, mogu dovesti do potencijalno fatalnog stanja poznatog kao serotoninski sindrom. Ovaj sindrom obilježen je autonomnim simptomima kao što su hipertenzija, tahikardija i pretjerano znojenje, somatskim simptomima kao što su hiperrefleksija, tremor, mioklonus te kognitivnim simptomima koji variraju od agitiranosti i delirija do kome. Objašnjenje ove po život opasne situacije jest pretjerano otpuštanje zaliha serotonina koje se ne uspijevaju dovoljno brzo razgraditi zbog sinergističkog uzimanja MAOi te navedenih spojeva (Katzung, Masters & Trevor, 2012). Zbog ovoga se savjetuje da se po prestanku uzimanja MAO inhibitora pričeka s uzimanjem drugih antidepressiva barem dva tjedna (ili tri u slučaju klomipramina ili imipramina). Isto tako, period čekanja od 2 tjedna potreban je kod prelaska s tricikličkog antidepressiva na MAO inhibitor. Čak i mijenjanje terapije iz jednog MAO inhibitora u drugi zahtijeva pauzu terapije od 2 tjedna, a i onda treba početi s manjom dozom (British National Formulary, 2015).

Moklobemid je jedini MAO-A inhibitor dostupan na hrvatskom tržištu i poseban je po tome što je reverzibilni inhibitor selektivan za monoaminooksidazu tipa A (RIMA). Terapija moklobemidom dovodi do okupiranosti 74% MAO-A enzima u mozgu i time

je značajno smanjen katabolizam noradrenalina, serotonina i dopamina (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011). S obzirom na to da je vezanje za enzim reverzibilno, ovaj lijek nosi manju šansu od hipertenzivne krize nego što je to slučaj kod konvencionalnih MAO inhibitora pa nisu ni potrebna stroga dijetalna ograničenja. Drugim riječima, za razliku od većine drugih, moklobemid je dobrog sigurnosnog profila. Osim kod tipične depresije, moklobemid se pokazao učinkovitim i kod bolesnika sa simptomima atipične depresije i melankolijom (Folnegović-Šmalc i sur., 2004).

Ostale nuspojave korištenja MAO inhibitora su antimuskarinski efekti, hepatotoksičnost, insomnija, anksioznost, gubitak apetita, porast tjelesne mase, posturalna hipotenzija te seksualna disfunkcija. Oprezan treba biti kod starijih bolesnika, pogotovo onih s kardiovaskularnim i hepatalnim bolestima, kao i drugim stanjima koji mogu prethoditi hipertenzivnoj krizi, kao što su loše kontrolirana arterijska hipertenzija, feokromocitom, hipertireoza. Važno je naglasiti da prekid korištenja MAO inhibitora ne smije biti nagao već postepen (Puri, 2013).

Zaključno, iako su MAO inhibitori efikasni u liječenju simptoma depresije, njihov opsežni profil nuspojava te interakcija s hranom, ali i drugim lijekovima, čini ih potencijalno opasnima za upotrebu pa su danas zamijenjeni jednako efikasnim ali sigurnijim lijekovima kao što su inhibitori ponovne pohrane serotonina, a MAO inhibitori koriste se tek kao terapija drugog ili trećeg izbora kod pacijenata čija je depresija refrakтерна na terapiju prvog izbora (Sadock & Sadock, 2000; Semple & Smyth, 2013).

6.5 Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, kao što im ime kaže, selektivno se vežu na serotoninski transporter (SERT) i na taj način preveniraju ponovnu pohranu serotonina, što rezultira povećanjem njegove koncentracije u sinaptičkoj pukotini.

Inhibitori ponovne pohrane serotonina su fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram, escitalopram (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011). Zbog dobrog sigurnosnog profila pri predoziranju i relativno blažih nuspojava u usporedbi sa starijim antidepresivima (MAOi i TCA) SIPPS su danas terapija prvog izbora kod depresivnih poremećaja.

Nakon što dospiju u krvotok, metaboliziraju se polimorfnim citokromom CYP450 enzimskim sustavom jetre, zbog čega su skloni farmakokinetičkim interakcijama s ostalim lijekovima koji se metaboliziraju istim putem. Razvojem farmakogenetike otkriveno je da nemaju svi ljudi u nekoj populaciji iste fenotipe CYP enzima, pa će tako kod onih čiji je CYP enzimski sustav sporiji, koncentracije lijeka u krvi biti više nego što je to očekivano, dok će oni kod kojih je enzimski sustav više eksprimiran brže metabolizirati SIPPS antidepresive (Katzung, Masters & Trevor, 2012). Vjeruje se da je ovaj mehanizam barem dijelom odgovoran za velike interindividualne razlike u djelovanju antidepresiva. Razlike u kemijskoj strukturi ovih šest antidepresiva iz iste skupine odražavaju se i na profile djelovanja lijekova. Iako su one minimalne, dovoljne su da izazovu različite efekte, podnošljivost i profil nuspojava. Osim toga, navedenim lijekovima razlikuju se i farmakokinetička svojstva. Tako npr. fluoksetin ima poluvrijeme raspada od 4 do 6 dana, njegov aktivni metabolit norfluoksetin 4 do 16 dana, a fluvoksamin svega 4-16 sati. Ovo znači da bi pacijentu koji ne uzima redovito terapiju više odgovarao fluoksetin, budući da će se on i njegov metabolit

puno duže zadržati u krvi, pa će samim time i šansa za relaps bolesti nakon perioda neuzimanja biti manja. S druge strane, izuzetno kratko poluvrijeme raspada koje ima fluvoksamin bit će poželjno u slučajevima potrebe prelaska s jednog antidepresiva na drugi. Ovo, također, znači da, dok se većina SIPPS uzima jednom dnevno, fluvoksamin zahtijeva višekratnu dozu (Folnegović-Šmalc i sur., 2004).

