

Kako uspješno liječiti depresiju

Škunca, Agata

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:105:780184>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-07-07**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Agata Škunca

Kako uspješno liječiti depresiju

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za psihijatriju KBC-a Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc.Alme Mihaljević-Peješ i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor rada: prof.dr.sc. Alma Mihaljević-Peješ

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

5-HT	= 5-hidroksitriptamin, serotonin
BDNF	= neurotrofni čimbenik moždanog podrijetla (engl. <i>brain-derived neurotrophic factor</i>)
CT	= kompjuterizirana tomografija
CYP450	= citokrom P450
D2-receptor	= dopaminski D2 receptor
DBS	= duboka stimulacija mozga (engl. <i>deep brain stimulation</i>)
DSM-IV	= Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje, 4. izdanje (engl. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition</i>)
EEG	= elektroencefalografija
EKG	= elektrokardiogram
EKT	= elektrokonvulzivna terapija
FDA	= Agencije za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i>)
H1-receptor	= histaminski H1 receptor
HPA	= hipotalamo-pituitarno-adrenalna
ICD- 10	= <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision</i>
IPT	= interpersonalna terapija
KBT	= kognitivno-bihevioralna terapija
MAO	= monoaminooksidaza
MAOi	= inhibitor monoaminooksidaze
MKB-10	= 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema
NAT	= noradrenalinski transporter
NICE	= <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NSAID	= nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>)
SERT	= serotoninški transporter
SNRI	= selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. <i>serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors</i>)
SSRI	= selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (engl. <i>selective</i>

serotonin reuptake inhibitors)

- TCA = triciklički antidepresiv (engl. *tricyclic antidepressant*)
- TRD = depresija rezistentna na terapiju (engl. *treatment-resistant depression*)
- VNS = elektrostimulacija vagalnog živca (engl. *vagus nerve stimulation*)
- WFSBP = *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*
- YLD = godine života koje ljudi žive s nesposobnošću (engl. *The Years Lived with Disability*)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. EPIDEMIOLOGIJA.....	2
5. ETIOLOGIJA	3
5.1.Monoaminska teorija.....	3
5.2. Promjene u hormonskoj regulaciji.....	3
5.3. Imunološka teorija.....	4
5.4.Strukturne i funkcionalne promjene mozga.....	4
5.5.Genetski čimbenici.....	4
5.6.Okolišni čimbenici, životni događaji i čimbenici osobnosti.....	5
5.7.Ostale teorije nastanka depresije.....	5
6. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA	7
6.1.Klinička slika.....	7
6.2. Kriteriji za postavljanje dijagnoze.....	8
7. LIJEČENJE.....	10
7.1. Pregled glavnih skupina antidepresivnih lijekova i njihove farmakološke karakteristike.....	10
7.1.1.Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI).....	10
7.1.2. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI).....	13
7.1.3. Antagonisti 5-HT ₂ receptora.....	14
7.1.4. Bupropion, amoksapin, maprotilin.....	15
7.1.5. Inhibitori monoaminooksidaze (MAOi).....	15
7.2. Odluka o hospitalizaciji.....	18
7.3. Opće mjere.....	19
7.4. Primjena antidepresivnih lijekova u liječenju depresije.....	20
7.4.1. Izbor antidepresivnog lijeka.....	20
7.4.2. Trajanje liječenja.....	22
7.4.3. Neuspješan odgovor na terapiju.....	23
7.4.4. Kombinacija lijekova.....	24
7.4.5. Depresija rezistentna na terapiju.....	25
7.5. Psihoterapija.....	27
7.6. Elektrokonvulzivna terapija.....	29

7.7.Ostale terapijske mogućnosti.....	30
7.7.1.Deprivacija sna.....	30
7.7.2. Elektrostimulacija vagalnog živca.....	30
7.7.3. Duboka stimulacija mozga.....	31
8. ZAKLJUČAK.....	32
9. ZAHVALE	33
10. LITERATURA.....	34
11. ŽIVOTOPIS.....	36

1. SAŽETAK

Depresivni poremećaj je najčešći, ne samo od poremećaja raspoloženja, nego i od svih psihijatrijskih poremećaja općenito. Životna prevalencija depresije je 10 do 15 %. Etiologija još nije u potpunosti razjašnjena, ali su razvijene razne teorije i mogući mehanizmi nastanka kao što su monoaminska teorija, promjene u hormonskoj regulaciji, imunološke teorije, strukturne i funkcionalne promjene mozga, kognitivne, bihevioralne i psihodinamske teorije. Ističe se i utjecaj genetskih čimbenika u etiologiji, kao i okolišnih čimbenika te utjecaj životnih događaja. Glavna karakteristika depresije je patološko sniženo raspoloženje praćeno gubitkom interesa i osjećaja zadovoljstva te brojnim drugim simptomima. Dva klasifikacijska sustava koja se danas primjenjuju pri dijagnozi depresije su MKB-10 i DSM-5. Liječenje depresije je složeno i često podložno terapijskom neuspjehu. Liječenju se može pristupiti farmakološkim i nefarmakološkim mjerama. Glavni lijekovi koji se primjenjuju su antidepresivi, a u tu skupinu se ubrajaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, antagonisti serotoninских receptora, bupropion, amoksapin, maprotilin i inhibitori monoaminooksidaze. U određenim slučajevima, u obzir dolaze benzodiazepini, antipsihotici, litij i ostali lijekovi koji su još u fazama istraživanja. Osim lijekova, u liječenju se primjenjuju i opće mjere poput promjena načina života i higijene spavanja, razgovor, različite psihoterapijske tehnike, deprivacija sna, elektrokonvulzivna terapija, elektrostimulacija živca vagusa i duboka stimulacija mozga. Bez obzira na izbor terapije, postoje određene zajedničke karakteristike svih pristupa. Nužno je uspostaviti odnos međusobnog povjerenja, održavati redovite kontrolne preglede i evaluaciju mentalnog stanja, rizika suicida i kontinuiranosti uzimanja lijekova. Svakog pacijenta, zajedno s obitelji, je potrebno educirati o uzrocima, tijeku bolesti, prognozi, dostupnim mogućnostima liječenja i nuspojavama u skladu s obrazovanjem i intelektualnim sposobnostima. Treba uvažavati želje i stavove pacijenta te zajednički raditi na rješavanju problema. Na posljetku, uspješno liječenje je moguće jedino individualnim i cjelovitim pristupom u kojemu se terapija određuje, ne samo prema težini bolesti, već i u kontekstu funkcioniranja pacijenta u poslovnom, obiteljskom svijetu, potpori koju ima od okoline, biološkim funkcijama poput spavanja ili prehrane, nuspojavama lijekova i, naravno, željama pacijenta.

Ključne riječi: liječenje depresije, antidepresivi, psihoterapija, elektrokonvulzivna terapija

2. SUMMARY

Depressive disorder is the most common psychiatric disorder. Lifetime prevalence of depression is in the range of 10 to 15 %. The specific cause of major depressive disorder is not known, but a wide range of theories and possible mechanisms of action are developed, such as monoaminergic system disturbances, alterations of hormonal regulation, immunological disturbances, structural and functional brain changes, cognitive, behavioral and psychodynamic theories. Also, genetic, environmental factors and life events have a role in etiology of depressive disorders. Main characteristics of depressive disorder are pathological low mood, loss of interest and enjoyment and many other symptoms. Diagnostic criteria currently in use for depressive disorder can be found in ICD-10 or DSM-V. Treatment of depressive disorder is complicated and often results with failure in response to specific interventions. Treatment interventions can be pharmacological and non-pharmacological. Groups of antidepressant drugs currently in use for depressive disorder are selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, serotonin receptor antagonists, bupropion, amoxapine, maprotiline and monoamine oxidase inhibitors. In some cases, benzodiazepines, antipsychotics, lithium and other drugs currently still in research can be used. Except drugs, treatment involves and unspecific measures of lifestyle changes, support, sleep hygiene, psychotherapeutic techniques, sleep deprivation, electroconvulsive therapy, vagal nerve stimulation and deep brain stimulation. Regardless the choice of therapy, there are certain common features of all approaches. It is necessary to establish a relationship of mutual trust, maintain regular check-ups and evaluate mental status, the risk of suicide and continuity of medication usage. Every patient with his/her family needs to be educated about the causes, course of disease, prognosis, available treatment options and side effects. Information should be provided in accordance with the patient's education and intellectual abilities. The wishes and the views of the patients should be respected and both physician and patient must work together to solve problems. Finally, successful treatment is possible only by using individual and holistic approach in which therapy is determined, not only by the severity of the disease, but also in the context of the professional and social functioning of patient, amount of support, biological functions such as sleep or nutrition, side effects of drugs and, of course, the patient's wishes.

Key words: depression treatment, antidepressants, psychotherapy, electroconvulsive therapy

3. UVOD

Raspoloženje je unutarnje duboko i trajno emocionalno stanje koje određuje percepciju, doživljaj svijeta i sebe samoga. Utječe na ukupni duševni, voljni i nagoni život, opažanje, mišljenje, svijest, pažnju, pamćenje i psihomotoriku. Ono može biti sniženo, normalno i povišeno. Afekt je vanjska ekspresija raspoloženja. Zdrave osobe doživljavaju širok raspon različitih raspoloženja i afektivnih ekspresija, ali za razliku od patoloških obrazaca raspoloženja, oni su u mogućnosti kontrolirati ih. Poremećaji raspoloženja su skupina poremećaja karakterizirana gubitkom te kontrole i subjektivnim osjećajem velikog distresa. U tu skupinu spada i depresivni poremećaj. Depresivni poremećaj je praćen velikim morbiditetom, mortalitetom, incidencijom i prevalencijom, pogoršanjem pratećih bolesti, interpersonalnih odnosa, zloupotrebom sredstava ovisnosti i poslovnom nesposobnošću. Karakteriziran je patološkim sniženim raspoloženjem, gubitkom interesa i brojnim drugim simptomima koji narušavaju kvalitetu života. Depresija je često u kliničkoj praksi neprepoznata i brojni pacijenti ne dobiju adekvatnu pomoć. U konačnici to dovodi do sporijeg oporavka i lošije prognoze bolesti. Stoga je važno da svaki liječnik može prepoznati simptome depresije i donijeti odluku o daljnjem postupku. Pacijenta treba sagledati u cijelosti u kontekstu njegova okruženja, interpersonalnih odnosa, genetske podloge, fizičkog stanja, a ne samo težine depresivnog poremećaja. Samo holistički pristup, uz odnos uzajamnog povjerenja između liječnika i pacijenta, je ključ uspješnom liječenju depresije.

