

# MEDIX

Srpanj 2013.  
Supl. I  
God. XIX  
UDK-61  
ISSN 1845-2124

SPECIJALIZIRANI MEDICINSKI DVOMJESEČNIK

[www.medix.com.hr](http://www.medix.com.hr)

**SUPLEMENT**

## Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja

**Hrvatski liječnički zbor**

**Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju**

**Hrvatsko psihijatrijsko društvo**

**Hrvatsko društvo za psihofarmakoterapiju i biologijsku  
psihijatriju**



# Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja

**Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju HLZ-a**  
(predsjednica: prof. dr. sc. Slađana Štrkalj-Ivezić, dr. med.)

**Hrvatsko psihijatrijsko društvo**  
(predsjednik: prof. dr. sc. Vlado Jukić, dr. med.)

**Hrvatsko društvo za psihofarmakoterapiju i biologijsku psihijatriju HLZ-a**  
(predsjednik: prof. dr. sc. Miro Jakovljević, dr. med.)

**SAŽETAK** Smjernice za liječenje depresije temelje se na smjernicama vodiča različitih psihijatrijskih svjetskih udruženja i hrvatske kliničke prakse. Namijenjene su liječenju depresivnih epizoda kod odraslih te kod djece i adolescenata u kliničkoj psihijatrijskoj praksi i u ordinaciji liječnika obiteljske medicine. Smjernice uključuju različite postupke koji doprinose uspješnom kliničkom vođenju oboljelih od depresije, a uključuju: postavljanje dijagnoze, procjenu suicidalnog rizika, procjenu potrebe za bolničkim liječenjem, psihobiosocijalnu formulaciju bolesti na temelju koje se donosi individualni plan liječenja, smjernice za primjenu psihofarmaka s preporukama prvog, drugog i trećeg izbora liječenja, smjernice za psihoterapijsko liječenje, metode samopomoći, psihosocijalne metode i indikacije za primjenu neurostimulativnih bioloških metoda liječenja. Smjernice ističu važnost individualnog planiranja liječenja te uspostavljanja odnosa povjerenja i terapijskog saveza. Također, sadrže i različite druge smjernice vezane uz doziranje lijeka, trajanje liječenja, prekid liječenja, nuspojave, evaluaciju liječenja, prevenciju ponovne epizode bolesti, te specifičnosti liječenja vezane uz stariju te mlađu i adolescentsku dob. Također su korisne u liječenju distimije. Smjernice su pomoć liječnicima u donošenju odluka koje se tiču planiranja i izbora liječenja bolesnika u svakodnevnoj praksi, te pridonose kvaliteti i uspješnosti liječenja.

**KLJUČNE RIJEČI** depresija; psihofarmaci; psihoterapija; rehabilitacija; smjernice

Smjernice za liječenje depresije Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju, Hrvatskog psihijatrijskog društva i Hrvatskog društva za psihofarmakoterapiju i biologijsku psihijatriju HLZ-a temelje se na pregledu vodiča različitih psihijatrijskih svjetskih udruženja<sup>1-5</sup> i druge relevantne literature, uz uvažavanje hrvatske kliničke prakse. Najviše smo se oslanjali na novije publicirane vodiče<sup>1-4</sup>, osobito na kliničke smjernice Kanadske mreže za poremećaje raspoloženja i anksiozne poremećaje. Budući da su Kliničke smjernice za liječenje depresije Hrvatskog društva za kliničku psihijatriju objavljene 2000. godine u sklopu projekta Ministarstva zdravstva<sup>6</sup> ove smjernice također predstavljaju reviziju navedenog dokumenta. Terapijske smjernice za liječenje depresije, ovdje prikazane, namijenjene su liječenju u kliničkoj psihijatrijskoj praksi i u ordinaciji liječnika obiteljske medicine. Smjernice obuhvaćaju blage, srednje i teške epizode bolesti te preporuke za liječenje depresije u starijoj i adolescentskoj dobi. Smjernice su pomoć liječnicima u donošenju odluka koje se tiču planiranja i izbora liječenja u svakodnevnoj praksi.

Smjernice za izbor liječenja, s obzirom na to da se temelje na istraživanjima i na kliničkoj praksi, mogu se podijeliti na preporuke I-IV stupnja<sup>1</sup>:

1. Preporuke prvog stupnja, koje se temelje na čvrstim kliničkim dokazima (barem dva randomizirana klinička istraživanja, prednost imaju pla-

cebo kontrolirana istraživanja, kao i metaanalize, vrlo visoke pouzdanosti) (I)

2. Preporuke drugog stupnja koje se temelje na umjereno čvrstim dokazima (barem jedno randomizirano kliničko istraživanje i metaanaliza sa širim rasponom pouzdanosti) (II)
3. Preporuke trećeg stupnja, koje se provode individualizirano (nerandomizirane studije, serije slučajeva, kvalitetne retrospektivne studije i sl.) (III)
4. Preporuke četvrtog stupnja su ekspertna mišljenja i konsenzusi (IV).

U daljnjem tekstu ovih kliničkih smjernica rimski brojevi I-IV u zagradama označavat će pouzdanost preporuka određenog liječenja.

## DEPRESIJA JE VODEĆI JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

Depresivni poremećaji zbog proširenosti i često ozbiljnih posljedica predstavljaju u Hrvatskoj, kao i na globalnoj razini, jedan od prioritarnih javnozdravstvenih problema. Prema svjetskim podacima trenutna prevalencija depresivnih poremećaja varira između 2 i 10%, ovisno o definiciji depresije i promatranoj populaciji.<sup>7-9</sup> Doživotna prevalencija depresije u odraslih osoba procjenjuje se do 18%, a doživotni rizik obolijevanja raste

na 20-30%.<sup>8,9</sup> Žene češće obolijevaju od depresije; omjer oboljelih žena u odnosu na muškarce iznosi od 1,5:1 do 2:1.<sup>6-8</sup> 15-20% osoba s depresivnim poremećajem završava život samoubojstvom. Prema procjeni Globalnog opterećenja bolestima (engl. *Global burden of disease* – GBD) za 2004. godinu, unipolarni depresivni poremećaji su na trećem mjestu ukupnog opterećenja bolestima (godine života prilagođene dizabilitetu/DALYs), kako za Europsku regiju tako i za svijet, s udjelima 5,6% i 4,3% (tablica 1). Također, unipolarni depresivni poremećaji vodeći su uzrok u ukupnom dizabilitetu kod oba spola (godine života s dizabilitetom/YLD) s udjelima 13,4% za žene i 8,3% za muškarce.<sup>10</sup> Nastave li se dosadašnji demografski i epidemiološki trendovi, projekcije za 2030. godinu govore da će unipolarni depresivni poremećaji postati vodeći uzrok opterećenja bolestima (DALYs) na svjetskoj razini s udjelom 6,2%.<sup>10</sup>

Veličina problema i trendovi pobola depresivnih poremećaja u Hrvatskoj temelje se na analizi bolničkog pobola, budući da su podaci za razinu primarne zdravstvene zaštite i specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite za ove dijagnoze nedostadni. Depresivni poremećaji u bolničkom pobolu, koji uključuje hospitalizacije zbog depresivnih epizoda i povratnog depresivnog poremećaja, jedan su od vodećih uzroka sa značajnim udjelom u ukupnom broju hospitalizacija zbog mentalnih poremećaja, kao i prema korištenju dana bolničkog liječenja. U razdoblju od 1995. do 2011. godine uočen je uzlazni trend u bolničkom pobolu zbog depresivnih poremećaja sa značajnim porastom broja i stopa hospitalizacija, ukupno i prema spolu. Broj hospitalizacija

žena skoro je dvostruko veći nego muškaraca. Najveći broj i najviše stope hospitalizacija za oba spola bilježe se za dob 40-59 godina. Unipolarni depresivni poremećaji nalaze se na trećem mjestu uzroka opterećenja bolesti, prema pojedinačnim dijagnostičkim kategorijama, s udjelom od 7,5% u ukupnom opterećenju bolestima za Hrvatsku.<sup>10,11</sup> Depresivni poremećaji na trećem su mjestu bolničkog pobola zbog mentalnih poremećaja u 2011. godini s udjelom 13,1% u hospitalizacijama i 9,8% u korištenju dana bolničkog liječenja (BOD). Registrirano je ukupno 5529 hospitalizacija zbog depresivnih poremećaja za koje je korišteno 153.756 BOD-ova. Prosječno liječenje po jednoj hospitalizaciji iznosilo je 27,8 dana.<sup>12</sup>

#### SMJERNICE ZA KLINIČKO VOĐENJE I PLANIRANJE LIJEČENJA DEPRESIJE

Dijagnosticiranje i liječenje depresije zahtijeva sveobuhvatan pristup koji uključuje rano prepoznavanje, dobru dijagnostičku i diferencijalno-dijagnostičku procjenu, prepoznavanje vodećih simptoma kliničke slike, procjenu suicidalnog rizika, što raniji početak liječenja, individualno planiranje različitih postupaka liječenja, izbor terapijske sredine, te plan prevencije ponovne epizode.