Učinke SIPPS antidepresiva možemo podijeliti na akutne i kronične. Akutni učinci objašnjavaju se naglim porastom koncentracije serotonina u sinaptičkoj pukotini, a taj se učinak odražava na sve serotoninske receptore u tijelu. Činjenica da je većina serotoninskih receptora zapravo smještena u gastrointestinalnom sustavu, ne u mozgu, objašnjava nuspojave kao što su mučnina, povraćanje, dispepsija, abdominalna bol, dijareja, konstipacija i slično. Osim toga, akutni učinak može biti i agitacija i egzacerbacija anksioznosti, što se objašnjava smanjenjem sinteze i otpuštanja serotonina, što je posljedica akutne stimulacije autoreceptora.

Dugotrajnim uzimanjem ovih lijekova dolazi do adaptacije, odnosno desenzitizacije presinaptičkih receptora (autoreceptora), kao i postsinaptičkih receptora. Rezultat je ublažavanje i prestanak nuspojava, kao i pojava antidepresivnog učinka. Zbog toga se smatra da akutna upotreba inhibitora ponovne pohrane serotonina ima anksiogeni, a kronična anksiolitički učinak (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

Ostale nuspojave koje su česte kod terapije SIPPS-ima su glavobolja, insomnija i hipersomnija. Jedna od najznačajnijih nuspojava upotrebe SIPPS antidepresiva svakako jest gubitak libida, otežano postizanje orgazma i nemogućnost ejakulacije. Za razliku od gastrointestinalnih nuspojava, koje obično prođu ili se smanje tijekom prvih tjedana terapije, nuspojave seksualne prirode često perzistiraju dok god je

osoba na terapiji. Ove nuspojave osjeti 30-40% pacijenata, a nerijetko su razlog zbog kojeg se odluče na prekid terapije (Katzung, Masters & Trevor, 2012)

Velik interes u devedesetim godinama prošlog stoljeća u znanstvenim krugovima pobudila je činjenica da postoji osnovana sumnja da tada najsigurniji i najpropisivaniji antidepresivi (SIPPS) povećavaju suicidalne, a moguće i homicidalne misli kod ljudi koji ih uzimaju. Ovaj efekt zapažen je kod onih pacijenata koji su tek započeli terapiju SIPPS-om, kao i kod onih kod kojih je mijenjana doza, bilo naviše ili naniže.

Istraživanja koja su provedena na tu temu pokazuju da postoji povećana incidencija samoubojstava kod pacijenata koji su koristili SIPPS antidepresive u usporedbi s kontrolnim skupinama koje su uzimale placebo. Omjer rizika je 2.4, a 95%-tni interval pouzdanosti iznosio je 1.6-3.7 (Healy & Whitaker, 2003). Rezultati ovih istraživanja govore u prilog da osobe koje tek započinju terapiju SIPPS-om, kao i one kod kojih se mijenja doza, zaista imaju povećan rizik za samoubojstvo. Zbog toga se kod tih pacijenata redovito pri kontrolama provjerava postoje li naznake koje bi ukazivale na hostilnost, samoozljeđivanje ili suicidalno ponašanje.

Prelazi li se s MAO inhibitora na SIPPS-e potreban je period čekanja od najmanje 2 tjedna. Prelazi li se sa SIPPS antidepresiva na MAO inhibitore (ili RIMA antidepresiv kao što je moklobemid) potreban je period čekanja od najmanje jednog tjedna, odnosno 2 tjedna ako se prelazi sa sertralina, te 5 tjedana ako se prelazi s fluoksetina (Puri, 2013).

Inhibitori ponovne pohrane serotonina mogu stupiti u interakcije s brojnim drugim lijekovima kao što su antikoagulansi, antikonvulzivi, antipsihotici, benzodiazepini, bupropion, buspiron, cimetidin, ciproheptadin, hipoglikemici, morfij, metadon, teofilin, itd. (Sadock & Sadock, 2000; Semple & Smyth, 2013).

Prestankom korištenja ili smanjenjem doze SIPPS antidepresiva može se javiti sindrom ustezanja. Najčešće se ustezanje manifestira kao vrtoglavica, parestezije, gastrointestinalne smetnje (povraćanje, mučnina), glavobolja, znojenje, pojačana anksioznost i smetnje spavanja. Paroksetin i venlafaksin (SNRI) imaju veću incidenciju ovih nuspojava, a to se objašnjava njihovim kratkim poluvremenom raspada. Izraženost ovih simptoma može se smanjiti postupnim ukidanjem terapije kroz nekoliko tjedana. Usprkos tome, za SIPPS antidepresive možemo reći da imaju dobar profil sigurnosti i podnošljivosti (Folnegović-Šmalc i sur., 2004; Puri, 2013).