4. EPIDEMIOLOGIJA

Depresivni poremećaj je najčešći, ne samo od poremećaja raspoloženja, nego i od svih psihijatrijskih poremećaja općenito (Begić 2011). Zahvaća 120 milijuna ljudi širom svijeta. Životna prevalencija depresije se kreće od 10 do 15 %. Dva puta učestalije se javlja u žena (Lépine i Briley 2011). Iz navedenih podataka se vidi da je depresija velik zdravstveni problem te utječe na kvalitetu života, ali i povećava troškove liječenja, bilo izravno zbog cijene samih terapijskih pristupa te neizravno zbog radne nesposobnosti. Ferrari i suradnici su u svom istraživanju o globalnom opterećenju bolešću došli do rezultata u kojima je veliki depresivni poremećaj drugi uzrok svih YLD-a. Također, uočeno je povećanje YLD-a uzrokovanih depresijom za 37.5% u razdoblju od 1990. do 2010. godine zbog starenja i rasta populacije što dovodi do velikih javnozdravstvenih problema, naročito u zemljama u razvoju u kojima je očekivano trajanje života u porastu (Ferrari i suradnici 2013).

U Hrvatskoj bolnički pobol zbog depresivnih poremećaja uključuje hospitalizacije zbog depresivnih epizoda (F32) i povratnog depresivnog poremećaja (F33). U razdoblju 1995.-2010. godine registrira se uzlazni trend u bolničkom pobolu zbog depresivnih poremećaja sa značajnim porastom broja i stope hospitalizacija, ukupno i prema spolu. Broj hospitalizacija žena skoro je dvostruko veći nego muškaraca (prosječno 1,8 : 1). Stopa hospitalizacija najviša je u dobi od 40 do 59 godina (Silobrčić Radić i Jelavić 2011).

5. ETIOLOGIJA

Etologija depresije još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Razvijene su razne teorije koje pokušavaju objasniti etologiju depresije, ali činjenica je da svaka teorija sama po sebi nije dovoljna da bi objasnila tako kompleksan poremećaj, već je vjerojatno riječ o kombinaciji različitih mehanizama. Monoaminski, neuroendokrini i neurotrofni sustav, neuroni i receptori su široko rasprostranjeni u mozgu i njihove funkcije se međusobno isprepliću, a njihova disfunkcija dovodi i do strukturnih i funkcionalnih promjena mozga.

5.1. MONOAMINSKA TEORIJA

Monoaminska teorija pretpostavlja da je depresija povezana sa smanjenjem funkcije neurotransmitera serotonina, noradrenailna i dopamina. Ta teorija temelji se na spoznaji da antidepressivni lijekovi povećavaju razinu neurotransmitera te da su koncentracije neurotransmitera i njihovih metabolita snižene u depresivnih bolesnika u odnosu na zdrave ljude. Primjena lijekova koji smanjuju razinu serotonina, dopamina i noradrenalina te bolesti praćene smanjenjem dopaminergičke aktivnosti, također dovode do depresivnih simptoma. Triptofan dovodi do ublažavanja depresivnih simptoma. Od ostalih neurotransmitera određenu ulogu u depresiji imaju i acetilkolin te GABA (Begić 2011).

5.2. PROMJENE U HORMONSKOJ REGULACIJI

Depresija se povezuje s brojnim hormonskim poremećajima. Najčešće se spominje poremećaj hipotalamo-pituitarno-adrenalne (HPA) osi. Disregulacija HPA osi se u depresiji očituje povećanim bazalnim vrijednostima kortizola, izostankom supresije oslobađanja adrenokortikotropnog hormona u deksametazonskom testu supresije i kronično povišenim vrijednostima hormona koji oslobađa kortikotropin . Glukokortikoidni hormoni su glavni hormoni stresa i djeluju na hipokampalnu neurogenezu. Spominje se i utjecaj hormona štitnjače na razvoj depresije, ali i spolnih hormona (estrogena i testosterona) (Katzung i suradnici 2011).

5.3. IMUNOLOŠKA TEORIJA

Imunološka teorija govori o ulozi citokina u patofiziologiji depresije. Kod depresivnih bolesnika su dokazane povišene razine cirkulirajućih proinflamatornih citokina interleukina-1, interleukina-6 i tumorskog nekrotizirajućeg faktora alfa, kao i nekih solubilnih interleukinskih receptora. Proinflamatorni citokini sudjeluju u nespecifičnom imunološkom odgovoru i upali, stimuliraju HPA os, aktiviraju sekreciju hormona rasta, inhibiraju sekreciju hormona koji stimulira štitnjaču, dovode do deplecije perifernog triptofana koji je prekursor serotonina, mogu biti uključeni u modifikacije na razini serotninskog transportera (SERT-a) ili postsinaptičkih receptora (5-HT_{1A} i 5HT_{2A}) i mogu dovesti do oštećenja funkcije glukokortikoidnih receptora (Mihaljević-Peješ i Šagud 2014). Sve to može uzrokovati složene promjene na hormonskoj i neurotransmitterskoj razini te dovesti do simptoma depresije.

5.4. STRUKTURNE I FUNKCIONALNE PROMJENE MOZGA

Strukture mozga koje se povezuje s etiologijom depresije su amigdala, hipokampus, prefrontalni korteks i prednji cingularni režanj. Razvojem novih tehnologija, postale su moguće neuroslikovne studije uz pomoć magnetske rezonance, pozitronske emisijske tomografije te funkcionalne magnetske rezonance koje su pridonijele novim spoznajama o etiologiji depresije. Pri raznim istraživanjima je utvrđena reduciranost volumena mozga, posebice hipokampusa, poremećaj protoka krvi ili metabolizma glukoze u mozgu kod pacijenata s depresijom (Mihaljević-Peješ i Šagud 2014).

5.5. GENETSKI ČIMBENICI

Provedene su brojne studije među obiteljima, posvojenom djecom te blizancima kako bi se dokazao nasljedni čimbenik u etiologiji depresije. U posljednje vrijeme sve više pažnje se obraća na studije koje koriste molekularno genetske metode u svrhu identificiranja specifičnih gena kao što su studije povezanosti.

Studije u obiteljima pokazale su veću učestalost poremećaja kod djece ukoliko roditelji imaju poremećaj. Više članova obitelji zahvaćenih poremećajem te prisutnost težih oblika poremećaja također znači veći rizik za dijete (Sadock i Sadock 2007). Nasljedna komponenta dobivena na temelju blizanačkih studija procjenjuje se na 37 % za unipolarnu depresiju (Mihaljević-Peješ i Šagud 2014).

Kada se radi o čimbenicima na razini gena, postoje značajni dokazi da su čimbenici živčanog rasta poput neurotrofnog čimbenika moždanog podrijetla (BDNF) vrlo važni u regulaciji živčane plastičnosti, elastičnosti i neurogeneze. U raznim istraživanjima predloženo je da su stres i bol povezani sa sniženjem razine BDNF-a te da to pridonosi atrofičnim strukturnim promjenama hipokamusa, a možda i kore medijalnog orbitalnog frontalnog režnja i prednjeg cingularnog režnja (Katzung i suradnici 2011). Drugi gen zanimljiv u etiologiji depresije je onaj koji kodira SERT. Ima veći broj polimorfizama od koji su neki povezani s odgođenim i slabijim odgovorom na SSRI, suicidalnim ponašanjem te učestalijim obrascem depresivnog odgovora na stresne situacije (Mihaljević-Pešić i Šagud 2014).

5.6. OKOLIŠNI ČIMBENICI, ŽIVOTNI DOGAĐAJI I ČIMBENICI OSOBNOSTI

Teorije koje se tiču okolišnih čimbenika predlažu da stres dovodi do dugoročnih promjena neurobiologije mozga i time promjene neurotransmiterskih i intraneuronalnih signalnih sustava. Životni događaji za koje se smatra da imaju najviše utjecaja na razvoj depresije su smrt roditelja prije 11 godine života, gubitak supružnika te nezaposlenost (Sadock i Sadock 2007). Što se tiče tipova osobnosti, ne postoji tip koji predisponira osobu za razvoj depresije (Geddes i suradnici 2012, Sadock i Sadock 2007). Depresija se može razviti kod svake osobe u odgovarajućim okolnostima (Sadock i Sadock 2007).

5.7. OSTALE TEORIJE NASTANKA DEPRESIJE

Ostale teorije nastanka depresije su kognitivna teorija, bihevioralna teorija, psihodinamska teorija i ostale teorije. Te teorije su temelj raznih psihoterapijskih pristupa koji se u današnje vrijeme koriste u svrhu liječenja depresije, bilo kao samostalne terapijske metode ili u kombinaciji s farmakoterapijom.

Kognitivni model sadrži više hipoteza koje pokušavaju objasniti depresiju. Najvažnije hipoteze su Beckova i Seligmanova. U kognitivnoj teoriji depresije koju je postavio T.A.Beck koji je također i tvorac kognitivne terapije, za nastanak depresije odgovorne su tri razine kognitivne aktivnosti: negativna kognitivna shema, kognitivna iskrivljenja i negativna trijada. Pojedinaac zbog negativnih životnih događaja usvaja negativna vjerovanja koja oblikuju negativnu kognitivnu shemu. Negativna kognitivna shema stvara i produbljuje kognitivna iskrivljenja. Ona i sama dovode do razvijanja negativne kognitivne sheme i stvara se začarani

krug. Negativna shema i kognitivna iskrivljenja dovode do negativne trijade prema kojoj postoje negativne misli o sebi, svijetu i budućnosti. Depresivni bolesnik na sebe, budućnost i okolinu gleda "gleda kroz tamne naočale".

M.Seligman uvodi koncept naučene bespomoćnosti, iz kojeg nastaju teorija atribucije i teorija beznada. Prema teoriji naučene bespomoćnosti, osoba koja je izložena neugodnim situacijama na koje ne može utjecati, razvija osjećaj bespomoćnosti. U tim situacijama ona učenjem usvaja taj osjećaj koji ju ometa u funkcioniranju i uzrokuje depresivnost. Atribucijska teorija naučene bespomoćnosti kaže da će osoba u situacijama kada doživi neuspjeh, taj neuspjeh pokušati pripisati nekom uzroku. Teorija beznada objašnjava depresiju stanjem beznada, tj.osjećaja da se pozitivni i željeni ishod ne će dogoditi (Begić 2011).

Bihevioralna teorija je svoj temelj našla u pretpostavci da je svako ponašanje, svaka promjena ponašanja, pa tako i simptom naučen. U objašnjenju depresije polazi od smanjenja socijalnih vještina koje imaju depresivni pojedinci. Oni ne nalaze zadovoljstvo u međuljudskim odnosima. Takvim stavom izazivaju negativnu reakciju okoline i odbijaju ljude. To dovodi do osamljivanja bolesnika i pogoršanja depresije (Begić 2011).

6. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

6.1. KLINIČKA SLIKA

Glavni simptom depresivnog poremećaja je patološko sniženo raspoloženje koje osoba ne može kontrolirati te ga treba razlikovati od normalne tuge ili žalovanja. Praćeno je gubitkom interesa i osjećaja zadovoljstva. Gotovo svi depresivni pacijenti (97 %) imaju gubitak energije, poteškoće izvršavanja zadataka, oslabljenu radnu produktivnost, oslabljen uspjeh u školi te smanjenu motivaciju pri započinjanju novih projekata (Sadock i Sadock 2007). Depresivni pacijenti imaju poremećaj spavanja. Često se bude rano ujutro i više puta tijekom noći, otežano usnivaju, a u nekim slučajevima je moguće i pretjerano spavanje. Karakteristično je i smanjenje apetita te gubitak tjelesne težine, a rjeđe može nastati povećanje apetita i tjelesne težine. Govor je usporen i smanjenog volumena. U mišljenju prevladavaju negativni pogledi na svijet i pesimizam. Takvog pacijenta je teško uvjeriti da je poboljšanje moguće. Koncentracija je oslabljena i javljaju se problemi s pamćenjem. Poremećaj mogu pratiti i psihomotorni simptomi koji se javljaju u obliku psihomotorne retardacije ili psihomotorne agitacije. Oko 10 do 15 % svih depresivnih pacijenata počinu samoubojstvo, a dvije trećine imaju suicidalne ideje (Sadock i Sadock 2007). Povećan rizik suicida se javlja u razdoblju neposredno nakon započinjanja terapije kada se pacijentima vraća energija potrebna za izvršenje čina, ali depresivno mišljenje je još uvijek prisutno. Od ostalih simptoma javljaju se anksioznost, umor, tjelesne manifestacije (kronični bolovi, opstipacija, glavobolja), smanjenje libida i poremećaj seksualne funkcije koji mogu dovesti do problema s partnerom. Najveći dijagnostički problem predstavljaju upravo bol i ostali fizički simptomi koji mogu navesti liječnike prema krivoj dijagnozi te biti pravi izazov, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Promjene prehrambenih navika, poremećaj spavanja i ostale promjene mogu dovesti do pogoršanja drugih prisutnih medicinskih stanja poput dijabetesa, hipertenzije, kronične opstruktivne plućne bolesti i srčanih bolesti (Sadock i Sadock 2007). Psihoteični simptomi se javljaju u obliku deluzija i halucinacija koje su u skladu s raspoloženjem kao što su deluzije krivnje, bezvrijednosti, neuspjeha, terminalne bolesti, proganjanja, siromaštva. Simptomi pokazuju dnevne varijacije te su jače izraženi u jutarnjim satima, a poboljšavaju se popodne.

6.2. KRITERIJI ZA POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Dijagnoza depresije postavlja se prema kriterijima navedenim u dijagnostičkim priručnicima. Dijagnostički priručnici koji se koriste su Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema, 10. revizija (MKB-10) Svjetske zdravstvene organizacije i Dijagnostičko-statistički priručnik o mentalnim bolestima, 5. Izdanje (DSM-5) Američke psihijatrijske udruge koji je objavljen 2013. godine. U Hrvatskoj se primjenjuje MKB-10.

Simptomi depresije prema MKB-10 se dijele na tipične simptome:

- depresivno raspoloženje
- gubitak interesa ili uživanja u većini aktivnosti
- gubitak energije.

Osim tipičnih simptoma, spominju se i ostali simptomi:

- smanjena koncentracija i pažnja
- smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje
- osjećaj krivnje i bezvrijednosti
- mračan i pesimističan pogled na budućnost
- misli o samoubojstvu ili samoozljeđivanju
- poremećaj spavanja
- smanjenje apetita.

Prema MKB-10, kada je riječ o depresivnim poremećajima, treba razlikovati depresivnu epizodu koja se nalazi po šifrom F32 te ponavljajući depresivni poremećaj pod šifrom F33. Depresivna epizoda se dijeli na blagu (F32.0), umjerenu (F32.1), tešku bez psihotičnih simptoma (F32.2) i tešku sa psihotičnim simptomima (F32.3). Da bi se postavila dijagnoza depresivne epizode, simptomi moraju trajati najmanje dva tjedna i moraju biti prisutni veći dio dana, svakog dana.

Da bi depresivnu epizodu dijagnosticirali kao blagu, moraju postojati najmanje dva tipična te dva ostala simptoma. Kod umjerene depresivne epizode trebaju biti prisutna barem dva tipična i tri ostala, a kod teške sva tri tipična te barem četiri ostala simptoma. Za dijagnozu teške depresivne epizode sa psihotičnim simptomima trebaju biti zadovoljeni kriteriji za tešku depresivnu epizodu uz simptome deluzija, halucinacija ili depresivnog stupora.

Ponavljajući depresivni poremećaj je karakteriziran epizodama depresije koje zadovoljavaju kriterije pod šifrom F32 bez prisutnosti epizoda povišenog raspoloženja u prošlosti koje zadovoljavaju kriterije manije. Dvije depresivne epizode se trebaju javiti u razmaku od nekoliko mjeseci bez značajnih poremećaja raspoloženja između epizoda.

Pod šifrom F34.1 nalazi se distimija koja ne zadovoljava kriterije za povratni depresivni poremećaj. Razdoblje sniženog raspoloženja traje više od dvije godine i obično započinje u ranoj životnoj dobi.

Za praćenje stanja pacijenta mogu se primjenjivati razni upitnici kao što su: Zungova skala za samoprocjenu depresije, Raskinova skala, te Hamiltonova skala za depresiju.

Širok raspon bioloških, psiholoških i socijalnih faktora, koji nisu dobro obuhvaćeni klasifikacijskim sustavima trenutno u upotrebi ima značajan utjecaj na tijek depresije i odgovor na terapiju. Stoga je važno uzeti u obzir osobnu i obiteljsku anamnezu depresivnih epizoda kod dijagnostičkog postupka (NICE smjernice 2009).

Zbog široke diferencijalne dijagnostike depresije, lijekova te brojnih bolesti koje mogu uzrokovati slične simptome pri postavljanju dijagnoze treba napraviti i određene dijagnostičke pretrage kao što su kompletna krvna slika, biokemijski nalazi, nalaze hormona štitnjače i EKG. Ponekad treba razmotriti i potrebu za EEG-om i CT-om mozga te testiranjem na psihoaktivne tvari (Mihaljević-Peleš i Šagud 2013).

U većini literature korištene pri pisanju ovog diplomskog rada depresija je klasificirana prema DSM-IV klasifikaciji, a nova verzija te klasifikacije, DSM 5, je objavljena 2013. godine. Dijagnoza ponavljajućeg depresivnog poremećaja u MKB-10 je sukladna velikom depresivnom poremećaju u DSM-IV-TR.

7. LIJEČENJE

Liječenju depresije može se pristupiti farmakološkim i nefarmakološkim mjerama. Zajedničko svim pristupima liječenju je redovito praćenje pacijenta tijekom cijelog razdoblja liječenja te redovita evaluacija stanja. S pacijentom treba uspostaviti odnos međusobnog povjerenja i u redovitim kontrolnim pregledima evaluirati rizik suicida, kontinuiranost uzimanja terapije, promjene mentalnog stanja, odgovor na terapiju, nuspojave i ostale prateće bolesti. Važno je i informiranje, kako pacijenta, tako i obitelji i okoline u svrhu što boljeg razumijevanja prirode bolesti i time bolje potpore.

7.1. PREGLED GLAVNIH SKUPINA ANTIDEPRESIVNIH LIJEKOVA I NJIHOVE FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

Antidepresivni lijekovi koji se danas primjenjuju povećavaju aktivnost neurotransmisije monoamina: noradrenalina, serotonina i dopamina. Povećanje aktivnosti serotoninergičkih, dopaminergičkih i noradrenergičkih neurona umanjuje aktivnost limbičkog sustava, a povećava aktivnost prefrontalnog korteksa. Dodatno, neki antidepresivi dovode do blokade histaminskih, kolinergičkih i sigma receptora te natrijskih kanala (Mihaljević-Peješ i Šagud 2014). Postoji nekoliko grupa antidepresiva prema mehanizmu djelovanja:

7.1.1. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPS, SSRI)

Primarni učinak ove skupine lijekova je inhibicija serotoninskog transportera (SERT). Trenutačno je dostupno šest lijekova iz ove skupine koji su danas najčešće propisivani antidepresivi u kliničkoj upotrebi (Katzung i suradnici 2011). Strukturom se razlikuju, što može objasniti razlog varijabilnosti odgovora i tolerancije među ovim lijekovima (Sadock i Sadock 2007). Brojni su razlozi za njihovu učestalu primjenu. Oni su relativno sigurni kod predoziranja, jeftini i jednostavni za primjenu. U ovu skupinu lijekova ubrajaju se citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin i sertralin. SSRI alosterički inhibiraju transporter vezanjem za mjesto različito od veznog mjesta za serotonin. Postoje funkcionalni polimorfizmi SERT-a koji određuju aktivnost transportera. Ti lijekovi imaju skroman učinak na druge neurotransmitore (Katzung i suradnici 2011).

Osim učinka na mozak i simptome depresije, SSRI pojačavaju serotoninergički tonus u čitavom tijelu. Taj učinak u crijevu je povezan s mučninom i nelagodnom u probavnom sustavu, proljevom i drugim probavnim simptomima. Gastrointestinalni učinci se obično pojavljuju već na početku liječenja i imaju tendenciju poboljšanja nakon prvog tjedna. Dovode i do smanjenja seksualne funkcije i interesa (smanjenje libida, anorgazmija, erektilna disfunkcija). Ti učinci često perzistiraju tijekom liječenja sve dok je bolesnik na antidepressivnoj terapiji, ali se mogu i smanjiti. Druge nuspojave uključuju pojačanu glavobolju, nesanicu ili prekomjerno spavanje. Neki bolesnici dobiju na težini tijekom liječenja, napose paroksetinom (Katzung i suradnici 2011). Postoje izvješća i o razvoju zatupljivanja intelektualnih sposobnosti i koncentracije. Zbog tih nuspojava, ponekad je veliki izazov njihova diferencijacija od simptoma depresije (Branton i suradnici 2011). Nagli prekid uzimanja SSRI-a u nekih je bolesnika povezan sa sindromom ustezanja koji karakterizira vrtoglavica, glavobolja, nervoza, mučnina, nesanica. Najizraženiji je kod primjene paroksetina i venlafaksina zbog njihovog kratkog poluvijeka eliminacije (Branton i suradnici 2011). SSRI utječu i na serotoninški sustav u trombocitima. Svi SSRI u terapijskim dozama vrlo brzo i snažno snizuju razinu serotonina u trombocitima (Mihaljević-Peleš i Šagud 2014). Povezani su povećanim rizikom krvarenja, posebno u starijih osoba te onih koji uzimaju lijekove koji mogu oštetiti gastrointestinalnu sluznicu ili lijekove koji interferiraju sa sustavom zgrušavanja te, stoga, primjerice kod osoba koje uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID) ili aspirin treba se razmotriti primjenu gastroprotektivne terapije (NICE smjernice 2009).