#### I. USPOSTAVLJANJE DIJAGNOZE BOLESTI S PROCJENOM TEŽINE EPIZODE POREMEĆAJA

Uspostavljanje dijagnoze bolesti s procjenom težine epizode poremećaja uključuje sljedeće postupke:

1. Provođenje dijagnostike epizode prema MKB-u (tablica 2 i 3); 2. Isključenje bipolarnog poremećaja i depresije na osnovi tjelesnog stanja (tablica 4); 3. Procjenu prisutnosti komorbiditeta psihičke/tjelesne bolesti; 4. Procjenu funkcioniranja (brige o sebi, socijalno i radno funkcioniranje); 5. Procjenu suicidalnog rizika (tablica 5).

Dijagnoza depresivne epizode postavlja se nakon cjelovitog psihijatrijskog pregleda temeljem dijagnostičkih kriterija sadržanih u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti – Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja – Deseta revizija koju je definirala Svjetska zdravstvena organizacija (MKB-10).<sup>13</sup> Premda postoje različite ocjenske ljestvice koje se mogu koristiti u dijagnosticiranju depresije, klinički intervju je osnovna metoda za dijagnosticiranje depresije. Prilikom dijagnostičke procjene u kliničkom intervjuu za postavljanje dijagnoze potrebno je *utvrditi postojanje simptoma* koji opravdavaju postavljanje dijagnoze depresije (tablica 2), odrediti *težinu depresivne epizode* (blaga, srednja, teška) (tablica 3) procjenom broja i intenziteta simptoma, osobito prisutnost tipičnih simptoma i oštećenja funkcioniranja koje se odnosi na samozbrinjavanje, socijalne, obiteljske odnose, školovanje i posao te procjenu suicidalnog rizika. Prisutnost psihotičnih simptoma određuje tešku depresivnu epizodu s psihotičnim obilježjima.

Pomoć u procjeni težine epizode može pružiti primjena ocjenske ljestvice HAMD-17, koja se često koristi

**TABLICA 1. Vodeći uzroci opterećenja bolestima (DALYs), procjene za svijet za 2004. godinu te projekcije za 2030. godinu**

2004.	%	2030.	%
Infekcije donjeg dišnog sustava	6,2	Unipolarni depresivni poremećaji	6,2
Dijarealne bolesti	4,8	Ishemijska bolest srca	5,5
Unipolarni depresivni poremećaji	4,3	Ozljede u prometnim nesrećama	4,9
Ishemijska bolest srca	4,1	Cerebrovaskularna bolest	4,3
HIV/AIDS	3,8	KOBP	3,8
Cerebrovaskularna bolest	3,1	Infekcije donjeg dišnog sustava	3,2
Prematuritet i niska porođajna težina	2,9	Gubitak sluha kod odraslih	2,9
Asfiksija i trauma pri porodu	2,7	Refrakcijske anomalije	2,7
Ozljede u prometnim nesrećama	2,7	HIV/AIDS	2,5
Neonatalne infekcije i ostali uzroci u perinatalnom periodu	2,7	Šećerna bolest	2,3

**TABLICA 2. Simptomi potrebni za postavljanje dijagnoze depresivne epizode F32–F33 (za postavljanje dijagnoze potrebno je najmanje dva tipična i dva druga simptoma)**

<b>Tipični simptomi</b>
1. depresivno raspoloženje 2. gubitak interesa i zadovoljstva 3. smanjenje energije i povećana zamorljivost
<b>Drugi česti simptomi su:</b>
4. poremećen san 5. smanjen apetit 6. smanjena koncentracija i pažnja 7. smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje 8. ideje krivnje i bezvrijednosti 9. sumoran i pesimističan pogled na budućnost 10. ideje o samoozljeđivanju ili suicidu

za praćenje napretka u liječenju;<sup>14</sup> težina epizode: *blaga* 18-24 boda, *srednje teška* 24-28 bodova i *teška* 28 bodova i više. Za procjenu funkcioniranja u dnevnoj rutini, socijalnog i radnog funkcioniranja koje određuju težinu depresije potrebno je koristiti smjernice MKF-klasifikacije funkcioniranja.<sup>15</sup> Od pomoći može biti i skala socijalnog funkcioniranja prilagođena prema MKF-u.<sup>16</sup>

#### Osnovni principi dijagnostike:

1. Dijagnoza depresije opisane od F32 do F33 postavlja se uvijek kada je zadovoljen kriteriji minimalnog broja simptoma potrebnih za postavljanje dijagnoze i kriterij minimalnog trajanja simptoma, od minimum dva tjedna uz procjenu težine epizode (tablica 2 i 3).
2. Dijagnoza se postavlja bez obzira u kojim okolnostima su simptomi nastali (značajni vanjski faktori stresa ili drugi značajni psihološki faktori koji su mogli pridonijeti pojavi depresivnog poremećaja).
3. Dijagnoza depresije se ne postavlja ako se simptomima bolje mogu dijagnosticirati kao neki drugi jasno prepoznatljiv psihički poremećaj klasificiran na drugom mjestu (tablica 4).
4. Treba isključiti pseudodepresiju: somatsku bolest (kao npr. hipotireozu) i neželjene efekte nekih lijekova – (vidi diferencijalnu dijagnozu depresije i tjelesnih stanja).
5. U slučaju samoozljeđivanja ili pokušaja suicida u toku depresivne epizode potrebno je dodatno šifrirati šifre (X60-X84) uz šifru depresivne epizode.
6. U slučaju kada postoji dovoljno podataka za postavljanje dvije ili više dijagnoza psihičkog poremećaja, potrebno je dijagnoze navesti kao komorbiditetne dijagnoze (npr. PTSP F43.1; Depresivna epizoda F32.2).
7. Važno je odrediti radi li se o *prvoj (F32) ili ponovljenoj depresivnoj epizodi (F33)*. Kada se radi o ponovljenoj epizodi, potrebno je procijeniti dosadašnji tijek bolesti uključujući *procjenu remisije*, podatke o dosadašnjim liječenjima i procjenu njihove uspješnosti.

**TABLICA 3. Procjena težine epizode**

<b>Blaga depresivna epizoda, F32.0; povratna F33.0:</b> Najmanje 4 simptoma: najmanje 2 tipična + 2 druga + blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja
<b>Umjerena depresivna epizoda, F32.1; povratna F33.1:</b> Najmanje 5 simptoma: 2 tipična + 3 druga simptoma + umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja
<b>Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma, F32.2; povratna F33.2:</b> Najmanje 7 simptoma: 3 tipična simptoma + najmanje 4 druga, od kojih su neki izuzetno teški. Uobičajeno je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, a uobičajeno je prisutan i somatski sindrom. U slučaju vrlo teških simptoma moguće je postaviti dijagnozu za ovu epizodu i kada simptomi traju kraće od dva tjedna. Socijalne i radne aktivnosti osobe u teškoj depresivnoj epizodi su znatno ograničene
<b>Teška depresivna epizoda s psihotičnim simptomima, F32.3; povratna F33.3:</b> U ovom slučaju moraju biti zadovoljeni kriteriji za tešku depresivnu epizodu bez psihotičnih simptoma (F32.2; F33.2) uz dodatnu prisutnost psihotičnih simptoma (deluzija, halucinacija ili depresivni stupor)

Šifru F32, za depresivnu epizodu, možemo koristiti samo za dijagnosticiranje prve epizode bolesti, dok se sve druge epizode bolesti označavaju šifrom F33, kao ponovljene depresivne epizode

#### KOMORBIDITET

Depresija prati različite psihičke poremećaje.<sup>17</sup> To su prije svega anksiozni poremećaji (uključujući opsesivno-kompulzivni i posttraumatski stresni poremećaj), bolesti ovisnosti (uzrokovane alkoholom, kokainom, amfetaminom), poremećaji nagona (hranjenje, spavanje, spolni nagon), poremećaji ličnosti. Od tjelesnih bolesti depresija se pojavljuje s različitim bolestima, obično onima kroničnog tijeka, koje dovode do smanjenog funkcioniranja i invalidiziranja i koje su praćene bolnim sindromima. To su srčane bolesti, bolesti dišnog sustava, zloćudne bolesti, metaboličke bolesti, endokrinološke bolesti (dijabetes, hipotireoza). Depresija prati i niz neuroloških bolesti i oštećenja: cerebrovaskularnu bolest i njezine posljedice (inzult), Parkinsonovu bolest, epilepsiju, tumore mozga. U starijih se bolesnika depresija redovito pojavljuje u komorbiditetu s tjelesnim bolestima i oštećenjima.

#### DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA DEPRESIJE I PSIHIJATRIJSKIH, NEUROLOŠKIH I TJELESNIH BOLESTI

Depresiju treba razlikovati od drugih psihijatrijskih poremećaja, neuroloških i drugih tjelesnih bolesti. Što se tiče psihijatrijskih poremećaja, depresiju treba razlikovati od drugih poremećaja raspoloženja (prije svega bipolarnog afektivnog poremećaja), shizoafektivne psihoze, shizofrenije, anksioznih poremećaja (poglavito mješovitog anksiozno-depresivnog poremećaja), poremećaja ličnosti, somatoformnih poremećaja, poremećaja nagona, bolesti ovisnosti (simptomatski alkoholizam).