Citalopram ima najmanju vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima. Koristi se za liječenje depresije i paničnog poremećaja s ili bez agorafobije. Početna doza je 20 mg (10 mg za panični poremećaj), a doza se po potrebi povećava. Poluvrijeme raspada je 33 sata. Povezan je s QT prolongacijom pa je kontraindiciran kod osoba koje imaju dug QT interval ili uzimaju lijekove koji ga mogu produljiti. Važno je znati da na početku terapije paničnog poremećaja citalopramom može doći do paradoksalnog povećanja anksioznosti. U tom slučaju potrebno je smanjiti dozu.

Escitalopram je aktivni enantiomer citaloprama zbog čega je, teoretski moguće postići isti efekt citaloprama s polovicom doze i manje nuspojava. Ima slično poluvrijeme raspada, koristi se za liječenje depresije, paničnog poremećaja (s ili bez agorafobije) i socijalne anksioznosti. Početna doza je manja nego kod citaloprama, 10 mg za depresiju i socijalnu anksioznost te 5 mg za panični poremećaj. Maksimalna dnevna doza je 20 mg. Oprez zbog QT prolongacije koji vrijedi za citalopram, vrijedi i za escitalopram.

Fluoksetin od svih SIPPS-a ima najdulje poluvrijeme raspada koje traje do 140 sati. Koristi se u liječenju depresije, anksioznih poremećaja, OKP-a, bulimije nervoze, predmenstrualnog disforičnog poremećaja (PMDD). Početna doza je 20 mg, a po potrebi može se postepeno povećavati do maksimalne doze od 60 mg. Pokazao se učinkovitim kod liječenja depresije u djece, a u tom slučaju početna doza je 10 mg. Fluoksetin može dovesti do gubitka tjelesne mase, a zapaženo je i da najbolje utječe na pojačanje energičnosti pa se koristi kod bolesnika s apatijom, gubitkom energije i hipersomnijom.

Fluvoksamin se, osim kod depresije, koristi i kod OKP. Početna doza u obje indikacije je 50-100 mg, a po potrebi se doza postepeno može povećati i do 300 mg. Zbog umjerenog sedirajućeg efekta bolje ga je uzimati navečer. Osim klasičnih nuspojava koje su vezane uz SIPPS, fluvoksamin se također povezuje s tahikardijom, palpitacijama i malaksalošću.

Paroksetin ima širok raspon indikacija. Koristi se u liječenju depresije (s ili bez anksioznosti), OKP-a, paničnog poremećaja (s ili bez agorafobije), socijalne fobije, posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP) i generaliziranog anksioznog poremećaja (GAD). Poluvrijeme raspada mu je oko 24 sata, a početna doza je 20 mg, osim za panični poremećaj kada se počinje s 10 mg. Po potrebi se može postepeno povećati doza, ali nikad više od 50 mg na dan. Od svih antidepresiva iz SIPPS skupine, paroksetin ima najveći antikolinergički učinak. Također, sindrom

ustezanja je češći kod korištenja paroksetina nego bilo kojeg drugog SIPPS antidepresiva. Rijetke nuspojave specifične za paroksetin su stanje nalik neuroleptičkom malignom sindromu, depersonalizacija i sindrom nemirnih nogu.

Sertralin se koristi u liječenju depresije (s ili bez anksioznosti), OKP-a te PTSP-a. Početna doza je 50 mg, a ona se po potrebi može postepeno povisiti do koncentracije veće od 200 mg na dan. Uočeno je da sertralin, poput fluoksetina, ima aktivirajući efekt na bolesnike, pojačavajući energičnost. U usporedbi s drugim antidepresivima SIPPS kategorije, sertralin stupa u manje interakcija s drugim lijekovima, no, oprez je svejedno potreban (Puri, 2013; Semple & Smyth, 2013).

6.6 Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)

U ovu skupinu antidepresiva spadaju duloksetin, desmetivenlafaksin, levomilnacipram, milnacipram, venlafaksin. Na hrvatskom tržištu dostupni su samo duloksetin i venlafaksin. Riječ je o antidepresivima koji zbog selektivne blokade SERT receptora dijele mnoge zajedničke karakteristike sa SIPPS antidepresivima. Međutim, osim tog učinka oni blokiraju i noradrenalinski transporter (NAT) pa, osim podizanja koncentracije serotonina, podižu i koncentraciju noradrenalina. Vjeruje se da blokadom pohrane dodatnog monoamina ostvaruju dodatne kliničke učinke. U odnosu na SIPPS-e, potencijalno su učinkovitiji u liječenju umjerene i teške depresije, pogotovo kod letargičnih osoba s obzirom na to da imaju izraženiji aktivirajući efekt. SNRI su indicirani kod stanja u kojima su se SIPPS-i pokazali neučinkovitima, kao što su kronična bol, dijabetička neuropatija i fibromialgija

(Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011). Istraživanja pokazuju da SNRI postižu bolju remisiju depresivnih simptoma od SIPPS antidepresiva. Potrebno bi bilo liječiti 24 osobe (NNT=24) SNRI antidepresivima (umjesto SIPPS), da bi jedna osoba više uspješno reagirala na prvotnu terapiju. Da bi razlika bila klinički signifikantna, NNT bi trebao iznositi manje od 10, što ovdje nije slučaj, pa je zaključak da razlika u njihovom djelovanju nije dovoljno uočljiva da bi zamijenila SIPPS antidepresive kao terapiju prvog izbora (Papakostas, Thase, Fava, Nelson & Shelton, 2007).