Posebnu pažnju treba obratiti kod kombinacije ove skupine s ostalim lijekovima. SSRI se razlikuju međusobno farmakokinetički i najčešće stupaju u farmakokinetičke interakcije te je potreban oprez kod kombinacije s drugim lijekovima (Katzung i suradnici 2011). Svi se metaboliziraju polimorfnim citokrom P450 (CYP450) sustavom enzima u jetri. Polimorfizam gena CYP određuje tri skupine fenotipova s obzirom na intenzitet metabolizma. Fenotip slabog (sporog) metabolizma ima osobinu nagomilavanja specifičnih lijekova supstrata u organizmu zbog smanjene ili dokinute aktivnosti enzima i autosomno recesivno je svojstvo. Fenotip dobro izraženog metabolizma očekivana je normalna osobina najvećeg dijela populacije. Fenotip izrazito pojačanog metabolizma rezultat je amplifikacije odgovornog gena s osobinom ubrzane razgradnje lijekova supstrata, a izražen je kao autosomno dominantno svojstvo. Uz te fenotipe čest je prijelazni oblik s jednim funkcionalnim i drugim mutiranim alelom (Vrhovac i suradnici 2008). Stoga, polimorfizmi tih gena kod pojedinaca mogu

dovesti do značajno različitih interindividualnih razlika u djelovanju istog lijeka. Posljednjih desetljeća se intenzivno razvija područje farmakogenomike kojemu je jedan od interesa i individualizirana terapija u psihijatrijskim bolestima. Upravo individualizacija na razini CYP450 enzima može biti ključna u izboru adekvatne terapije.

Farmakokinetičke interakcije se događaju kada se lijekovi metaboliziraju istim CYP450 enzimom. Postoji nekoliko tipova interakcija. Jedan lijek može inducirati i stimulirati CYP450 enzim i tako dovesti do smanjenja plazmatske koncentracije lijeka i smanjenog učinka. Drugi tip interakcije se događa kada se dva lijeka natječu za isto mjesto na enzimu te pritom dolazi do povećanja koncentracije jednog lijeka i time moguće toksičnosti. Fluoksetin i paroksetin su snažni inhibitori CYP2D6 izoenzima te mogu dovesti do značajne interakcije s lijekovima koji se također metaboliziraju ovim izoenzimima (primjerice, mogu značajno povisiti koncentracije TCA u krvi kod istodobne primjene). Također mogu interferirati s učinkom opijatnih analoga (primjerice kodeina i hidrokodona) blokirajući njihovu konverziju u aktivni oblik te tako utjecati na analgetski potencijal tih lijekova (Katzung i suradnici 2011). Fluvoksamin je najproblematičniji lijek što se tiče interakcija (Sadock i Sadock 2007). Inhibitor je CYP3A4 te može povisiti razinu propisivanih lijekova koji su supstrati za taj enzim, primjerice diltiazema ili klonazepama. Također, putem inhibicije drugih CYP450 enzima dovodi do značajnih interakcija i s klozapinom, teofilinom i alprazolamom (Katzung i suradnici 2011, Sadock i Sadock 2007). Sertralin, citalopram i escitalopram najrjeđe kompliciraju liječenje zbog interakcija s drugim lijekovima (Sadock i Sadock 2007). Zaključno, potreban je velik oprez kod primjene SSRI zajedno s lijekovima koji se metaboliziraju s CYP450 1A2, 2D6, 2C9 i 3A4 (pr. varfarin, triciklički antidepresivi, paklitaksel) (Branton i suradnici 2011).

Osim farmakokinetičkih, važne su i farmakodinamske interakcije. Kontraindicirana je istodobna primjena s MAOi zbog opasnosti izazivanja serotoninskog sindroma. Fluoksetin se metabolizira u aktivni metabolit norfluoksetin koji ima dugi poluvijek eliminacije te liječenje ovim lijekom treba prekinuti najmanje 4 tjedna, a ostalim lijekovima najmanje 2 tjedna prije uvođenja MAO inhibitora.

7.1.2. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

Dvije skupine lijekova djeluju kao kombinirani inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina: selektivni inhibitori pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) i triciklički antidepressivi (TCA). Obje skupine se vežu za serotoninski i noradrenalinski transporter te pojačavaju serotoninergičku i noradrenergičku neurotransmisiju. Razlika među skupinama je u njihovom djelovanju na druge receptore.

U skupinu selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina ubrajaju se venlafaksin, dezvenlafaksin, duloksetin i milnacipran. Venlafaksin je slab inhibitor noradrenalinskog transportera (NAT), a dezvenlafaksin, duloksetin i milnacipran podjednako inhibiraju SERT i NAT. SNRI nemaju značajan afinitet za druge receptore. Imaju relativno manje interakcija s CYP450 sustavom od SSRI-a. SNRI imaju mnoge od serotoninergičkih štetnih učinaka koji se vide uz SSRI (mučnina, konstipacija, nesanica, glavobolja, seksualna disfunkcija). Osim njih, mogu imati i noradrenergičke učinke poput povišenja krvnog tlaka i srčanog ritma, aktivacije središnjeg živčanog sustava praćene nesanicom, anksioznošću i uznemirenošću. Kontraindicirani su u kombinaciji s MAOi (Katzung i suradnici 2011).

Triciklički antidepressivi su imipramin, amitriptilin, doksepin, dezipramin, nortriptilin, klomipramin, protriptilin i trimipramin. Međusobno se razlikuju prema afinitetu za SERT, odnosno NAT, a osim na njih, djeluju i na brojne druge receptore što je uzrok njihove ograničene primjene u današnje vrijeme. TCA su supstrati sustava CYP2D6 izoenzima i razina ovih lijekova u serumu je pod velikim utjecajem interakcija s drugim lijekovima. Oko 7% bijele populacije ima polimorfizam CYP2D6 koji je povezan sa sporim metabolizmom lijekova koji su supstrati tog sustava enzima. Da se izbjegne toksičnost u tim slučajevima, trebaju se pratiti plazmatske koncentracije ovih lijekova i sniziti doza ukoliko je potrebno. Pri istodobnoj primjeni lijekova koji se također metaboliziraju ovim sustavom, može doći do toksičnih koncentracija TCA. Česti štetni i neželjeni učinci ovih lijekova pripisuju se snažnom antimuskarinskom djelovanju (suha usta, opstipacija, zamagljen vid, retencija urina, smetenost), antagonizmu histaminskih H1-receptora (sedacija, porast tjelesne težine), blokadi alfa-adrenergičkih receptora (ortostatska hipotenzija). Pri višim dozama mogu imati aritmogene učinke (Katzung i suradnici 2011) te im je primjena ograničena u bolesnika s koronarnom bolešću srca. Predoziranje je smrtonosno. Iz tog razloga novim pacijentima se smije propisati zaliha lijeka za najviše 1 tjedan (Brunton i suradnici 2011). Mogući su i

aditivni učinci s lijekovima koji također djeluju antikolinergički ili antihistaminski. Seksualni učinci su česti s TCA lijekovima izraženog serotoninergičkog djelovanja (pr.klomipramin). Imaju izražen sindrom ustezanja s kolinergičkom aktivacijom i simptomima sličnim gripi. Kontraindicirani su u kombinaciji s MAOi (Katzung i suradnici 2011).

7.1.3. Antagonisti 5-HT₂ receptora

Antagonisti 5-HT_{2A} receptora su trazodon i nefazodon te mirtazapin i mianserin (Brunton i suradnici 2011). Princip djelovanja temelji se na blokadi 5-HT_{2A} receptora što je povezano s anksiolitičkim, antipsihotičkim i antidepresivnim učincima. Nefazodon je i slab inhibitor SERT-a i NAT-a. Trazodon je slab, selektivan inhibitor SERT-a, slab do umjeren inhibitor presinaptičkih alfa-adrenergičkih receptora i umjeren antagonist H₁-receptora (Brunton i suradnici 2011, Katzung i suradnici 2011). Mirtazapin i mianserin su potentni blokatori H₁-receptora. Imaju afinitet za alfa-2-adrenergičke receptore i visok afinitet za 5-HT_{2a}, 5-HT-2c, 5-HT₃ receptore (Brunton i suradnici 2011).

Nefazodon je inhibitor CYP3A4 enzima pa može povisiti koncentracije mnogih lijekova koji se metaboliziraju putem tih enzima (pr. triazolama). Trazodon je supstrat, ali ne i inhibitor CYP3A4 te se njegove doze trebaju smanjiti kada se kombinira s inhibitorima ovog enzima (Katzung i suradnici 2011). Trazodon i nefazodon se ne bi trebali primjenjivati s MAOi zbog mogućnosti serotoninskog sindroma (Brunton i suradnici 2011).

Glavni neželjeni učinci mirtazapina su somnolencija, pojačan apetit i porast tjelesne težine. Rijetko se javlja agranulocitoza (Brunton i suradnici 2011). Mirtazapin vrlo rijetko ima neželjene učinke na spolni život (Katzung i suradnici 2011). Kod primjene trazodona se može javiti prijelazna, nefazodon može biti hepatotoksičan s opasnom posljedicom zatajenja jetre (Brunton i suradnici 2011, Katzung i suradnici 2011). Nefazodon i trazodon mogu uzrokovati sedaciju i poremećaje u probavnom sustavu, ortostatsku hipotenziju i seksualne nuspojave (Katzung i suradnici 2011).

7.1.4. Bupropion, amoksapin, maprotilin

Mehanizam djelovanja bupropiona i dalje nije sasvim poznat. Djeluje kao slab do umjeren inhibitorno ponovnog unosa noradrenalina i dopamina, povećava presinaptičko oslobađanje noradrenalina i u manjem opsegu dopamina. Nema bitnog izravnog učinka na serotoninergički sustav. Bupropion može izazvati uznemirenost, anoreksiju i nesanicu. Treba ga izbjegavati kod bolesnika koji uzimaju MAOi (Katzung i suradnici 2011). Široko se koristi u kliničkoj praksi u kombinaciji s SSRI radi postizanja boljeg antidepresivnog učinka, ali dokazi koji podupiru ovaj način primjene su oskudni (Brunton i suradnici 2011).