TABLICA 4. Diferencijalna dijagnoza depresivnog poremećaja F32–F33

Šifra	Dijagnoza	Obrazloženje
F43	Poremećaj prilagodbe	Jasna prisutnost psihosocijalnog stresora. Ne zadovoljava kriterije za depresivnu epizodu
F43.20	Kratkotrajna depresivna reakcija	Traje do jednog mjeseca. Ne zadovoljava pune kriterije za depresivnu epizodu
F43.21	Prolongirana depresivna reakcija	Postoji produženo izlaganje stresnoj situaciji koje ne prelazi dvije godine. Ne zadovoljava pune kriterije za depresivnu epizodu
F34.1	Distimija	Postoji izmjena normalnog raspoloženja s depresivnim u trajanju od nekoliko godina. Ne zadovoljava pune kriterije za depresivnu epizodu
F34.8	Dugi perzistirajući poremećaj raspoloženja	Ne zadovoljava pune kriterije za depresivnu epizodu i distimiju
F34.9	Perzistirajući poremećaj raspoloženja, neodređen	
F43.22	Mješovito anksiozno–depresivna reakcija	Niti jedan skup simptoma, kada se promatra odvojeno, nije dovoljno izražen da bi zadovoljio i opravdao odvojene dijagnoze
F20.5	Rezidualna shizofrenija	Kroz najmanje jednu godinu, retrogradno, dominiraju izrazito negativni simptomi
F20.4	Postshizofrena depresija	Dijagnoza shizofrenije unazad 12 mjeseci uz tek blaže pozitivne, a češće negativne simptome
F25.1	Shizoafektivni poremećaj, depresivni tip	Istovremeno postojanje depresivnih i shizofrenih simptoma (jedan od simptoma od a do d)
F31.3–F31.5	Bipolarni afektivni poremećaj, sadašnja epizoda depresivna	Zadovoljava kriterije za depresivnu epizodu. Morala je postojati barem jedna manična, hipomanična ili mješovita afektivna epizoda u prošlosti
F00–F03	Demencije (Alzheimerova, vaskularna, među bolestima klasificirana na drugo mjesto)	Oštećenje mozga, kognitivno propadanje
F06.32	Organski depresivni poremećaj klasificiran kao drugi mentalni poremećaj zbog oštećenja i disfunkcije mozga i tjelesne bolesti	Postoje sigurni dokazi za oštećenje ili bolest mozga ili drugo tjelesno stanje. Postavljamo dvije dijagnoze
F07.8	Drugi organski poremećaji ličnosti i ponašanja zbog bolesti, oštećenja ili disfunkcije mozga	Organski afektivni poremećaj desne polutke. Postoje blagi stupnjevi kognitivnog oštećenja koji ne dosežu do demencije
F10–F19	Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja uzrokovani uporabom psihoaktivnih tvari. Poremećaji raspoloženja za vrijeme ili nakon prestanka uzimanja psihoaktivne supstance	Anamneza pokazuje povezanost poremećaja s uzimanjem psihoaktivnih supstanci

Što se tiče neuroloških poremećaja, depresiju treba razlikovati od dementnih stanja, cerebrovaskularne bolesti, Parkinsonove bolesti, Huntingtonove koreje, epilepsije (osobito s ishodištem u temporalnom režnju), tumora mozga (posebno temporalne regije).<sup>18</sup> Brojne su tjelesne bolesti koje mogu „imitirati“ depresiju: kardiovaskularne bolesti, respiratorne bolesti, endokrina disfunkcija (štitnjače, gušterače, nadbubrežnih žlijezdi, gonada). Diferencijalnodijagnostički treba misliti i na AIDS, zloćudne bolesti, tuberkulozu. Lijekovi poput kortikosteroida, oralne hormonske kontracepcije, nekih antihipertenziva i antikonvulziva također mogu izazvati depresiju.

#### LABORATORIJSKI NALAZI I DRUGE PRETRAGE

Ne postoje specifični laboratorijski, niti dijagnostički testovi koji upućuju na razvoj depresivnog poremećaja. Ipak, pri dijagnostici, naročito prve epizode bolesti,

treba obavezno učiniti KKS, biokemijske nalaze, nalaze hormona štitnjače i EKG. Ovisno o prezentaciji kliničkih simptoma, koji mogu upućivati na organsku podlogu depresivnih simptoma, ponekad će biti potrebno učiniti EEG i CT mozga, kao i testiranje na psihoaktivne tvari. Druge pretrage treba učiniti u konzultaciji s drugim specijalistima.

**Screening u otkrivanju depresije.** S obzirom na veliki broj osoba kod kojih se prilikom obraćanja liječniku obiteljske medicine ne prepoznaje depresija, korisno je primjenjivati *screening* pitanja za otkrivanje depresije. Simptomi koji mogu pobuditi sumnju na depresiju uključuju: insomniju, gubitak apetita, značajan gubitak težine, gubitak interesa, suicidalne misli i planove, somatske poteškoće kojima nije pronađen uzrok. *Fokusiranost na somatske poteškoće često je prepreka postavljanju dijagnoze u općoj praksi.*<sup>19</sup> Dva jednostavna pitanja mogu pomoći u otkrivanju depresije: *Jeste li u*

posljednjih mjesec dana imali poteškoća sa smanjenim interesom ili zadovoljstvom u aktivnostima koje uobičajeno radite? i Jeste li se u proteklom mjesecu osjećali potišteno, depresivno ili bespomoćno?<sup>24,20</sup> Potvrđni odgovori na oba pitanja zahtijevaju daljnje detaljno ispitivanje. Primjena screening instrumenata, poput samoprocjenskog Beckovog instrumenta (BDI), može biti od velike pomoći u dijagnostičkom procesu i procesu praćenja napretka.<sup>21</sup> Za isključivanje bipolarnog poremećaja korisno je provesti testiranje s upitnikom poput HCL-32 – Upitnikom za probir bipolarnih bolesnika.<sup>22</sup> Pitanja koja treba postaviti kada se sumnja na depresiju navedena su u tablici 5.

#### OSOBITOSTI KLINIČKIH SLIKA DEPRESIJE U STARIJIM OSOBA

Uz uobičajene simptome depresije prema MKB-10 pozornost kod starijih osoba treba usmjeriti na specifične simptome depresije kao što su:

- pritužbe na bolove (glave, nogu, leđa, srca, želuca), umor, usporenost, gubitak apetita, poteškoće usnivanja i prosnivanja, zamagljenje vida, tjeskoba, palpitacije, vrtoglavica, gubitak ili porast tjelesne mase;
- razdražljivost, promjene raspoloženja, konstantne pritužbe, ništa što se učini za osobu nije dovoljno dobro;
- poteškoće u koncentraciji i pamćenju, pretjeran osjećaj tuge, nemogućnost uživanja u ranijim aktivnostima;
- učestali posjeti liječnicima bez poboljšanja stanja uz zadovoljavajuće nalaze pretraga;
- pričanje o beskorisnosti, pretjerani osjećaj krivnje i bezrazložno opterećivanje okoline svojim zahtjevima.<sup>23</sup>

**TABLICA 5. Pitanja koja treba postaviti kod sumnje na depresiju**

1. Muče li Vas ili su Vas ranije mučili (ako ispitujemo prošlu epizodu) osjećaji depresije, žalosti, utučenosti, beznađa?
2. Osjećate li gubitak interesa u vašim uobičajenim aktivnostima? Osjećate li da nemate više interesa za uobičajene stvari koje su Vas ranije veselile i da u njima više ne uživajte?
3. Osjećate li gubitak energije, umor ili se lako zamarate?
4. Imate li slab apetit ili ste primijetili gubitak tjelesne težine ili, što je rjeđe, njezin porast? \*
5. Spavate li loše ili, što je rjeđe, pretjerano spavate? \*
6. Budite li se ranije nego uobičajeno?
7. Je li depresivno raspoloženje izraženije ujutro?
8. Imate li teškoća pri koncentriranju, razmišljanju ili donošenju odluka?
9. Okrivljujete li se za bilo što?
10. Razmišljate li o stvarima na pesimističan način?
11. Imate li osjećaj manje vrijednosti?
12. Osjećate li samosažaljenje?
13. Razmišljate li o smrti ili samoubojstvu?
14. Jeste li se pokušali samoubojstvo?
15. Osjećate li nemir i imate teškoća sjediti mirno pa se morate neprekidno kretati?
16. Imate li osjećaj usporenosti ili teškoće pri kretanju?

\*pozitivni odgovori na ova pitanja najčešće su povezani s kliničkom slikom atipične depresije

Neki simptomi depresije češće su prisutni u starijih nego mlađih osoba: 1) agitacija; 2) psihomotorna retardacija; 3) hipohondrija/somatizacije; 4) histrižno ponašanje (npr. bacanje na pod); 5) bitno smanjen unos hrane i tekućine; 6) pseudodemencija (kada dominiraju kognitivna oštećenja).<sup>24</sup> Specifična je slika vaskularne depresije kod koje su prisutni apatija, socijalno povlačenje, anhedonija, sve opsežnija disfunkcija u svakodnevnim aktivnostima, kognitivna oštećenja u području izvršnih funkcija i usporenost u procesuiranju informacija.<sup>25</sup> Pacijenti s vaskularnom depresijom slabijeg su odgovora na antidepressivnu terapiju i imaju češće nuspojave. Budući da je komorbiditet (psihijatrijski ili tjelesni) pravilo, a ne iznimka u starijoj životnoj dobi, nerijetko se stoga zamjenjuju simptomi depresije i drugih tjelesnih bolesti u starijih osoba. Tome posebice doprinose simptomi depresije, kao što su osjećaj umora, opće slabosti, somatizacije i sl.