Blokadom ponovne pohrane noradrenalina objašnjavaju se i nuspojave kao što su povećani krvni tlak, midrijaza, suhoća usta, insomnija, agitacija, znojenje i slično (Sadock & Sadock, 2000). Antidepresivi iz ove skupine nemaju antikolinergički i antihistaminski učinak i po tome se razlikuju od tricikličkih antidepresiva (Katzung, Masters & Trevor, 2012).

Venlafaksin je dualni antidepresiv koji u manjim dozama inhibira serotoninski transporter, a u srednjim dozama serotoninski i noradrenalinski transporter (Begić, Jukić & Medved, 2015). U visokim dozama prirodaju se i učinci dopamina (Folnegović-Šmalc i sur., 2004). Koristi se u liječenju depresije, generaliziranog anksioznog poremećaja te kod socijalne anksioznosti. Početna doza je 75 mg, ali po potrebi se ona može postepeno povećavati do maksimalne doze od 375 mg na dan. Prednost ovog antidepresiva je njegov učinak ovisan o dozi, budući da se povećanjem doze povećava i broj receptora na koji djeluju. Osim toga, venlafaksin svoj klinički učinak postiže brže nego ostali antidepresivi. Loša strana venlafaksina je ta da veliki broj bolesnika ne može tolerirati visoke doze s obzirom na to da rastom

doze raste i učestalost nuspojava, a u dozama iznad 200 mg potrebno je redovito kontrolirati krvni tlak (Semple & Smyth, 2013).

Duloksetin se koristi u liječenju depresije, generaliziranog anksioznog poremećaja i dijabetičke polineuropatije. Zanimljivo je da se dobrim pokazao i kod liječenja urinarne stresne inkontinencije. Istraživanja provedena na tu temu zaključila su da duloksetin smanjuje epizode inkontinencije, vjerojatno pojačavanjem tonusa sfinktera i uretralne kontrakcije (Norton, Zinner, Yalcin, Bump & Duloxetine Urinary Incontinence Study, 2002). Dnevna doza je 60 mg i može se postupno povećavati ali ne više od 120 mg dnevno. Prednost ovog antidepressiva nad klasičnim je mogućnost liječenja kroničnih bolnih poremećaja kao i stresne inkontinencije. Loša strana je o dozi ovisno povećanje krvnog tlaka zbog čega se on mora redovno provjeravati (Semple & Smyth, 2013). Duloksetin se pokazao hepatotoksičnim pa je poseban oprez potreban kod bolesnika s bolestima jetre. Također s oprezom treba pristupiti i kod bolesnika s glaukomom jer midrijaza uzrokovana duloksetinom može sekundarno dovesti do glaukoma (Katzung, Masters & Trevor, 2012).

6.7 Serotoninski antagonisti i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SARI)

Glavni predstavnik ove skupine je **trazodon**. Učinak postiže 5HT_{1A/1C/2a} antagonizmom koji dovodi do sedirajućeg, anksiolitičkog učinka. Agonizmom 5HT receptora preko svog aktivnog metabolita (m-klorofenilpiperazin) postiže antidepressivni učinak (Katzung, Masters & Trevor, 2012). Ortostatska hipotenzija posljedica je blokiranja alfa₁ receptora, a antagonističko djelovanje na H₁ receptore

dovodi do sedacije. Upravo zbog izražene sedacije koju trazodon uzrokuje, današnja glavna indikacija za ovaj antidepresiv su depresivni poremećaji u kojima dominira nesanica (Semple & Smyth, 2013). Osim toga, indiciran je i u liječenju anksioznih poremećaja. Početna doza je 150 mg dnevno, a postupno se može povisiti na dozu ne više od 300 mg dnevno. Zbog sedirajućeg učinka trazodon je najbolje uzimati navečer. Rijetka, ali karakteristična nuspojava ovog lijeka je prijavizam odnosno produljena bolna erekcija (Puri, 2013). U slučaju pojave ove nuspojave sa primjenom lijeka treba odmah prestati i razmisliti o nekom drugom antidepresivu.

6.8 Noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresivi (NASSA)

U ovu skupinu antidepresiva spadaju mirtazapin i mianserin (potonji nije dostupan na hrvatskom tržištu).