Amoksapin i maprotilin su snažni inhibitori NAT-a i nešto slabiji SERT-a. Imaju antikolinergička svojstva. Amoksapin je umjeren inhibitor postsinaptičkog D2 receptora i ima neke antipsihotičke učinke. Oba lijeka su supstrati CYP2D6 i moraju se oprezno upotrebljavati u kombinaciji s inhibitorima ovog sustava (pr. fluoksetinom). Amoksapin može izazvati parkinsonski sindrom. Maprotilin ima velik afinitet za NAT i može prouzročiti štetne učinke nalik onima TCA te rijetko konvulzije (Katzung i suradnici 2011).

7.1.5. Inhibitori monoaminooksidaze (MAOi)

Inhibitori monoaminooksidaze djeluju tako što smanjuju učinak monoaminooksidaze (MAO), u neuronu i time povećavaju količinu monoamina (Katzung i suradnici 2011). Monoaminooksidaza se nalazi u mitohondrijima i metabolizira (inaktivira) monoamine. (Brunton i suradnici 2011). Postoje dva oblika monoaminooksidaze. MAO-A je prisutna u dopaminergičkim i noradrenergičkim živcima, a primarno se nalazi u mozgu, crijevima, posteljici i jetri. Primarni supstrati su joj noradrenalin, serotonin i dopamin. MAO-B se primarno nalazi u serotoninergičkim i histaminergičkim neuronima i rasprostranjena je u mozgu, jetri i trombocitima. MAO-B djeluje primarno na tiramin, feniletilamin i benzilamin. Oba enzima metaboliziraju tiramin i dopamin. Lijekovi koji spadaju u ovu skupinu su fenelzin, tranilcipromin, izokarboksazid, moklobemid, selegilin i rasagilin. Fenelzin, izokarboksazidi tranilcipromin su ireverzibilni neselektivni MAOi. Moklobemid je reverzibilni i selektivni MAO-Ai (Katzung i suradnici 2011). Selegilin u malim dozama djeluje kao ireverzibilan, selektivan MAO-Bi, a u većim dozama postaje neselektivan MAOi (Brunton i suradnici 2011, Katzung i suradnici 2011). Rasagilin je visokoselektivan i potentan ireverzibilan MAO-Bi (Katzung i suradnici 2011).

MAOi imaju sklonost prema opsežnom učinku prvog prolaska kroz jetra. Zbog te sklonosti i mogućnosti da inhibiraju MAO u crijevu dolazi do porasta krvnog tlaka pod utjecajem tiramina te se razvijaju alternativni putovi primjene primjerice transdermalni i sublingvalni (Katzung i suradnici 2011). Kod primjene neselektivnih, ireverzibilnih MAO inhibitora treba 2 tjedna za oporavak monoaminooksidazne aktivnosti, iako se izvorni lijek izluči iz organizma unutar 24 sata. Oporavak funkcije MAOi ovisi o sintezi i transportu novih MAO u završetke monoaminskih živaca. Unatoč toj ireverzibilnoj inhibiciji, zahtijevaju dnevno doziranje (Brunton i suradnici 2011).

MAOi imaju brojne nuspojave. Kronično uzimanje MAOi može dovesti do hepatotoksičnosti (Brunton i suradnici 2011). Ostali neželjeni štetni učinci mogu biti smetenost, nesanica, uznemirenost i psihomotorička aktivacija, neželjeni seksualni učinci, sedcija. Prekid uzimanja može dovesti do ortostatske hipotenzije i porasta tjelesne težine, a povezuju se i s iznenadnim sindromom ustezanja koji se očituje ponašanjem sličnom deliriju (Katzung i suradnici 2011).

MAOi stupaju u brojne interakcije s hranom i lijekovima te izazivaju brojne neželjene i štetne učinke. Među najopasnijim interakcijama je svakako ona između MAOi i tiramina ili simpatomimetičkih lijekova. Radi se o mogućnosti nastanka maligne hipertenzije. MAO-A u stijenci gastrointestinalnog sustava te MAO-A i MAO-B u jetri normalno razgrađuju aminokiselinu tiramin iz hrane. MAOi inaktiviraju te enzime te onemogućuju razgradnju tiramina zbog čega se povisuje njegova koncentracija u serumu te dovodi do perifernih noradrenergičkih učinaka, uključujući i drastično povišenje krvnog tlaka (Brunton i suradnici 2011, Katzung i suradnici 2011, Sadock i Sadock 2007). Osobe koje uzimaju MAOi trebaju izbjegavati hranu bogatu tiraminom (zrele sireve, točeno pivo, proizvode od soje, sušene kobasice) (Katzung i suradnici 2011) te simpatomimetike poput efedrina (Brunton i suradnici 2011) i pseudoefedrina (Katzung i suradnici 2011, Brunton i suradnici 2011). To vrijedi i za sredstva koja se primjenjuju kod prehlade, a mogu se dobiti bez recepta i sadržavaju pseudoefedrin i fenilpropanolamin (Katzung i suradnici 2011). Dijetne mjere se trebaju provoditi još 2 tjedna nakon prestanka uzimanja MAOi (Sadock i Sadock 2007). Druga važna interakcija koja ograničava primjenu ove skupine lijekova je ona sa serotoninergičkim lijekovima uključujući SSRI, SNRI, većinu TCA te neke analgetike poput meperidina, ali i tramadola. Te interakcije mogu dovesti do nastanka opasnog serotoninskog sindroma te stoga većinu serotoninergičkih antidepresiva treba prestati uzimati najmanje 2

tjedna prije početka primjene MAOi, i obrnuto. MAOi se moraju prestati uzimati 2 tjedna prije uvođenja serotoninergičkog lijeka. Fluoksetin treba prestati uzimati 4-5 tjedana prije uvođenja MAOi zbog njegovog dugog poluvijeka eliminacije (Katzung i suradnici 2011).

7.2. ODLUKA O HOSPITALIZACIJI

Liječenje 80 % bolesnika s blagom ili umjerenom depresivnom epizodom može voditi liječnik obiteljske medicine sa svojim timom (Katić, Švab i suradnici 2013). Međutim, u svakom slučaju depresivne epizode nužno je razmotriti potrebu upućivanja specijalistu psihijatru te potrebu hospitalizacije (Geddes i suradnici 2012). Upućivanje specijalistu psihijatru treba razmotriti kod neprimjerenog ili nedostatnog odgovora na dvije ili više različitih intervencija, kod ponovne epizode depresije koja se javila u razdoblju kraćem od godinu dana nakon prethodne, sumnje na bipolarni poremećaj, zapuštenosti bolesnika te ako bolesnik ili bližnji žele obradu (Katić, Švab i suradnici 2013). Također, preporučljivo je u slučaju kada dijagnoza nije sigurna ili u slučaju neadekvatne socijalne potpore i okoline (Geddes i suradnici 2012). Hitna hospitalizacija je nužna u slučaju aktivnih samoubilačkih misli i planova, psihotičnih simptoma, psihomotorne agitacije s teškim simptomima depresije, izrazite zapuštenosti i autodestruktivnosti pacijenta (Katić, Švab i suradnici 2013). Pacijent ne mora predstavljati opasnost samo za sebe. Treba također obratiti pozornost i na moguću opasnost za okolinu, posebno djecu, kod odluke o hospitalizaciji. Primjerice, majke s postporođajnom depresijom mogu nauditi svojoj djeci, a također u slučaju teške depresije dolazi i do zanemarivanja djece (Geddes i suradnici 2012).

Nakon odluke o ambulantnom liječenju, upućivanju psihijatru ili hospitalizaciji, slijedi izbor terapije. Terapijske metode mogu biti opće metode poput promjene životnih navika, razgovor, različite psihoterapijske tehnike, antidepresivi te ostale metode. Primjena različitih pristupa ovisi o težini depresivne epizode te utjecaju same epizode na funkcioniranje pacijenta, bilo u poslovnom svijetu, obiteljskom životu, socijalizaciji ili u biološkim funkcijama poput spavanja ili prehrane. Pristup liječenju treba biti cjelovit i individualan jer težina bolesti nije jedini faktor koji odlučuje o uspješnosti liječenja.

7.3. OPĆE MJERE

Opće mjere bez primjene antidepresiva mogu biti dovoljne u liječenju blage depresivne epizode. Kako u svakoj bolesti, tako i u depresiji pristup treba započeti objašnjavanjem uzroka, tijeka, prognoze i dostupnih mogućnosti liječenja, zajedno sa svim ishodima i neželjenim učincima te pacijent navedene informacije treba razumjeti. U obzir se trebaju uzeti želje i stavovi pacijenta (Geddes i suradnici 2012). Ovaj korak je često zanemaren i površno odrađen u praksi, a može biti jako bitan i pridonijeti uspješnosti terapije. Pacijentu treba pristupiti u skladu s obrazovanjem i intelektualnim sposobnostima.

Nužno je savjetovanje o mjerama koje osoba sama može poduzeti u svrhu postizanja oporavka kao što su poticanje aktivnosti, zdrava i uravnotežena prehrana, higijena spavanja i uključivanje obitelji u proces liječenja. Hipnotici se mogu davati nekoliko dana radi poboljšanja sna, ali ne dugo. Također, postavlja se pitanja odlaska na posao. U slučajevima blage depresivne epizode takvu akciju treba poticati zbog socijalizacije i distrakcije od trenutnih problema (Geddes i suradnici 2012).

U onom slučaju kada se liječnik ne odluči za primjenu lijeka, već općih mjera, primjenjuje se postupak pod nazivom aktivno praćenje. Aktivno se mogu pratiti osobe u kojih će depresivni simptomi prema mišljenju liječnika nestati bez primjene lijekova, bolesnici s blagom depresijom koji ne žele intervenciju i ljudi sa subkličkim subliminalnim simptomima depresije koji ne žele intervenciju. Aktivno praćenje obuhvaća kontrolu za dva tjedna, razgovor o teškoćama i brigama, informiranje o kliničkoj slici i toku depresije te kontaktiranje bolesnika ako ne dođe na pregled (Katić, Švab i suradnici 2013).