Kod osoba starije dobi teže je razlikovati tipične simptome depresije (simptomi umora, inapetencije i poremećaji spavanja) jer oni mogu pratiti i fiziološki proces starenja, ali i neke tjelesne bolesti (npr. anginu pektoris, kroničnu opstruktivnu bolest pluća, bolesti probavnog sustava, tumorske bolesti). Također, pojedini lijekovi koje starije osobe često koriste (digitalis, L-dopa, beta-blokatori, antihipertenzivi, kortikosteroidi, fenobarbiton, antipsihotici i benzodiazepini u kroničnoj upotrebi, hormoni, lijekovi protiv artritisa, statini, interferon- $\alpha$ , sulfonamidi, metronidazol, levodopa, ciprofloksacin) zasada nedovoljno poznatim mehanizmima mogu dovesti do pojave depresivnih simptoma.<sup>24</sup>

Postojanje specifičnih obilježja kliničkih slika depresije i komorbiditeta u starijih osoba objašnjava zašto se kod postavljanja dijagnoze depresije i planiranja liječenja, osobito psihofarmakoterapije<sup>23,25,26</sup> kod starijih uz anamnezu i heteroanamnezu, obavezno moraju učiniti tjelesni pregled, EKG, rutinske laboratorijske pretrage i *Mini-mental test* (MMSE), te dodatno, prema kliničkoj prosudbi, preporučuje se učiniti CT/MR mozga, odrediti vitamin B12, folate, Fe, fertin i hormone štitnjače, odnosno polisomnografiju i EEG.

#### SPECIFIČNOSTI KLINIČKE SLIKE KOD DJECE I ADOLESCENATA I DIJAGNOSTIKA

Trajna tuga u djece i mladih, nemogućnost da uživaju u prethodno za njih ugodnim aktivnostima, povećana aktivnost ili povlačenje, razdražljivost, pritužbe na tjelesne tegobe, kao što su glavobolja i bolovi u trbuhu, česta izostajanja iz škole ili školski neuspjeh, trajna dosada, manjak energije, loša koncentracija, uočljive promjene u navikama vezanim uz prehranu ili spavanje itd., ukoliko su intenzivni i/ili dugotrajni, ukazuju na depresiju. Razne hipohondrijske smetnje, fobije, bijeg od kuće, antisocijalno ponašanje i delikvencija također mogu biti izraz depresije u djece i mladih. Depresivni adolescenti mogu početi uzimati alkohol ili druga sredstva ovisnosti u želji da im bude bolje. Depresivna djeca ponekad pokazuju znakove prerane zrelosti ili se pak mogu osjećati „dublji-

ma“ i „vrednijima“ u odnosu na svoje „površne“ vršnjake. Ovisno o razvojnoj fazi, očitovanje depresije može biti različito.<sup>27-29</sup> Tako u *male, predškolske i mlađe školske djece* u prvom planu mogu biti inhibicija u igri, nesigurnost, traženje kontakta, agitiranost, napadaji plača i temper tantrumi (izljevi bijesa), enkopreza i enureza, poremećaji apetita i sna, noćni strahovi i u ranoj školskoj dobi inhibicije u učenju. Djeca i mladi koji uzrokuju probleme u kući ili školi mogu zapravo biti depresivni bez da su toga svjesni. S obzirom na to da ne moraju nužno izgledati tužna, roditelji i učitelji ne prepoznaju uvijek poremećeno ponašanje kao znak depresije. Kada ih se izravno pita, ova djeca mogu ponekad reći da se osjećaju nesretno ili tužno. *Anaklitička depresija*, slična po simptomima depresiji kod odraslih (Spitz 1946.), može se javiti kod malog djeteta ako ostane bez majke, ali nakon što je najmanje prvih šest mjeseci života imao normalan odnos s njom. Približavajući se *školskoj dobi* polako dolazi do razvojnih promjena u kognitivnim i socijalnim sposobnostima. U ovoj dobi može se javiti tuga kao reakcija na frustraciju ili gubitak. U toj dobi javlja se osjećaj smanjenog samopoštovanja, djeca sve više nezadovoljstvo doživljavaju u odnosu na sebe, a sve manje u odnosu na okolinu.

U *adolescentnom razdoblju* očitovanje depresije sve je bliže onom u odrasloj dobi, no još uvijek se razlikuje. Koncept vremena i odnos prema budućnosti igra bitnu ulogu u adolescentnim razmišljanjima, u odnosu na odraslu dob: adolescent nema iskustvo da većina stvari, a tako i ono što donosi patnju i bol, s vremenom prolazi. Ovakav koncept vremena nosi sa sobom karakterističan doživljaj urgentnosti koji uz manjak umjerenosti, što je isto osobina adolescentske dobi, često vodi u rizične odluke i postupke. Adolescent se boji da ništa ne prolazi, da će bol i patnja koju osjeća biti vječna. Tako odbacivanje od vršnjaka može značiti trajnu isključenost iz društva, neuspjela veza znači osudu na doživotnu usamljenost, a loša ocjena potpuni akademski neuspjeh. Mnogi razvojni zadaci koje adolescencija stavlja ispred mladog čovjeka mogu u slučaju neuspjeha u njihovom ostvarivanju potaknuti depresiju.

Dijagnoza depresivnog poremećaja postavlja se kliničkim intervjuom na temelju anamneze, heteroanamneze i pregleda, pri čemu je od velike važnosti dobiti što više hetero-anamnestičkih podataka o djetetu i njegovoj okolini, te dodatnom procjenom od strane multidisciplinarnog tima (psiholog, defektolog, socijalni radnik i dr.), kliničkim ljestvicama (npr. CDI – *Children's Depression Inventory*) i različitim vidovima somatske evaluacije (tjelesni pregled, laboratorijski testovi, EKG, EEG, CT, MR i dr.). U dobi od 7 do 11 godina ne preporučuje se korištenje *screening* testova. Za adolescente, u dobi od 12 do 18 mogu se primijeniti *screening* testovi, ako je zdravstveni sistem u mogućnosti ponuditi daljnju dijagnostiku i terapiju. Može se koristiti test za adolescente (*Patient health questionnaire for adolescents*) i *Beck depression inventory*, verzija za primarnu praksu i adolescente.<sup>30</sup> Poremećaje raspoloženja u dječjoj i adolescentnoj dobi, kao i kod odraslih, prati čest komorbiditet.

## II. USPOSTAVLJANJE ODNOSA POVJERENJA I TERAPIJSKOG SAVEZA IZMEĐU LIJEČNIKA I PACIJENTA

Uspostavljanje odnosa povjerenja liječnik-pacijent preduvjet je uspješnog kliničkog vođenja. Od samog početka kontakta s pacijentom potrebno je raditi na ostvarenju povjerljive relacije liječnik-pacijent, informiranju o bolesti, informiranom pristanku te suradničkom odnosu koji potiče aktivnost u liječenju. Važno je da liječnik pokaže empatiju i razumijevanje, pruži podršku, uz individualni pristup poteškoćama, te je potrebno potencijalno prisutne predrasude (depresija je slabost ličnosti, svatko bi mogao biti depresivan, depresija nije bolest i sl.) odbaciti jer su oni prepreka uspješnom liječenju. Terapijski savez se odnosi na zajednički dogovor o ciljevima liječenja ostvarivanjem suradničkog odnosa koji potiče aktivno sudjelovanje bolesnika te ga na osnovi pouzdanih informacija, koje treba dobiti od liječnika, potiče na sudjelovanje u odlukama o svom liječenju.<sup>31</sup> Terapijski odnos se gradi i uspostavlja već od prvog kontakta s pacijentom, pokazivanjem empatije, individualnim pristupom, podrškom, davanjem informacija o bolesti i mogućnostima liječenja u kontekstu nade i oporavka te se na takav način održava tijekom cijelog procesa liječenja. Uspostavljanje odnosa povjerenja i terapijski savez liječnika i pacijenta važni su za pozitivan ishod liječenja.

*Odnos povjerenja se gradi kroz partnerski odnos, dijalog s pacijentom na otvoren način oslobođen od nepotrebnih paternalističkih stavova. Mogućnosti liječenja treba raspraviti u atmosferi nade i optimizma objašnjavajući različite mogućnosti liječenja. Razgovor se odvija u sredini koja respektira povjerljivost, privatnost i poštovanje. Treba obratiti pozornost na to da stigma i diskriminacija mogu biti povezane s dijagnozom depresije (NICE 2009).*

## III. PSIHOBIOSOCIJALNA FORMULACIJA DEPRESIJE JE OSNOVA PLANA LIJEČENJA

Cilj psihobiosocijalne formulacije depresije kod pojedinačnog pacijenta je procijeniti utjecaj psiholoških, socijalnih i bioloških čimbenika te utvrditi protektivne i rizične čimbenike kod oboljele osobe koju liječimo kako bi mogli izraditi individualan plan liječenja.