Mirtazapin svoj učinak ne postiže blokiranjem transportera ili enzima već blokiranjem receptora. Pri nižim dozama on ima anksiolitički i sedativni učinak, što se pripisuje antihistaminskom djelovanju. Pri višim dozama mirtazapin djeluje na $5HT_{2a/2c}$, $5HT_3$ te α_1 i α_2 receptore što dovodi do antidepresivnog učinka. Početna doza je 15 do 30 mg na dan, a može se postepno povećati na dozu ne veću od 45 mg na dan. Prednost mirtazapina je niska toksičnost pri predoziranju, manji gubitak seksualne funkcije i rjeđe gastrointestinalne smetnje. Nuspojave kao što su sedacija, povećan apetit i porast tjelesne mase mogu se iskoristiti tako da se mirtazapin koristi kod depresivnih bolesnika koji nemaju apetit ili odbijaju jesti.

6.9 Inhibitor ponovne pohrane noradrenalina (NARI)

Reboksetin je specifični inhibitor ponovne pohrane noradrenalina. Istraživanja pokazuju da blokiranje ponovne pohrane samo noradrenalina nije dovoljna za potpuni antidepresivni učinak pa reboksetin ima nešto slabiji antidepresivni učinak u usporedbi s drugim antidepresivima (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011). Koristi se u liječenju depresije s atipičnim simptomima u dozi od 4 mg na dan koja se po potrebi može postepeno povećati na maksimalnih 12 mg na dan, podijeljeno u 2 doze (Semple & Smyth, 2013). Zbog nuspojava kao što su insomnija, znojenje, posturalna hipotenzija, tahikardija, urinarna retencija, kao i slabijeg antidepresivnog učinka, reboksetin se ne koristi kao terapija prvog izbora (Sadock & Sadock, 2000).

6.10 Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (DNRI)

Bupropion je jedini predstavnik ove skupine i efekt postiže umjerenom blokadom ponovne pohrane dvaju monoamina – noradrenalina i dopamina. Bitna stavka je antagonističko djelovanje nikotinskih receptora ventralnog tegmentuma koje je ishodište mezolimbicko-dopaminskog puta. Blokadom nikotinskih receptora objašnjava se njegova učinkovitost pri odvikavanju od pušenja. Zbog aktivirajućeg efekta na bolesnike koristi se kod depresija s izraženom psihomotorom retardacijom ili hipersomnijom. Klinička istraživanja pokazuju da bupropion učinkovito smanjuje simptome poremećaja pažnje s hiperaktivnošću (ADHD) (Wilens i sur., 2010). Primjenjuje se u dozi od 150 mg na dan s maksimalnom dozom od 300 mg na dan. Zbog epileptogenog djelovanja ne smije se propisivati osobama koje boluju od epilepsije (Kuate, Gelisse, Baldy-Moulinier & Crespel, 2004).

6.11 Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5HT_{2c} receptora

Agomelatin ostvaruje antidepresivni učinak antagonizmom 5HT_{2c} receptora te agonizmom MT₁ i MT₂ receptora, čime proširuje svoj učinak izvan klasičnog djelovanja na monoaminske receptore (Mihaljević-Peješ & Šagud, 2011). Budući da melatonergički receptori igraju ulogu u ciklusu budnost-spavanje, agomelatin je dobar antidepresiv za depresivne bolesnike koji teško usnivaju. Prednost ovog relativno novog lijeka na tržištu je i ta što se dobro podnosi i nema klasične nuspojave antidepresiva kao što su dobitak na težini, seksualna disfunkcija i kardijalne smetnje. Manjak ovih nuspojava objašnjava se činjenicom da agomelatin bitno ne djeluje na ponovnu pohranu monoamina. Također, nije povezan sa simptomima ustezanja po naglom prestanku s terapijom (Puri, 2013; Semple & Smyth, 2013). Loša strana je hepatotoksičnost koja se očituje povećanim serumskim transaminazama, stoga je potrebno redovito kontrolirati jetrene enzime. Trostruki porast jetrenih enzima zahtijeva prestanak terapije agomelatinom. Preporučena doza je 25 mg prije spavanja, a po potrebi se nakon 2 tjedna može povisiti na 50 mg prije spavanja (Puri, 2013).

6.12 Inhibitori ponovne pohrane serotonina i modulatori serotoninskih receptora

Pripadnici ove skupine su **vilazodon** i **vortioksetin** (na hrvatskom tržištu nalazi se samo vortioksetin). Mehanizam djelovanja ovih lijekova je složen, a uključuje serotoninski sustav. Djelovanje je kombinacija dva mehanizma – inhibicija ponovne pohrane serotonina i modulacija učinaka na serotoninskim receptorima: 5HT_{1A} (agonizam), 5HT_{1B} (parcijalni agonizam) te antagonizam na 5HT₃ i 5HT₇ receptorima.

Doduše, inhibicija serotoninskog transportera je slabija nego kod SIPSS-a. Kombinacija svih opisanih djelovanja dovodi do ne samo antidepresivnog učinka, nego i poboljšanja kognitivnih funkcija u osoba s depresijom. Vortiooksetin se primjenjuje u dozama od 5 do 20 mg dnevno. Za razliku od prethodno opisanih antidepresiva, nema reakcija uzestavanja te se terapija može naglo prekinuti. Najčešća nuspojava je mučnina, dok se seksualna disfunkcija javlja kod viših doza.