7.4. PRIMJENA ANTIDEPRESIVNIH LIJEKOVA U LIJEČENJU DEPRESIJE

7.4.1. Izbor antidepressivnog lijeka

Liječenje depresivne epizode obuhvaća 3 faze:

1. Liječenje akutne faze
2. Fazu stabilizacije terapijskog učinka
3. Fazu održavanja

Akutna faza terapije je period od početka liječenja do remisije. Krajnji cilj liječenja akutne faze mora biti remisija. Prema konsenzusu, pacijent u remisiji mora biti bez simptoma (ne smije zadovoljavati kriterije za dijagnozu depresivne epizode i treba imati minimalne rezidualne simptome ili biti bez njih) i pokazati poboljšanje u socijalnom i profesionalnom funkcioniranju. Faza stabilizacije terapijskog učinka slijedi nakon akutne faze i cilj joj je očuvanje i stabilizacija remisije. Ako se depresivni simptomi ponovno pojave tijekom ove faze, smatra se da se radi o relapsu iste depresivne epizode. U fazi održavanja cilj je prevencija povratka depresivne epizode i suicidalnih misli i pokušaja te postizanje potpunog i dugotrajnog oporavka (Bauer i suradnici 2013).

Antidepressivni lijekovi su široko dostupna i učinkovita terapija depresivnog poremećaja. Prema NICE (National Institute for Health and Care Excellence) i WFSBP (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) smjericama liječenje umjerene i teške depresivne epizode treba biti započeto antidepressivima. Blaga depresivna epizoda se može liječiti psihoterapijskim mjerama i nespecifičnim promjenama životnih navika, osim kod inzistiranja pacijenta na lijekovima te kod neuspješnih inicijalnih metoda, pri čemu se može razmotriti primjena antidepressiva i u tom slučaju, ali u pravilu se te epizode mogu riješiti ostalim mjerama (NICE smjernice 2009, Bauer i suradnici 2013). Ne trebaju se primjenjivati kod blage depresivne epizode bez poremećaja funkcioniranja kao terapija prvog izbora zbog širokog spektra neželjenih učinaka (NICE smjernice 2009).

Prije propisivanja lijekova pacijentu i njegovoj obitelji treba pružiti primjerenu edukaciju o bolesti i lijekovima. Nužno je objasniti kada se može očekivati početak učinka, koliko poboljšanje se treba očekivati, moguće nuspojave i kako ih riješiti, sve terapijske mogućnosti te postupak u slučaju neuspjeha terapije. Kod izbora lijeka u obzir se uzima težina

bolesti i prevladavajući simptomi, odgovor na prethodno liječenje, trenutne druge bolesti, trenutna terapija, obiteljska anamneza, rizik suicida i mogućnost toksičnosti lijeka kod predoziranja, nuspojave, cijena i želje pacijenta, interakcije s drugim lijekovima, odgovor na terapiju kod rodbine u prvom koljenu.

Nisu dokazane razlike u učinkovitosti i brzini nastupa učinka između skupina antidepresiva, iako su neki triciklički antidepresivi (amitriptilin i klomipramin) i venlafaksin pokazali blago povećanu učinkovitost kod teško depresivnih hospitaliziranih pacijenata. Međutim, razlikuju se značajno u profilu nuspojava, mogućnosti interakcija s drugim lijekovima i opasnosti od toksičnosti kod predoziranja te time značajno utječu na kontinuiranost uzimanja terapije što treba uzeti u obzir kod propisivanja adekvatnog lijeka (Bauer i suradnici 2013).

Kod propisivanja antidepresivnih lijekova, lijek prvog izbora treba biti jedan iz skupine SSRI (NICE smjernice 2009). Ostali lijekovi koji se mogu razmatrati kao prva linija su mirtazapin, SNRI i tetraciklički antidepresivi, bupropion, tianeptin i agomelatin. TCA se razmatraju kao druga linija. MAO inhibitori su druga i treća linija te se većinom razmatraju kao opcija u depresiji rezistentnoj na terapiju, s izuzetkom reverzibilnog inhibitora moklobemida koji se često uzima i kao prva linija (Bauer i suradnici 2013).

Prema hrvatskim kliničkim smjernicama za liječenje depresivnog poremećaja, za početak liječenja mogu biti korišteni svi antidepresivi tzv. druge generacije, a tetraciklički antidepresivi spadaju pod drugi izbor. U drugi izbor se ubrajaju uz TCA još i kvetiapin, olanzapin, aripiprazol, lamotrigin i litij. Hrvatske kliničke smjernice kao treći izbor navode antipsihotike ziprasidon, risperidon, klopazapin, litij, lamotrigin, valproat i hormone štitnjače. Na našem tržištu nema neselektivnih MAOi. Prisutan je samo selektivni i reverzibilni MAOI moklobemid (Mihaljević-Peleš i Šagud 2013).

Određene specifične preporuke postoje kad se radi o depresivnoj epizodi sa psihotičnim simptomima te depresivnoj epizodi s povećanim rizikom suicida. Kod depresije sa psihotičnim simptomima u terapiju se inicijalno uvodi antidepresiv u kombinaciji s antipsihotikom.

U svakoj depresiji treba procijeniti rizik za suicid te postoje određeni rizični čimbenici koji mogu u tome pomoći. Ti čimbenici su: afektivni poremećaji, slaba kontrola impulsa, očaj i beznade, dob i spol (muškarci 20-30 godina i stariji od 50, žene 40-60 godina), povijest prethodnih pokušaja samoubojstva (najvažniji čimbenik), obiteljska povijest pokušaja samoubojstva, pozitivna obiteljska anamneza početka poremećaja raspoloženja u ranoj životnoj dobi, zloupotreba sredstava ovisnosti (alkohol), bračni status (samci, rastavljeni, udovac/ica), nagla promjena socioekonomskog statusa (gubitak posla, novčani gubitak, neželjeno umirovljenje) i nedostatak podrške. Kombinacija faktora povećava rizik za samoubojstvo. Kratkoročna kontrola pokušaja samoubojstva se može postići dodatkom benzodiazepina terapiji dok u kontinuiranoj terapiji (profilaksa) litij može biti učinkovit. Kod visoko suicidalnih pacijenata EKT je prva linija terapije (ne antidepresivi). Preporučuje se dodatna psihoterapija s kratkoročnim ciljem izgradnje intenzivnog kontakta i podrške dok kriza ne prođe (Bauer i suradnici 2013).

U fazi stabilizacije terapijskog učinka se koristi isti lijek koji je bio uspješan u liječenju akutne faze u istoj dozi (Bauer i suradnici 2013). U fazi održavanja, za uspješnost terapije je potrebno kontinuirano uzimanje lijekova, stoga je nužno ostvariti bliski terapeutski odnos i vršiti stalnu edukaciju. Lijek prvog izbora u ovoj fazi je onaj kojim je postignuta remisija u akutnoj fazi ili litij (u slučaju uspješne primjene litija u akutnoj fazi). Ako jedan lijek ne dovede do odgovarajućeg ishoda, sljedeća linija je kombinacija litija i antidepresiva.

7.4.2. Trajanje liječenja

Liječenje akutne depresivne epizode antidepresivima treba trajati 6 -12 tjedana. U prva dva tjedna dok antidepresivi ne počnu djelovati, ili ako je riječ o izraženoj tjeskobi ili razdražljivosti i nesanici, propisuju se benzodiazepini. Pacijent se prati tijekom 6 do 8 tjedana te ukoliko ne pokaže odgovor na terapiju ni nakon propisivanja optimalne doze te isključivanja ostalih uzroka neuspješnog odgovora, treba razmotriti primjenu novog antidepresiva ponovno kroz 6 do 8 tjedana (Katić, Švab i suradnici 2013). Pacijenta nakon početka terapije treba pažljivo pratiti tijekom prvih dana ili tjedana zbog mogućeg rizika suicida. Za početak djelovanja antidepresiva potrebno je u prosjeku 2 do 3 tjedna, ponekad čak i 3 do 4 tjedna.

Nakon liječenja akutne depresivne epizode, slijedi faza stabilizacije terapijskog učinka. To znači da se antidepresivi trebaju uzimati najmanje 6 mjeseci od remisije ili onoliko dugo koliko je trajala prethodna depresivna epizoda (ovisno što je duže) (Sadock i Sadock 2007). Prema WFSBP smjericama trajanje te faze treba biti 6-9 mjeseci (Bauer i suradnici 2015).

Faza održavanja treba trajati najmanje dvije godine uz postizanje doze lijeka koja je bila učinkovita kod akutne epizode, osim kod pojave neželjenih učinka i drugih razloga za smanjivanje doze. Trajanje liječenja još nije konačno definirano, a može trajati od tri godine pa sve do doživotnog uzimanja lijekova, a procjenjuje se individualno, ovisno o rizicima povratka simptoma (Bauer i suradnici 2015).

Kod prekida terapije antidepresivima, doza se treba postupno snižavati, najčešće kroz period od 4 tjedna (NICE smjernice 2009).

7.4.3. Neuspješan odgovor na terapiju

Najmanje 30 % pacijenata s koji imaju depresivnu epizodu neće odgovoriti na terapiju s prvim lijekom koji je propisan (Bauer i suradnici 2013). Prvi postupak u tom slučaju treba biti ispitivanje mogućih razloga koji bi mogli biti uzrok te situacije. Kreće se od ponovne evaluacije ispravnosti dijagnoze i redovitosti primjene lijeka. Kad se isključe navedeni uzroci, postoji nekoliko mogućnosti.

Sve mogućnosti koje dolaze u obzir u slučaju neadekvatnog odgovora na terapiju su:

1. Povećanje (do maksimalne doze) početnog antidepresiva
2. Zamjena antidepresiva drugim iz iste skupine (pr. zamjena jednog SSRI drugim SSRI)
3. Zamjena antidepresiva jedne skupine antidepresivom neke druge skupine
4. Kombinacija dvaju antidepresiva različitih skupina
5. Kombinacija antidepresiva s lijekom koji ne spada u skupinu antidepresivnih lijekova
6. Kombinacija antidepresiva sa psihoterapijskim intervencijama
7. Kombinacija antidepresiva s nefarmakološkom terapijom (pr. fototerapija, EKT, deprivacija sna)

Najčešća pogreška koja dovodi do neuspješnog terapijskog učinka je premalena doza i primjena lijeka kroz kratak vremenski period. Preporuka je da se, ukoliko neželjeni učinci to ne onemogućuju, doza podiže do maksimalno preporučene i održi na toj razini najmanje 4 do 5 tjedana prije nego se terapija proglašena neuspješnom. Ako pacijent ne počne odgovarati na adekvatne doze antidepresiva nakon 2 do 3 tjedna, može se odrediti plazmatska koncentracija lijeka, ukoliko je test dostupan.