Depresija nastaje kao rezultat kompleksne interakcije između bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika. Potrebno je stvoriti cjelovitu psihobiosocijalnu formulaciju depresije za svaku osobu individualno kako bi se mogao izraditi plan liječenja primjenom različitih bioloških psihoterapijskih i psihosocijalnih metoda i evaluirati napredak. Važno je procijeniti prisutnost psihosocijalnih stresora, obilježja ličnosti, poteškoća u interpersonalnim odnosima, budući da su oni najčešći čimbenici koji podržavaju depresiju. Rani traumatski događaji, odrastanje u disfunkcionalnoj obitelji, rani

gubici emocionalno značajnih osoba, uvelike pridonose razvoju i održavanju depresije te su značajni za indiciranje primjene psihoterapijskih metoda.

*Potrebno je procijeniti prisutnost protektivnih (primjerice, podrške) i rizičnih čimbenika (primjerice, poremećenih interpersonalnih odnosa), što je osobito važno za izbor terapijske sredine liječenja, plan liječenja i plan prevencije recidiva.*

Najčešći *socijalni čimbenici* su poremećeni odnosi s okolinom, nezaposlenost, nezadovoljstvo poslom, učestala razočaranja, financijske poteškoće, prekid veze s emocionalno značajnom osobom zbog smrti, razvoda i sl., nezadovoljstvo partnerskim odnosima, ili u obitelji, gubitak statusa, stres i zlostavljanje na poslu i drugo.

*Psihološki čimbenici* koji pridonose depresiji su: nisko samopouzdanje, sklonost idealizaciji, perfekcionizmu, pretjerani osjećaj krivnje i odgovornosti, negativna vjerovanja o sebi i svijetu oko sebe, neefikasno suočavanje sa stresovima, bespomoćnost, pasivno ovisne crte ličnosti i drugo. Psihološki čimbenici uključuju ranije i sadašnje odnose.

*Potrebno je procijeniti utjecaj psiholoških i socijalnih čimbenika kod svakog pacijenta, posebno kako bi se mogli izabrati postupci u planu liječenja koji će dovesti do umanjivanja ili otklanjanja negativnih utjecaja ovih čimbenika.*

*Biološki čimbenici* heterogeni su i kompleksni, a odvijaju se na više razina. Primarno je prisutna genetska predispozicija, zatim promijenjena aktivnost određenih moždanih regija, smanjenje koncentracije monoamina, poremećaj na psihoendokrinološkoj i psihoimunološkoj razini. Navedeni poremećaji imaju svoju implikaciju na poremećaj neuroplastičnosti i dizbalans neuralnih krugova. Isto tako polimorfizmi enzima, receptora i transportera doprinose biologiji depresije. Za to postoje brojni dokazi koji su pronađeni tijekom različitih znanstvenih istraživanja.<sup>31</sup> Nažalost, usprkos brojnim znanstvenim istraživanjima bioloških čimbenika koji doprinose depresiji, ne postoje pouzdani biološki markeri koji se mogu koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

*Poznavanje ranijeg odgovora na lijekove ili nuspojava predstavlja značajnu informaciju za planiranje psihofarmakološkog liječenja.*

#### IV. PROCJENA SUICIDALNOG RIZIKA

Dijagnoza depresije povezana je s visokim suicidalnim rizikom.<sup>32</sup> Procjenjuje se da 15% oboljelih od depresije počini suicid, a još veći broj ga pokuša počinuti, odnosno često ima više pokušaja. Stoga je u svakodnevnoj kliničkoj praksi važno u radu s depresivnim bolesnikom rutin-

ski procjenjivati suicidalni rizik.<sup>33</sup> Procjena rizika nije intuitivni postupak nego se temelji na pažljivoj procjeni između čimbenika koji pridonose riziku suicidalnog ponašanja i prisustva protektivnih čimbenika, kao i na raspoloživosti i primjeni postupaka za smanjenje rizika. Temelj procjene je klinički intervju, kojim se istražuju svi relevantni čimbenici i temeljem kojeg dobivamo podatke o simptomima bolesti, postojanju stresora, postojanju ili odsutnosti podrške, psihološkim čimbenicima koji predstavljaju rizik, poput osjećaja bespomoćnosti i beznađežnosti, postojanju suicidalnih ideja i namjera. Vrlo je važno procijeniti suicidalni rizik u odnosu na rizične i protektivne čimbenike te procijeniti adekvatnu terapijsku sredinu za liječenje, koja u slučaju procjene visokog rizika može biti i prisilna hospitalizacija. Ambulantna opservacija dolazi u obzir kada postoji manji rizik izvršenja suicida, uz postojanje suportivne okoline koja je protektivna te smanjuje rizik.<sup>34</sup>

Procjena rizika se donosi kod svakog pacijenta individualno i nema apsolutnih smjernica. Kliničke smjernice za procjenu rizika mogu pomoći kliničarima u donošenju boljih i pouzdanijih odluka.

Skale procjene suicidalnog rizika mogu se koristiti kao pomoćno sredstvo, one su značajno sredstvo koje pomaže kliničaru izvesti što bolju procjenu, međutim nisu zamjena za temeljitu kliničku evaluaciju niti su prediktivni instrumenti.<sup>35</sup> Verbalizacija smanjenog razloga za život, želje za smrću te suicidalnih namjera i plana – najizraženiji su klinički prediktor suicida.<sup>36</sup> Pacijenti koji su u stanju identificirati više razloga za življenje iskazuju manji rizik suicidalne ideacije i poticanja na samouništenje.<sup>37</sup>

Za psihijatra poznavanje ili uočavanje pojedinačnih rizičnih čimbenika (poput depresije, beznađa, zlouporabe sredstava ovisnosti) može utjecati na plan tretmana pa je početni cilj prepoznati rizične i procijeniti protektivne čimbenike, a kao trajni cilj se postavlja redukcija rizika i intenziteta poremećaja.

**Klinički intervju.** Za procjenu suicidalnog rizika klinički intervju je nezamjenjiv jer se njime donosi neposredna odluka o daljnjem postupanju.

**Čimbenici rizika i protektivni čimbenici.** Za procjenu suicidalnog rizika bitna je identifikacija i eksploracija faktora rizika i protektivnih čimbenika te emocionalnog i kognitivnog stanja osobe. Rizični čimbenici uključuju: prisutnost duševnih poremećaja, neke crte osobnosti, impulzivnost i socijalnu izolaciju, obiteljsku povijest depresije. Psihosocijalni čimbenici i čimbenici okoline – društvena podrška, životni događaji su kritični čimbenici rizika, ali isto tako mogu biti i važni protektivni čimbenici i kao takvi svakako trebaju biti eksplorirani u procjeni. Oni mogu smanjiti osjećaj beznađa, bespomoćnosti, smanjenog samopoštovanja, orijentiranosti na sadašnjost i teškoće projekcije budućnosti, te mogu povećati mogućnosti alternativnih načina rješavanja problema i prevladavanje disfunkcionalnog načina razmišljanja koje sagledava samo najlošije ishode.<sup>38</sup>

Važno je napomenuti kako procjena tijekom intervju može biti otežana stavovima osobe koja pruža pomoć, a koji mogu biti dio kontratransfera. Stavovi u



kontratransferu poput onih kako se radi o manipulaciji, da osoba zapravo ne misli ozbiljno, stigmatizirajućih stavova kako je suicidalna osoba slaba ili manipulativna, te s time povezanim negativnim osjećajima i slično u svezi s tzv. mitovima o suicidu, može smanjiti objektivnost procjene rizika pa se on lako može podcijeniti. Skale procjene nizom pitanja vode objektivnijoj procjeni rizika, te smanjuju utjecaj emocionalnog doživljaja i stavova istraživača.<sup>39</sup> Preporuča se korištenje Bekove skala beznadežnosti (*The Beck Hopelessness Scale* – BHS)<sup>40</sup> i skale suicidalne ideacije (*The Scale of Suicidal Ideation* – SSI).<sup>41</sup> Ove skale su korisne kao intervju i samoprocjen-ska metoda. U rutinskoj praksi treba koristiti pitanja iz skale o suicidalnosti iz *Mini International Neuropsychiatric intervju* (tablica 6).<sup>42</sup>

## V. IZRADA PLANA LIJEČENJA

*Ciljevi liječenja depresije* su otklanjanje simptoma, uspostava socijalnog funkcioniranja, odnosno optimalno funkcioniranje u zajednici te prevencija ponovne pojave bolesti.

*Plan liječenja* se donosi na temelju procjene kliničke situacije i svih relevantnih okolnosti, kao što su razumijevanje bolesti i liječenja na temelju psihobiosocijalne formulacije bolesti, te na temelju dogovora s pacijentom o ciljevima liječenja. Sastavnice plana liječenja su sveobuhvatna psihobiosocijalna procjena potreba, identifikiranje ciljeva liječenja, izbor i provedba postupaka za liječenje i evaluacija plana liječenja.