7. PRIMJENA ANTIDEPRESIVA

Antidepresivi predstavljaju jedne od najpropisivanijih lijekova ne samo u psihijatriji nego i medicini općenito. To je razumljivo uzme li se u obzir da depresija bilježi uzlazni trend i kroz nekoliko desetljeća postat će najdijagnosticiranija bolest. Osim depresije, antidepresivi se koriste i u mnogim drugim psihijatrijskim i nepsihijatrijskim poremećajima koji imaju veliku prevalenciju u današnjem društvu. Činjenica da je potreba za antidepresivima velika, a nijedan se nije pokazao optimalnim za sve bolesnike, dovodi do ulaganja velikih napora u razvoj daljnjih lijekova pa broj antidepresiva raste iz dana u dan, a s tim se proporcionalno povećava i znanje o primjeni istih koje svaki liječnik koji ih prepisuje mora savladati.

Primjena antidepresiva u medicini podložna je kontroverzama i strogim kritikama. Naime, samo trećina bolesnika dobro reagira na terapiju prvog izbora. Kod ostalih dviju trećina potreban je period čekanja koji se mjeri u tjednima, izbor novog antidepresiva te ponovni višetjedni period iščekivanja učinka novog lijeka. Ovaj proces izuzetno je mukotrpan i dugotrajan i nerijetko dovodi do toga da pacijenti samoinicijativno prestanu uzimati lijek. Od onih koji ne odustanu od redovitog korištenja novog lijeka efekt se postigne kod svega trećine, a trećina bolesnika ostane refrakтерна na terapiju antidepresivima. Porazna je i činjenica da samo trećina bolesnika kojima je prvi put propisan antidepresiv uopće preuzme lijek, dok njih 70% prekine terapiju prijevremeno, a čak 60% to napravi bez da se konzultira sa svojim liječnikom. Važnost motivacije bolesnika u terapiji antidepresivima pokazuje i činjenica da se najbolji rezultati postižu kod bolesnika koji su visoko motivirani za njihovo uzimanje. Preporuča se da se nakon ordiniranja antidepresiva pričekava

najmanje 4 tjedna prije promjene terapije (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011; Semple & Smyth, 2013).

Obeshrabrujući su i podaci nekih istraživanja koja dvoje o efikasnost antidepresiva s obzirom na to da je poznato da su depresivni bolesnici često placebo reaktori.

Profesor Irvin Kirsch u svojim istraživanjima tvrdi da gotovo sve metaanalize potvrđuju da ne postoji jako velika razlika u učinkovitosti antidepresiva naspram placebo (Kirsch, 2014). Zanimljiv je i podatak da gotovo polovica depresivnih bolesnika koji su u dvostruko slijepim pokusima dobivala inaktivnu tvar prijavljivala nuspojave terapije, a svaki pedeseti je imao dovoljno ozbiljne nuspojave na inaktivnu tvar da je morao prekinuti terapiju (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

Budući da je veliki postotak placebo reaktora, kod propisivanja antidepresiva treba se voditi Hipokratovim načelom „prvenstveno ne škoditi bolesniku“ (lat. „*primum non nocere*“) pa samim time terapija prvog izbora nikako ne smije biti antidepresiv s ozbiljnim nuspojavama. Primjer takvih antidepresiva bili bi triciklički antidepresivi. Osim toga, psihijatrijski bolesnici, uslijed komorbiditeta, nerijetko uzimaju i druge lijekove, a budući da antidepresivi djeluju na širok spektar receptora i organskih sustava, postoji opasnost da djelovanje antidepresiva interferira sa samom bolešću ili njenom terapijom. Tako antidepresive s izraženim noradrenergičkim efektom treba izbjegavati kod hipertoničara i onih koji boluju od paničnih poremećaja. Triciklički antidepresivi imaju snažan antikolinergički efekt pa nisu dobar izbor za starije bolesnike, kao ni one koji boluju od glaukoma (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

Antidepresivi koji blokiraju alfa₁ receptore mogu precipitirati ortostatsku hipotenziju kod nekih bolesnika. S obzirom na to da bubpropion i maprotilin snižavaju konvulzivni

prag, treba ih izbjegavati kod osoba koje u svojoj anamnezi imaju epileptičke napadaje (Kuate i sur., 2004).

Pri odabiru pravog antidepresiva u obzir je potrebno uzeti bolesnikovu dob, spol, anamnezu i njegov vlastiti odnos prema uzimanju lijekova (Semple & Smyth, 2013). Dvije osobe koje imaju istu dijagnozu depresije ne moraju imati iste simptome pa tako jedan antidepresiv jednom pacijentu može biti od pomoći, a drugome predstavljati velike probleme (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011). Iako antidepresivi imaju sličan učinak, među njima razlike ipak postoje, a dobrim poznavanjem sličnosti i razlika liječnik će svojim pacijentima lakše pronaći idealan lijek prilagođen njihovim simptomima i potrebama.