Pravilo je da nakon neuspješne inicijalne terapije sljedeća linija liječenja je zamjena lijeka. 30-50 % osoba nema povoljan terapijski odgovor na terapiju jednim od SSRI (Mihaljević-Peleš i Šagud 2014.). Usporedbe pojedinih lijekova iz skupine SSRI nisu pronašle razliku u učinku, ali postoji značajna individualna razlika u odgovoru na pojedini SSRI. Primjerice, više od 50 % osoba koje nisu odgovorile adekvatno na prvi izbor iz SSRI skupine, odgovorit će na zamjenu istog nekim drugim lijekom iz te skupine. Stoga je opravdano prije prelaska na lijek druge skupine, kod neadekvatnog odgovora, prvo pokušati sa zamjenom jednog SSRI drugim lijekom iz te iste skupine (Sadock i Sadock 2007).

Kod zamjene antidepresiva jedne skupine onim iz druge skupine, WFSBP smjernice ističu da je zamjena SSRI venlafaksinom ili tranilciprominom opravdana (Bauer i suradnici 2013). Umjesto zamjene lijeka nakon neadekvatnog inicijalnog odgovora, kombinacija lijekova može biti od pomoći kod pacijenata koji su pozitivno reagirali na inicijalnu terapiju, međutim još nije uslijedila potpuna remisija (Sadock i Sadock 2007).

7.4.4. Kombinacija lijekova

Prema NICE smjernicama kombinirati se mogu dva lijeka iz skupine antidepresiva te jedan antidepresiv i jedan lijek koji ne spada u tu skupinu. Potreban je oprez i NICE smjernice preporučuju upotrebu dvaju lijekova u kombinaciji, ako su sigurni kada se primjenjuju zajedno te ističu mogućnost izraženijih nuspojava u tom slučaju. Također, odluku treba temeljiti na dokazima učinkovitosti izabranog načina liječenja i mogućnosti sinergističkog djelovanja dvaju lijekova (NICE smjernice 2009)

Bauer i suradnici u WFSBP smjernicama navode kombinaciju SSRI i jednog od inhibitora presinaptičkih autoreceptora (pr. mirtazapina) kao izbor utemeljena na dokazima u slučaju kada je monoterapija neuspješna. Kombinacija ireverzibilnih MAO inhibitora sa SSRI

i ostalim antidepresivima koji djeluju na serotoninergički sustav (pr.klomipramin, venlafaksin) se treba izbjegavati zbog rizika serotoninergičkog sindroma (Bauer i suradnici 2013).

WFSBP smjernice preporučuju razmatranje kombinacije antidepresivnog lijeka s lijekom koji ne spada u skupinu antidepresiva u slučaju neuspješnog odgovora na inicijalnu terapiju ili kada je taj odgovor nepotpun s ciljem pojačanja djelovanja lijeka. Takva strategija može dovesti do razvoja brzog učinka (Bauer i suradnici). U tom slučaju jedina dokazana djelotvorna kombinacija je ona s litijem (NICE smjernice 2009). Može se primjenjivati sa širokim spektrom antidepresiva uključujući SSRI i TCA. Litij se treba primjenjivati 2-4 tjedna s ciljem postizanja odgovora pacijenta na terapiju. Serumske koncentracije litija trebaju biti 0.6-0.8 mmol/L. U slučaju odgovora, litij se treba nastaviti primjenjivati najmanje 12 mjeseci (Bauer i suradnici 2013). Nužno je praćenje bubrežne funkcije i funkcije štitne žlijezde prije započinjanja terapije te zatim svakih 6 mjeseci, EKG praćenje kod osoba s povećanim kardiovaskularnim rizikom te praćenje serumske koncentracije litija 1 tjedan nakon započinjanja terapije, nakon svake promjene doze sve do postizanja stabilne doze i nakon toga svakih 3 mjeseca.

Ne preporučuje se kombinacija antidepresiva s buspironom, karbamazepinom, lamotriginom ili valproatom jer nema dovoljno dokaza o njihovoj zajedničkoj upotrebi. Ne preporučuje se zajednička primjena antidepresiva s pindololom i tiroidnim hormonima jer nema dovoljno dokaza koji govore u prilog njihovoj učinkovitosti. Kod osoba koje nisu odgovorile na farmakološke ili psihološke intervencije treba razmotriti kombinaciju antidepresiva s kognitivno-bihevioralnom terapijom (NICE smjernice 2009).

7.4.5. Depresija rezistentna na terapiju (TRD)

Depresija se smatra rezistentnom na terapiju kada nakon najmanje dva različita antidepresivna lijeka primijenjena u adekvatnim dozama kroz adekvatan vremenski period nije došlo do poboljšanja. U kliničkoj praksi ovaj tip depresije je najčešće rezultat neadekvatne doze i nedovoljno dugog razdoblja uzimanja lijekova. Prava depresija rezistentna na terapiju čini manji broj dijagnosticiranih depresija rezistentnih na terapiju. Ponavljajući neuspješni terapijski sljedovi mogu biti štetni te pridonijeti negativnom ishodu liječenja

(Bauer i suradnici 2013). Dolazi do znatnog poremećaja funkcioniranja osobe i velikih troškova te je potrebno pronaći adekvatnu terapiju.

Tri glavne strategije u liječenju TRD-a su optimizacija doze, kombinacija lijekova ili dodatak lijeka u svrhu poboljšanja učinka te promjena terapije, a dolaze u obzir i alternativni terapijski postupci poput elektrostimulacije vagalnog živca, duboke stimulacije mozga. Sve navedene strategije su opisane u drugim dijelovima ovog rada.

7.5. PSIHOTERAPIJA

Psihoterapija ima važnu ulogu u terapiji depresivnih poremećaja. Kod evaluacije istraživanja koja se tiču psihoterapije treba imati na umu da, za razliku od istraživanja lijekova, ovdje je onemogućena primjena i usporedba s placebom, a također i slijepe studije koje bi uspoređivale učinke psihoterapije i farmakoterapije. Stoga su istraživanja u području psihoterapije otežana i podložna odstupanjima koja mogu rezultirati potpuno nepouzdanim rezultatima. Međutim, unatoč tome postoje brojne psihoterapijske tehnike koje se primjenjuju pri liječenju depresivnih poremećaja u raznim indikacijama i pri tom pokazuju uspjeh.

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) je strukturirana terapija i ima edukativni pristup te pokušava kroz suradnju pomoći osobi s depresijom u prepoznavanju negativnih obrazaca mišljenja te konačno reevaluaciji mišljenja. Nužno je da osobe vježbaju reevaluaciju mišljenja i ponašanja te dobivaju takozvane domaće zadaće. Ovaj pristup se ne temelji na podsvjesnim konfliktima i ne nudi interpretaciju kao u psihodinamskoj psihoterapiji (NICE smjernice 2009). Usmjerena je prema aktualnim problemima i njihovom rješavanju. Može se provoditi kao individualna ili grupna terapija. Terapija započinje otkrivanjem i mijenjanjem negativnih automatskih misli. Zatim se otkrivaju pogrešna bazična vjerovanja, pretpostavke i iskrivljena mišljenja (Begić 2011).

Interpersonalna terapija (IPT) je razvijena inicijalno za liječenje depresije. Ona se fokusira na trenutačne odnose i interpersonalne procese, ne intrapsihičke (pr. kao negativna vjerovanja u KBT-u, podsvjesne konflikte u psihodinamskoj psihoterapiji). Pomoću IPT-a se pokušavaju identificirati problemi interpersonalnih konflikata, gubitka i žalovanja, socijalnih vještina njihov utjecaj na trenutačne simptome i osjećaje. Simptomi se pokušavaju reducirati učenjem rješavanja ili prihvaćanja interpersonalnih problema. Karakteristika tretmana je poticanje razumijevanja nedavnih životnih događaja i razmatranje alternativnih načina pomoću kojih će se osoba nositi s interpersonalnim situacijama. Ova terapija je individualna, ali u posljednje vrijeme je razvijen i grupni oblik (NICE 2004).

Bihevioralna terapija je klinička primjena principa razvijenih u teoriji učenja. Temelji se na pretpostavci da neprikladni obrasci ponašanja nastaju jer osoba prima malo pozitivnih povratnih informacija i odbacivana je od društva. Rješavanjem neprikladnih ponašanja, pacijenti uče funkcionirati na način da primaju pozitivne poticaje (Sadock i Sadock

2007).Sastoji se od nekoliko faza te započinje opažanjem bolesnikova ponašanja i utvrđivanja problema. Zatim se zajedno s pacijentom određuje realističan i jasan cilj terapije te se na kraju izabire terapijska tehnika (Begić 2011).

KBT, IPT i bihevioralna terapija su jednako učinkovite kao i antidepresivi u terapiji akutne blage do umjerene depresivne epizode u odraslih. Kombinacija psihoterapije i antidepresiva nije pokazala veću učinkovitost od same psihoterapije u terapiji akutne blage do umjerene depresivne epizode, ali može biti učinkovitija u umjerenoj do teškoj depresivnoj epizodi (Anderson i suradnici 2008)

NICE smjernice kod osoba s perzistirajućim subliminalnim simptomima depresije ili blagom do umjerenom depresijom, ako nisu profitirali od općih mjera preporučuju KBT, IPT ili bihevioralnu terapiju. Kod osoba s umjerenom do teškom depresijom preporuka je kombinacija antidepresiva i KBT ili IPT. Osobama pod velikim rizikom za relaps depresivne epizode treba se ponuditi KBT koja može biti jedna od terapijskih mogućnosti u fazi održavanja terapijskog učinka. Kod osoba koje nisu odgovorile na početnu farmakološku ili psihološku intervenciju, može se razmotriti KBT.

Za sve osobe s depresijom, individualna KBT, IPT i bihevioralna terapija trebaju sadržavati 16-20 tretmana tijekom 3-4 mjeseca.Primjena grupne KBT prema NICE smjericama se preporučuje osobama s perzistirajućim subliminalnim simptomima depresije ili blagom do umjerenom depresijom, ako su odbili opće mjere. U toj indikaciji grupa treba sadržavati 8-10 sudionika, sastojati se od 10-12 sastanaka te trajati 12-16 tjedana.