Plan liječenja potrebno je evaluirati u redovitim vremenskim razmacima kako bi se pratio napredak i poteškoće u ispunjenju planiranih ciljeva, kako bi se pronašla nova rješenja i po potrebi modificirali i postavili novi ciljevi.

Liječenje depresije je kompleksno jer brojni biološki, psihološki i socijalni čimbenici utječu na tijek i prognozu bolesti, te ih je potrebno pojedinačno procjenjivati kako bi se napravio individualan plan liječenja.

Izbor postupaka u planu liječenja donosi se na temelju procjene cjelokupnog kliničkog stanja (simptomi i težina depresije) i psihobiosocijalne formulacije bolesti, a uključuje *metode koje su dokazale učinkovitost u istraživanjima i u praksi*: farmakološko liječenje, psihoterapijske metode, psihosocijalne metode te neurostimulativne metode poput elektrokonvulzivne terapije. Čimbenici o kojima također treba misliti kod donošenja plana liječenja su terapijske metode kojima pacijent daje prednost i dostupnost terapijskih mogućnosti.

**Smjernice procjene i plana liječenja uključuju:**

1. Dijagnostika epizode prema MKB-u:
  - 1.1. Isključiti bipolarni poremećaj i depresiju na osnovi drugih psihičkih poremećaja i tjelesnog stanja;
  - 1.2. Procijeniti prisutnost komorbiditeta psihičke/tjelesne bolesti;
  - 1.3. Procijeniti funkcioniranje (brigu o sebi, socijalno i radno funkcioniranje);
  - 1.4. Procijeniti suicidalni rizik;

**TABLICA 6. Procjena suicidalnog rizika**

Jeste li tijekom proteklog mjeseca:	
1. Mislili da bi Vam bilo bolje da ste mrtvi ili ste željeli biti mrtvi?	DA NE
2. Željeli nauditi sebi?	DA NE
3. Razmišljali o samoubojstvu?	DA NE
4. Imali plan samoubojstva?	DA NE
5. Pokušali samoubojstvo?	DA NE
6. Jeste li ikada u svom životu pokušali samoubojstvo?	DA NE
Ako je bilo koji od gornjih odgovora <b>DA</b> , treba odrediti stupanj opasnosti od samoubojstva: <b>Nizak</b> : 1 ili 2 ili 6 da; <b>Srednji</b> : 3 ili (2+6) da; <b>Visok</b> : 4 ili 5 ili (3+6) da	
Zaštitni faktori: DA NE (navedi):	

2. Procijeniti postojanje podrške;
3. Procijeniti moguće prepreke pri liječenju;
4. Procijeniti potrebu za ambulantnim liječenjem, dnevnom bolnicom ili hospitalizacijom;
5. Izraditi psihobiosocijalnu formulaciju bolesti;
6. Izraditi individualni plan liječenja, tražiti informirani pristanak;
  - 6.1. Lijekovi – izbor lijeka prema smjernicama;
  - 6.2. Razmotriti indikacije za elektrokonvulzivnu terapiju (EKT) kod teške depresivne epizode;
  - 6.3. Psihoedukacija – kontinuirano;
  - 6.4. Psihoterapija: kognitivno-bihevioralna, interpersonalna, psihodinamska (individualno, grupno) prema indikacijama;
  - 6.5. Psihosocijalne intervencije: rješavanje problema, samopomoć, rehabilitacija, zdravi stilovi života i *casemanagment* prema indikacijama;
7. Evaluacija – pratiti suicidalni rizik, suradljivost u uzimanju lijeka, učinkovitost, nuspojave lijeka, učinkovitost psihoterapije i psihosocijalnih postupaka.

*Kontinuirano stvarati odnos povjerenja i primjereni terapijski savez između liječnika, drugih stručnjaka koji sudjeluju u liječenju i pacijenta!*

## VI. PROCJENA POTREBE ZA AMBULANTNIM ILI BOLNIČKIM LIJEČENJEM

Kod donošenja procjene o potrebi adekvatne sredine za liječenje (ambulantno, bolničko, dnevna bolnica) važna je procjena suicidalnog rizika, oštećenja funkcioniranja i postojanja podrške okoline. Povećani suicidalni rizik često će trebati bolničko liječenje, a u nekim slučajevima i prisilnu hospitalizaciju (kada su zadovoljeni zakonski kriteriji). Loše socijalno funkcioniranje uz nedostatak podrške također može biti indikacija za bolničko liječenje. Također, treba dobro procijeniti kakve su

moгуćnosti suradnje tijekom terapije, u smislu uzimanja lijekova te mogućnosti dolaska na ambulantno liječenje, kao i emocionalnu podršku i materijalno stanje radi propisivanja lijekova kada se oni nadoplaćuju.

**TABLICA 7. Antidepresivi i drugi lijekovi, koji se mogu koristiti u liječenju depresije, a prisutni su na našem tržištu (modificirano prema ref. 1)**

Antidepresivi	Mehanizam djelovanja	Doze
<b>Prvi izbor</b>		
Citalopram	SIPPS	20–60 mg
Escitalopram	SIPPS	10–20 mg
Fluoksetin	SIPPS	20–80 mg
Fluvoksamin	SIPPS	100–300 mg
Paroksetin	SIPPS	20–60 mg
Sertralin	SIPPS	50–200 mg
Bupropion	NDRI	150–300 mg
Duloksetin	SNRI	60–120 mg
Venlafaksin		75–375 mg
Mirtazapin	NASSA	30–60 mg
Reboksetin	SNRI	8–12 mg
Agomelatin	MT <sub>1</sub> i MT <sub>2</sub> agonist; 5-HT <sub>2</sub> antagonist	25–50 mg
Moklobemid	IMAO (RIMA)	300–600 mg
Tianeptin	Modulator unosa serotonina	25–50 mg
PRIRODNI* Aktivin H, Melatonin	SSRI melatoninski receptori	2 mg
<b>Drugi izbor</b>		
TETRACIKLIČKI AD Maprotilin	NRI	25–150 mg
TRICIKLIČKI AD Amitriptilin Klomipramin	Neselektivni serotoninski i noradrenalinški	25–150 mg 25–150 mg
ANTIPSIHOTIK Kvetiapin Olanzapin Aripiprazol Lamotrigin Litij	5HT, DA, NA–receptori 5HT, DA	150–300 mg 5–20 mg
<b>Treći izbor</b>		
ANTIPSIHOTICI Ziprasidon Risperidon Clozapin	5HT, DA 5HT, DA	40–120 mg 2–6 mg
STABILIZATORI RASPOLOŽENJA Litij Lamotrigin Valproat	Stabilizacija membrane i drugi mehanizmi	600–1200 mg 50–200 mg 300–1500 mg
HORMONI Hormoni štitnjače	Stimulacija štitnjače	20 do 50 µg

\*Za Aktivin H i melatonin prema kanadskom algoritmu postoje dokazi III. stupnja za njihovu primjenu kod blažih kliničkih slika depresije

Liječnik mora biti siguran da pacijent poznaje mogućnosti traženja pomoći u lokalnoj zajednici u slučaju da se njegovo stanje pogorša. U pravilu, kada god je to moguće, treba dati prednost izvanbolničkom liječenju. Za oboljele koji loše socijalno funkcioniraju i trebaju dugotrajnu profesionalnu podršku treba koristiti uslugu *case managmenta* (psihijatrijske patronaže) kada bude na raspolaganju. *Dnevna bolnica* može biti dobar izbor za pacijente kojima treba primjena psihoterapijskih i socioterapijskih metoda kada je to prikladnije od ambulantnog liječenja, primjerice za pacijente koji imaju oštećenje radnog funkcioniranja, a ne zadovoljavaju kriterije za bolničko liječenje.

Terapijska sredina treba biti organizirana na način da bude sigurna u pružanju fizičke i emocionalne zaštite te na taj način treba biti siguran okvir za terapijski rad i omogućavanje djelovanja socioterapijskih i psihoterapijskih faktora. Terapijska sredina na odjelima gdje su smješteni bolesnici u akutnim stanjima treba biti organizirana tako da smanjuje tjeskobu.<sup>43</sup>

*Kod povećanog suicidalnog rizika i lošeg socijalnog funkcioniranja bez adekvatne podrške u zajednici treba razmotriti bolničko liječenje.*

Čimbenici koji se razmatraju prije donošenja odluke o izboru terapijske sredine:

1. Cjelokupna klinička slika koja uključuje težinu simptoma;
2. Rizik suicidalnog ponašanja;
3. Procjena socijalnog funkcioniranja;
4. Procjena kapaciteta osobe da surađuje u liječenju i slijedi preporuke;
5. Prisustvo komorbidnih bolesti;
6. Prisustvo psihosocijalnih stresnih okolnosti;
7. Postojanje suportivnih sistema okoline koje osoba može koristiti;
8. Optimalni izbor terapijske sredine treba kontinuirano procjenjivati tijekom liječenja.