Pacijenti kojima u simptomatologiji prevladava psihomotorna agitiranost ili problemi sa spavanjem imat će najviše koristi od antidepresiva koji imaju sedirajući učinak. Takve antidepresive najbolje je uzimati prije spavanja. Suprotno tome, bolesnici koji se osjećaju bezvoljno, psihomotorno retardirano i većinu dana provode spavajući, najviše će pomoći antidepresivi s noradrenergičkim i stimulatornim efektom. Kod pacijenata sa suicidalnim ideacijama ne smiju se davati velike doze tricikličkih antidepresiva, budući da akutna ingestija dvotjedne doze može završiti fatalno. Pacijentima s opsesivno-kompulzivnim ideacijama korisnim se pokazao klomipramin kao i neki SIPPS antidepresivi. Nerijetko se pacijenti odluče prekinuti terapiju zbog problema seksualne disfunkcije koji nije nimalo zanemariv. Kod takvih bolesnika dobro je koristiti agomelatin, mirtazapin i slične novije antidepresive. Kod bolesnika koji odbijaju hranu, nemaju apetit i gube na težini dobrim se pokazao mirtazapin (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011; Puri, 2013; Sadock i sur., 2015). Iz priloženog

vidimo da dobrim poznavanjem antidepresiva njihove nuspojave mogu postati željeni terapijski učinak.

Kod nekih bolesnika primjena jednog antidepresiva pokazala se nedostatnom. U tom slučaju moguće je ordinirati više antidepresiva. Taj pristup nudi jasnu prednost, a to je da se problemu može pristupiti s više strana i simptome otkloniti s manjim dozama pa samim time i manjom količinom nuspojava. S porastom broja antidepresiva raste i opasnost od interakcija pa su redovite kontrole i oprez uvijek potrebni (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011). Primjeri takve kombinacije su SIPPS/imipramin za anksiozne i panične poremećaje (Semple & Smyth, 2013) te trostruki SIPPS/SNRI + NDRI ili SNRI+mirtazapin (Stahl, 2009).

Svaki liječnik koji uvodi antidepresive kao terapiju kod svojih bolesnika mora biti upoznat sa spomenutim preprekama koje borba protiv depresije nosi sa sobom. Uspješna terapija antidepresivima zahtijeva racionalan, kreativan i sveobuhvatan pristup svakom pacijentu ponaosob, a ne samo slijepom slijeđenju unaprijed zadanih algoritama.

Za kraj treba napomenuti da borba s depresijom ne prestaje propisivanjem antidepresiva – bolesnik mora biti svjestan da samim uzimanjem terapije neće promijeniti životne probleme, te, ako se želi oporaviti od depresije i spriječiti relaps, mora poraditi na nekim aspektima svog života. Bolesnika treba poticati da radi na sebi, svojim mentalnim sklopovima, obrambenih mehanizmima i novim iskustvima (Mihaljević-Peleš & Šagud, 2011).

8. ZAKLJUČAK

Kako incidencija depresije u svijetu raste tako se povećavaju i potrebe za otkrivanjem efikasnih načina liječenja te bolesti. Neizostavan dio terapije ozbiljnih depresivnih poremećaja je korištenje antidepresiva – lijekova koji ublažavaju simptome depresije i preveniraju relaps bolesti. Za antidepresive možemo reći da su jedni od najkompleksnijih lijekova koje moderna medicina može ponuditi. Nije rijetkost da jedan antidepresiv djeluje na više receptora (i podreceptora) koji se nalaze, ne samo u mozgu, već i u ostatku tijela. Budući da ih ima mnogo, a puno ih je jer se nijedan nije pokazao savršenim za sve pacijente, javila se potreba za njihovom klasifikacijom. Međutim, riječ je o toliko heterogenoj skupini lijekova da unutar iste skupine postoje velike razlike među antidepresivima, a čak se i isti antidepresiv može ponašati različito ovisno o dozi pri kojoj se primjenjuje. Raznovrnost receptora dovodi do brojnih povoljnih terapijskih učinaka, ali i brojnih nuspojava koje antidepresivi nose sa sobom. Stoga bi svaki liječnik koji ih propisuje trebao poznavati posebnosti svakog antidepresiva, profil nuspojava i interakcije. Tako, na primjer kod starijih osoba valja izbjegavati antidepresive s antihistaminskim i antiadrenergičkim učinkom, kao i one koji često stupaju u interakcije s drugim lijekovima, budući da ta populacija često koristi više lijekova. Liječnik koji dobro poznaje antidepresive može njihove mane pretvoriti u vrline pa tako antidepresive koji sediraju koristiti kod osoba koje su psihomotorno agitirane ili ne mogu spavati (uz naputak da se uzimaju navečer), a lijekove koji agitiraju dati bolesnicima koji su usporeni. Uz sve prednosti antidepresiva oni i dalje ne mogu preko noći izliječiti ovu ozbiljnu bolest, tako da u znanosti još uvijek ima mjesta za njihov napredak, a najbolje ih je primjenjivati skupa s ostalim metodama liječenja depresije kao što je psihoterapija.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Marini Šagud na ukazanom povjerenju, pomoći i konstantnoj dostupnosti za vrijeme pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se svim svojim prijateljima i kolegama iz klupe koji su tokom cijelog školovanja bili uz mene.