7.6. ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA (EKT)

U elektrokonvulzivnoj terapiji osoba biva podvrgnuta djelovanju električne struje pri čemu se izazivaju terapijski, epileptički napadaji u mozgu u svrhu liječenja određenih poremećaja. Jedna od glavnih indikacija za EKT je depresija rezistentna na terapiju. Danas ona predstavlja učinkovitu i sigurnu terapijsku metodu za koju je potreban informirani pristanak bolesnika te obrada koja isključuje tjelesne bolesti u kojima bi ova terapija mogla biti štetna (Begić 2011). Kao prva linija terapije treba biti razmotrena u teškoj depresiji radi brzog olakšanja simptoma (pr.teška psihotična depresija, teška depresija sa psihomotornom retardacijom, depresija rezistentna na terapiju, teška suicidalnost, dugotrajno odbijanje uzimanja hrane), kod pacijenata s prijašnjim pozitivnim odgovorom na EKT i kod trudnica (Bauer i suradnici 2013). Obično se daje 8-10 puta (Begić 2011). Primjenjuje se u hospitaliziranih pacijenata, iako se razvija praksa ambulantnog izvođenja EKT-a (Bauer i suradnici 2013). Prema hrvatskim zakonima, za primjenu EKT-a je potrebno mišljenje dva psihijatra. Nakon EKT-a je potrebno nastaviti uzimati antidepresive (Mihaljević-Peleš i Šagud 2013).

Brojne studije su dokazale učinkovitost EKT-a kao superiorne metode u odnosu na placebo i antidepresivne lijekove. Povezana je sa stopom remisije od 60-80 % s maksimalnim odgovorom nakon 2-4 tjedna. Nedostatak je trajanje učinka od svega par mjeseci bez prateće kontinuirane terapije. Dobro se tolerira i neželjeni učinci se javljaju u svega 0.4 % slučajeva. Najčešći su kognitivne teškoće, prolazni porast srčane frekvencije, krvnog i intrakranijskog tlaka (Bauer i suradnici 2013).

7.7. OSTALE TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

7.7.1. Deprivacija sna

Deprivacija sna može biti parcijalna, kada se bolesnik održava budnim dio noći, ili totalna, kada bolesnik ne smije spavati tijekom noći. Oko 60 % pacijenata s depresivnim poremećajem iskusi značajno, ali prolazno poboljšanje nakon totalne deprivacije spavanja, ali većina doživi relaps nakon sljedećeg noćnog spavanja (Bauer i suradnici 2013, Sadock 2007). To je jedina intervencija koja dovodi do trenutnog učinka koji se javlja isti dan, ali nema dokaza trajnom poboljšanju koje bi uslijedilo zbog deprivacije sna. Privlačna je zbog brzog postizanja učinka, neinvazivnosti, cijene te je dobro tolerirana od strane pacijenata. Zbog dokazanih pozitivnih učinaka na depresivni poremećaj, preporučuje se primjena deprivacije sna, poželjno totalne, kao pomoćne terapije u liječenju. Ona se može primjenjivati samostalno kod pacijenata koji ne uzimaju lijekove, zajedno s antidepresivima s ciljem ubrzanja odgovora na lijek i potencijacije učinaka antidepresivne terapije (Bauer i suradnici 2013).

7.7.2. Elektrostimulacija vagalnog živca (VNS)

Elektrostimulacija vagalnog živca je razvijena nakon što je u studijama, u kojima se ta tehnika koristila za terapiju epilepsije, uočeno poboljšanje raspoloženja kod pacijenata. Tako se došlo na ideju primjene te metode i kod depresivnog poremećaja. Ta tehnika se odnosi na stimulaciju lijevog *n.vagus* pomoću generatora koji je umetnut supkutano u stijenku lijevog dijela prsnog koša (slično kao srčani *pacemaker*) i povezan je s bipolarnim elektrodama koje su zakačene na lijevi *n.vagus* u vratu. Pretpostavlja se da *n.vagus* uzlaznim projekcijama utječe na metabolizam unutar limbičkih struktura. Stimulacija *n.vagus* je odobrena od strane FDA kao dugotrajna pomoćna terapija kod pacijenata s povratnim ili kroničnim velikim depresivnim poremećajem koji nisu odgovorili na najmanje 4 pokušaja intervencija antidepresivima (Sadock i Sadock 2007). Međutim, metoda je još nedovoljno istražena i učinkovitost je upitna.

7.7.3. Duboka stimulacija mozga (DBS)

Duboka stimulacija mozga je terapijska metoda koja obuhvaća postavljanje bilateralnih elektroda u specifične neuroanatomske dijelove mozga pri čemu se odvija kontinuirana stimulacija koja potječe od subkutano implantiranog generatora. U psihijatrijskim bolestima, nova je terapijska mogućnost te još nije pronađena optimalna neuroanatomska meta u koju bi se postavile elektrode. U istraživanjima su stimulirana različita područja mozga, uključujući ventralni strijatum i *nucleus accumbens*.

Kennedy, Giacobbe, Rizvi i suradnici su u svom istraživanju primijenili duboku stimulaciju cingulatnog girusa (Brodmannovo polje 25) na 20 ispitanika te je praćenje nastavljeno tijekom sljedećih 3-6 godina pri čemu su uključeni ispitanici koji nisu odgovorili na najmanje četiri različite terapijske intervencije. Utvrđen je dobar odgovor, poboljšanje fizičkog i socijalnog funkcioniranja te nisu opaženi značajni neželjeni učinci. Zaključak istraživanja je bio da postoje kratkoročni i dugoročni pozitivni učinci ove metode, ali potrebno je daljnje istraživanje (Kennedy, Giacobbe, Rizvi i suradnici 2011). Istraživanja DBS nisu još uvijek provedena na dovoljno velikom broju ispitanika da bi se mogli donositi relevantni zaključci, metoda je invazivna što pridonosi kompliciranosti njezine primjene te može biti razmatrana jedino u kontekstu depresije rezistentne na terapiju.

8. ZAKLJUČAK

Brojni terapijski pristupi su razvijeni u liječenju depresije. Međutim, unatoč razvoju medicine, brojnim istraživanjima na području psihijatrijskih bolesti, novim saznanjima o etiološkim mehanizmima bolesti, depresija i dalje u značajnom broju slučajeva ostaje neprepoznata, neadekvatno ili neuspješno liječena. Razvijen je velik broj smjernice koje pokušavaju usmjeriti liječnike prema što uspješnijem liječenju, međutim daljnja istraživanja su potrebna kako bi se preporuke unaprijedile. Težnja u budućnosti je prema individualizaciji terapije te izboru pravog lijeka za točno određenog pacijenta u pravo vrijeme i u adekvatnoj dozi. Težnja za novim spoznajama je pomakla istraživanja na razinu gena i genoma prema farmakogenomici/farmakogenetici. Iako za sada ne postoje rezultati koji bi se mogli široko primjenjivati u kliničkoj praksi, otkriveni su neki mogući geni, njihovi polimorfizmi i mehanizmi putem kojih oni ostvaruju svoj učinak te mogu biti odgovorni za izraženu razliku u odgovoru na liječenje depresivnih poremećaja te pojavi depresije među pojedincima (pr. polimorfizmi gena za SERT i BDNF). No, dok nova saznanja i metode ne budu primjenjive u kliničkoj praksi, temelj uspješnog liječenja depresije treba biti cjeloviti pristup u kojem se pojedinca promatra kroz fizičko, psihičko i socijalno funkcioniranje te na temelju zaključaka i suradnje s pacijentom i njegovom obitelji, određuje specifična terapija za svakog pojedinog pacijenta.

9. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Almi Mihaljević-Peš na stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim kritičarima koji su našli vremena i volje da sadržajno i strukturno komentiraju ovaj rad.

Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci, razumijevanju i mogućnosti školovanja koju su mi pružili.

10. LITERATURA

1. Anderson, I. M., Ferrier, I. N., Baldwin, R. C., Cowen, P. J., Howard, L., Lewis, G., ... & Tylee, A. (2008). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 22(4), 343-396.
2. Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., & Möller, H. J. (2013). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 14(5), 334-385.
3. Bauer, M., Severus, E., Köhler, S., Whybrow, P. C., Angst, J., & Möller, H. J. (2015). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(2), 76-95.
4. Begić D. (2011) Paradigme (modeli) u psihijatriji. U: Begić D. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada
5. Brunton L.L., Chabner B. A., Knollman B. C. (2011). Drug Therapy of Depression and Anxiety Disorders; Brunton Laurence L. (Ur.) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; NY; McGraw-Hill
6. Demyttenaere, K., Bruffaerts, et al. (2004). Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 291(21), 2581-2590.
7. Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J., ... & Whiteford, H. A. (2013). Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Medicine*, 10(11), e1001547.
8. Geddes J., Price J., McKnight R., et al. (2012). Psychiatry, 4th Edition, New York, Oxford University Press Inc.
9. Katzung B.G, Masters S.B., Trevor A.J. (2012). Temeljna i klinička farmakologija, Jedanaesto izdanje , Zagreb, Medicinska naklada

10. Kennedy, S. H., Giacobbe, P., Rizvi, S. J., et al. (2011). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 502-510.
11. Lépine, J. P., & Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7(Suppl 1), 3.
12. Mihaljević-Peš A i Šagud M. (2013). Psihofarmakološke smjernice za liječenje depresije. *Medix* 106,151-155.
13. Mihaljević-Peš A., Šagud M. (2014). Antidepresivi u kliničkoj praksi, Zagreb, Medicinska naklada.
14. Milica Katić, Igor Švab i suradnici (2013). Obiteljska medicina, Zagreb, Alfa d.d.
15. NCCMH (2004). Depression: Management of Depression in Primary and Secondary Care. Leicester and London: The British Psychological Society and the Royal College of Psychiatrists. [Full guideline]
16. NICE (2009). *Depression: the Treatment and Management of Depression in Adults (Update)*. NICE clinical guideline 90. Available at www.nice.org.uk/CG90 [NICE guideline]
17. Sadock BJ, Sadock VA. (2007). Kaplan & Sadock's Synopsis Of Psychiatry, 10th Edition, Lippincott Williams & Wilkins
18. Silobrčić Radić M, Jelavić M. (2011), Mentalni poremećaji u Rebulici Hrvatskoj, Zagreb, Uvez, d.o.o.
19. World Health Organization. (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11.08.1990. u Zadru gdje sam 2009. godine maturirala u Gimnaziji Franje Petrića s odličnim uspjehom. Godine 2009. sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivno govorim engleski jezik te poznajem osnove talijanskog i njemačkog jezika.

Od 2014. godine demonstrator sam na Pedijatriji na Odjelu za reumatologiju. Aktivni sam član studentske organizacije CroMSIC od 2011.godine te sam sudjelovala u brojnim volontiranjima i akcijama tijekom godina članstva. U slobodno vrijeme, od lipnja 2014. godine, volontiram u Udruzi za rijetke bolesti kao aktivan član. U kolovozu 2014. godine odradila sam jednomjesečnu praksu u Sveučilišnoj bolnici, Tampere, Finska, na Odjelu za neurološke bolesti u programu razmjene studenata za koju je zadužen CroMSIC. U kolovozu 2015.godine odradit ću jednomjesečnu studentsku praksu u Poljskoj, također u programu razmjene studenata.