## VII. PSIHOFARMAKOLOŠKE SMJERNICE

Psihofarmakoterapija uvijek mora biti utemeljena na znanstvenim činjenicama o terapijskoj djelotvornosti pojedinih lijekova.<sup>44</sup> Antidepresivi prvog i drugog izbora te drugi lijekovi koji se koriste u liječenju depresije prikazani su u tablici 7. Istraživanja ne potvrđuju, kada se radi o antidepresivnom djelovanju, da treba dati prednost nekoj skupini antidepresiva. Iako je učinkovitost različitih antidepresiva podjednaka u velikim kliničkim studijama, razlike u pojedinih bolesnika mogu biti značajne. Antidepresivi se značajno razlikuju prema profilu nuspojava koje izazivaju i prema interakciji s drugim lijekovima. Točan mehanizam djelovanja antidepresiva je još uvijek nepoznat. Međutim, antidepresivi nedvojbeno utječu na funkciju (najčešće) serotoninskog, a zatim i noradrenergičkog i dopaminskog sustava. Mehanizam djelovanja antidepresiva prikazan je u tablici

**TABLICA 8. Skupine antidepresiva prema mehanizmu djelovanja**

Skupina antidepresiva	Mehanizam djelovanja	Predstavnici
Triciklički antidepresivi (TCA)	Inhibicija ponovne pohrane serotonina (5HTT) i noradrenalina (NA), ali i djelovanje na druge receptorske sustave (antihistaminski i antimuskarinski učinak, blokada natrijevih kanala, blokada adrenergičkih $\alpha$ 1-receptora)	amitriptilin, klomipramin, tetraciklički antidepresiv maprotilin, dezipramin, dotiepin
Inhibitori monoaminooksidaze (MAO)	Inhibicija mitohondrijskog enzima MAO-tipa A, dovode do porasta koncentracije serotonina, noradrenalina i dopamina	moklobemid
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)	Blokada SERT-a, te posljedični porast koncentracije serotonina u sinapsi	citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralín
Blokatori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)	Blokada NET-a, te posljedični porast koncentracije noradrenalina u sinapsi	reboksetin, maprotilin
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)	Blokada SERT-a i NET-a, te posljedični porast koncentracije serotonina i noradrenalina u sinapsi	duloksetin, venlafaksin
Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)	Blokada NET-a i DAT-a, te posljedični porast koncentracije noradrenalina i dopamina u sinapsi	bupropion
Noradrenergički i specifični serotonergički (NASSA) antidepresivi	Blokatori serotoninskih 5HT <sub>2A</sub> i 5HT <sub>2C</sub> te noradrenergičkih $\alpha$ 2-receptora	mirtazapin
Modulatori unosa serotonina	Indirektan utjecaj na dopaminski i glutamatni sustav	tianeptin
Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5HT <sub>2c</sub> -receptora	Agonizam na melatoninske receptore tipa 1 i 2 i indirektan utjecaj na dopaminski sustav	agomelatin

**TABLICA 9. Nuspojave koje želimo izbjeći/umanjiti i izbor antidepresiva**

Neželjena reakcija	Antidepresiv izbora
Seksualna disfunkcija	agomelatin, bupropion, mirtazapin, MAO I, tianeptin
Nesanica	agomelatin, mirtazapin, TCA, fluvoksamin
Hipersomnija i sedacija	bupropion, duloksetin, MAO I, SIPSS (osim fluvoksamina), reboksetin, venlafaksin
Mučnina	mirtazapin, TCA
Inhibiranost, umor	bupropion, duloksetin, MAO I, SIPSS, reboksetin, venlafaksin
Povećanje tjelesne masa	bupropion, duloksetin, fluoksetin, sertralín, venlafaksin
Smanjenje tjelesne mase	mirtazapin, paroksetin

8. Mogućnost ciljane primjene antidepresiva, s obzirom na učinke koji se žele postići ili izbjeći, prikazan je u tablici 9.

Liječnik odabire antidepresiv koji će u određenog bolesnika postići bolju učinkovitost uz prihvatljiv rizik (vidi smjernice za izbor antidepresiva).

Opći principi farmakološkog liječenja uključuju sljedeće preporuke:<sup>1,4,45</sup>

- Dijagnostika (razmotriti suicidalnost, bipolarnost, komorbidna stanja) i specijalna obilježja kao što su npr. psihotični simptomi, atipični simptomi, osjetljivost i sl.
- Upotreba laboratorijskih testova, testova meta-

boličkog kapaciteta i jetrenog statusa;

- Primijenjeni antidepresivi moraju biti prilagođeni bolesnikovoj izobrazbi, prihvaćanju liječenja i primjeni tehnika samopomoći;
- Na početku liječenja bolesnik treba biti pažljivo praćen svakih 1-2 tjedna, a po uspostavljanju zadovoljavajućeg napretka, praćenje se može prorijediti na tri do četiri tjedna;
- Izbor antidepresiva treba biti individualiziran, ovisno o simptomima, komorbidnim stanjima, podnošljivosti, prethodnom odgovoru na antidepresive, osobnim zahtjevima bolesnika i troškovima liječenja.

*Premda laboratorijski testovi za velik broj lijekova kod zdravih pojedinaca nisu obavezni, preporučuje se prije početka psihofarmakoterapije učiniti laboratorijske testove: KKS, biokemijske testove, jetreni status, kao i sve druge testove koji su obavezni kod, primjerice, nekih antidepresiva, kao što su jetreni testovi kod agomelatina, hormoni štitnjače i bubrežne funkcije kod litija.*

#### ANTIDEPRESIVI I DRUGI LIJEKOVI KOJI SE KORISTE U LIJEČENJU DEPRESIJE

**Antidepresivi prvog izbora** u liječenju depresije su svi antidepresivi koji danas predstavljaju drugu generaciju antidepresiva (I), a prihvatljivi su zbog svoje dobre učinkovitosti i podnošljivosti kao prvi izbor u liječenju depresije (tablica 7). Stoga svi mogu biti razmatrani kao prva linija liječenja depresije.<sup>1-5,46</sup>

Niti jedan postojeći antidepresiv nije idealan izbor za sve bolesnike, već pri odabiru antidepresivne terapije treba voditi računa o simptomima koji prevladavaju u kliničkoj slici, popratnim tjelesnim bolestima i drugoj terapiji koju pacijent uzima, njegovim željama i stilu života, kao i kliničkom iskustvu sa sličnom skupinom pacijenata. Početni odabir, odnosno prvi izbor antidepresiva također uvelike ovisi o očekivanim nuspojavama, sigurnosti i toleranciji tih nuspojava kod određenog bolesnika, sveobuhvatnosti postojećih podataka o tom lijeku i cijeni lijeka.

### **Smjernice za donošenje odluke o izboru antidepresiva**

*Odluka o odabiru antidepresiva prvog izbora ovisi o brojnim čimbenicima kao što su klinička slika depresije, vodeći simptomi, intenzitet simptoma, komorbidni psihički i tjelesni poremećaji, nuspojave koje želimo izbjeći, drugi lijekovi koje bolesnik uzima, potencijal za interakcije antidepresiva, iskustvo s liječenjem sličnih pacijenata s pojedinačnim lijekom, dob bolesnika, osjetljivost na nuspojave, raniji odgovor na liječenje (ako ga je bilo), suradljivost, obiteljska anamneza odgovora na antidepresive, pacijentove sklonosti, jednostavnost primjene i cijena lijeka.*

Važno je napomenuti iznimnu važnost **prvog izbora liječenja**, jer će on, ako je dobro određen, obično biti i uspješan. Stoga je vrlo važno dobro procijeniti bolesnika u dijagnostičkom i u kliničkom smislu, dobro procijeniti sve okolnosti koje utječu na izbor liječenja i zatim odabrati antidepresiv i liječenje koje je najprimjerenije pojedinačnom bolesniku i njegovoj specifičnoj situaciji. Ovdje naglašavamo rezultate studije STAR\*D prema kojima liječenje u drugom, trećem i svakom sljedećem izboru ne doprinosi smanjenju broja rezistentnih bolesnika, kojih je uvijek oko 30%.<sup>47</sup>

**U drugi izbor liječenja depresije (I i II)** ubrajaju se tetraciklički i triciklički antidepresivi, atipični antipsihotici poput kventiapina<sup>1,2,4,46,48,50-52</sup>, olanzapina,<sup>1,2,4,46,48</sup> aripiprazola<sup>1,2,4,46,49</sup> te litij.<sup>49</sup>

U kliničkoj praksi često se u drugom izboru koristi lamotrigin umjesto litija. Klinička iskustva o učinkovitosti lamotrigina su često kontradiktorna, njegova prednost pred litijem je povoljni profil nuspojava.

**Treći izbor u liječenju depresije dolazi u obzir nakon što preporuke prvog i drugog izbora nisu dovele do poboljšanja** (vidi lijekove trećeg izbora u tablici 7), a uključuje druge atipične antipsihotike poput, risperidona, ziprasidona i clozapina, stabilizatore raspoloženja: lamotrigin, valoporočna kiselina i karbamazepin i hormone štitnjače. Na našem tržištu nema neselektivnih inhibitora monoooksidaze (MAO) kao trećeg izbora. Prisutan je samo selektivni i reverzibilni IMAO – mokolobemid, koji može biti i prvi izbor u liječenju. Izbor liječenja od prvog do trećeg izbora shematski je prikazan na slici 1.