Najviše se zahvaljujem svojim roditeljima koji su dali sve od sebe da mi omoguće školovanje i koji su dijelili sa mnom dobre i loše trenutke koje studiranje nosi sa sobom.

10. LITERATURA

Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicunska nakalda, 2015.

British National Formulary. (2015). British National Formulary.

Ferrari A J, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray C J L, ...

Whiteford H A. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Medicine* 2013;10(11)

Folnegović-Šmalc, V., Folnegovic Grosic, P., Henigsberg, N., Kozumplik, O.,

Makarić, G., Mimica, N., & Uzun, S. (2004). Pharmacotherapy of depressions [Farmakoterapija depresija]. *Medicus*, 13(1), 31–39.

Hale, A. S. (1994). The Importance of Accidents in Evaluating the Cost of Ssrís - a Review. *Int Clin Psychopharmacol*, 9(3), 195–201.

Healy, D., & Whitaker, C. (2003). Antidepressants and suicide: Risk-benefit conundrums. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28(5), 331–337.

Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2012). *Basic & clinical pharmacology. A Lange medical book.* (14th ed.).

Kirsch, I. (2014). Antidepressants and the placebo effect. *Zeitschrift Fur Psychologie / Journal of Psychology*.

Kuate, C., Gelisse, P., Baldy-Moulinier, M., & Crespel, A. (2004). [Bupropion-induced epileptic seizures]. *Crises d'épilepsie Induites Par Le Bupropion.*, 160(6–7), 701–703.

Lam RW, & Mok, H. (2008). *Depression. Oxford University Press.*

López-Muñoz, F., Álamo, C., Juckel, G., & Assion, H. J. (2007). Half a century of antidepressant drugs - On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part I: Monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(6), 555–559.

Mihaljević-Peleš, A., & Šagud, M. (2011). *Antidepresivi u kliničkoj praksi*. Medicinska naklada.

Norton, P. A., Zinner, N. R., Yalcin, I., Bump, R. C., & Duloxetine Urinary Incontinence Study, G. (2002). Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 187(1), 40–48.

Papakostas, G. I., Thase, M. E., Fava, M., Nelson, J. C., & Shelton, R. C. (2007). Are Antidepressant Drugs That Combine Serotonergic and Noradrenergic Mechanisms of Action More Effective Than the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Treating Major Depressive Disorder? A Meta-analysis of Studies of Newer Agents. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1217–1227.

Porter, R. S., & Kaplan, J. L. (2011). *The Merck manual of diagnosis and therapy. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.*

Puri, B. K. (2013). *Drugs in psychiatry* (2nd ed.). Oxford: Oxford University Press.

Ramaekers, J. G. (2003). Antidepressants and driver impairment: Empirical evidence from a standard on-the-road test. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(1), 20–29.

Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2015). *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/ Clinical Psychiatry. Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/ Clinical Psychiatry 11Th Edition.*

- Sadock, J., & Sadock, V. (2000). Kaplan & Sadock ' s Comprehensive Textbook of Psychiatry. *Psychiatry Interpersonal and Biological Processes, II*, 4884.
- Semple, D., & Smyth, R. (2013). *Oxford Handbook of Psychiatry (3rd edn)*. Oxford University Press.
- Silobrčić Radić, M., Hrabak-Žerjavić, V., & Tomić, B. (2004). Mentalne bolesti i poremećaji u Republici Hrvatskoj [Mental diseases and disorders in the Republic of Croatia]. *Hrvatski Zavod Za Javno Zdravstvo*, 1.
- Stahl, S.M., 2013. (2009). Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Application. By S. M. Stahl. Cambridge University Press: New York. 2008. *Psychological Medicine*, 39(03), 520.
- Wilens, T. E., Prince, J. B., Waxmonsky, J., Doyle, R., Spencer, T., Martelon, M., & Evans, M. (2010). An Open Trial of Sustained Release Bupropion for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adults with ADHD plus Substance Use Disorders. *J ADHD Relat Disord*, 1(3), 25–35.
- World Health Organization. (1992). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. *International Classification*, 10, 1–267.

11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 07.08.1993. u Dubrovniku. Svoje djetinjstvo, osnovnu i srednju školu proveo sam u Opuzenu. Pohađao sam osnovnu školu u Opuzenu, a potom i jezični smjer gimnazije u Metkoviću. Tokom školovanja prisustvovao sam u natjecanjima iz Lidrana (gluma), engleskog i njemačkog jezika.

Nakon mature 2012. iste godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Član sam studentske organizacije CroMSIC te sam sudjelovao u raznim aktivnostima koje organizacija nudi. Član sam studentske sekcije za neuroznanost. Zadnje 3 godine redovito pohađam CROSS studentski kongres i njihove radionice. Svakodnevno se služim engleskim (C1 razina) i njemačkim (C1 razina) jezikom. Na fakultetu sam najveći afinitet razvio prema psihijatriji i farmakologiji. Od vanfakultetskih obaveza rekreativno se bavim trčanjem i redovito pohađam utke humanitarnog karaktera.