*Premda se prema većini vodiča u prvom izboru ne preporučuje kombinacija antidepresiva, kao niti pojačanje učinka s tipičnim antipsihotikom, ipak se takva mogućnost može razmotriti u posebnim okolnostima, kod npr. jake nesanice, suicidalnih misli i sl. te kod parcijalnog odgovora na primijenjeni antidepresiv (II).*

### **AKUTNA FAZA LIJEČENJA DEPRESIVNE EPIZODE**

Farmakološko liječenje *blage i srednje teške epizode depresije* provodi se monoterapijski s jednim antidepresivom prvog izbora (tablica 7, slika 1). Za odluku o izboru antidepresiva vidi smjernice za donošenje odluke.

*Blaga depresivna epizoda može se liječiti i samo psihoterapijom (I). Stoga se ne preporučuje rutinska primjena farmakoterapije kod blage depresivne epizode. Psihoterapija se uvijek može i treba dodati uz farmakoterapiju za bilo koju težinu depresivne epizode (I). Ako je epizoda teža, kombiniraju se farmakoterapija, psihoterapija i psihosocijalne metode zajedno.*

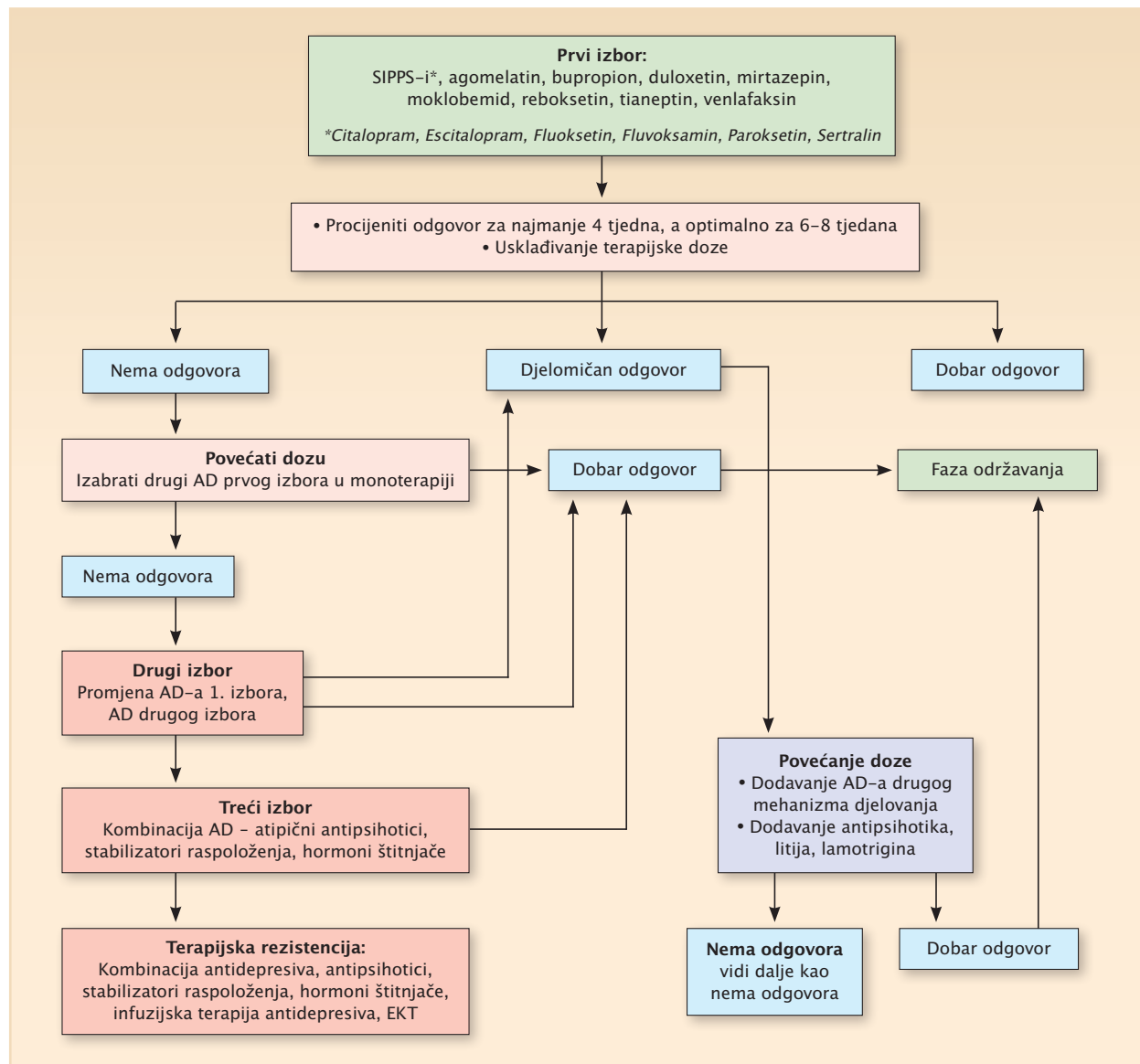
Daljnji postupak liječenja ovisi o terapijskom odgovoru i primjeni preporuka prvog, drugog i trećeg izbora.

### **ŠTO KADA NEMA POVOLJNOG ODGOVORA NA PRVI IZABRANI ANTIDEPRESIV ILI JE ODGOVOR DJELOMIČAN?**

U situaciji kada *ne postoji povoljan odgovor* na prvi izabrani antidepresiv prvog izbora potrebno je povećati dozu u okviru dozvoljenih terapijskih doza te pažljivo pratiti odgovor u razmaku od dva do četiri tjedna (vidi praćenje učinkovitosti antidepresiva). Ako nema povoljnog odgovora, treba izabrati drugi antidepresiv različitog mehanizma djelovanja (lijekovi unutar skupine SIPPS-a se također tretiraju kao da imaju različiti mehanizam djelovanja) iz skupine prvog izbora i davati ga u adekvatnoj terapijskoj dozi u razdoblju od dva do četiri tjedna. Većina vodiča savjetuje zamjenu antidepresivima prvog izbora – monoterapija drugim antidepresivom prvog izbora kada nema zadovoljavajućeg antidepresivnog odgovora na izbor prvog antidepresiva. U daljnjem tijeku može se izabrati promjena antidepresiva prvog izbora ili antidepresiv drugog izbora. Prije prelaska na drugi izbor uvijek se može isprobati antidepresiv prvog izbora koji nije korišten. Kada nema odgovora na prvi i drugi izbor, u trećem izboru mogu se uvesti atipični antipsihotici, stabilizatori raspoloženja i hormoni štitnjače (IV).

*U situaciji kada postoji djelomičan odgovor* na liječenje izabranim antidepresivom možemo se odlučiti ili na promjenu drugog antidepresiva prvog izbora – mono-

SLIKA 1. Slikovni prikaz izbora liječenja depresije



terapija drugim antidepresivom različitog mehanizma djelovanja (I) – ili na dodavanje drugog antidepresiva različite kemijske skupine, atipičnih antipsihotika (II) ili litija (I), kao i lamotrigina (IV) što je dosta rašireno u hrvatskoj kliničkoj praksi. Kod djelomičnog odgovora potrebno je biti strpljiv i razmisliti o promijeni lijeka nakon razdoblja od šest do osam tjedana.

*Prije odluke o prelasku na drugi antidepresiv potrebno je utvrditi uzima li pacijent lijek (surdaljivost), uzima li preporučenu terapijsku dozu lijeka (razmotriti povećanje doze) i uzima li lijek dovoljno dugo.*

Kada nema povoljnog odgovora na monoterapiju s više antidepresiva prvog izbora u uzastopnim pokušajima, osobito kada je odgovor djelomičan, postoje dokazi prvog stupnja za dodavanje litija i atipičnih antipsihotika (I).<sup>46</sup> Ako se odlučimo za litij, treba dodati 600 mg

dnevno, za jedan tjedan povećati na 900 mg te uskladiti sa serumskom koncentracijom u rasponu od 0,5 do 1, meq/L. Dalje je potrebno pratiti koncentraciju svaka tri mjeseca. Tijekom liječenja litijem potrebno je pratiti funkciju bubrega i štitne žlijezde svakih šest mjeseci ili češće ako to klinička situacija zahtijeva.

*Kada nema povoljnog odgovora na prvi izabrani antidepresiv prvog izbora prije dodavanja drugog antidepresiva, atipičnih antipsihotika ili litija, preporučuje se izabrati antidepresiv prvog izbora različitog mehanizma djelovanja u monoterapiji. Kod djelomično povoljnog odgovora postoji više mogućnosti, ovisno o kliničkoj procjeni. U obzir dolazi zamjena s drugim antidepresivom ili dodavanje drugog antidepresiva različitog mehanizma djelovanja, atipičnog antipsihotika, litija ili lamotrigina.*

Kada se dodaju antidepresivi nakon djelomičnog odgovora ili u trećem izboru liječenja, treba koristiti sigurnije kombinacije, primjerice: *bupropion*, *mirtazapin* u kombinaciji sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SIPPS) i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). Napominjemo da s kombinacijama antidepresiva raste rizik za pojavu nuspojava. Više o sigurnijim kombinacijama antidepresiva vidi u *Stahl The Prescriber's Guide*.<sup>53</sup>

*Kombinacija antidepresiva i dodavanje drugih lijekova antidepresivima radi pojačavanja učinka ne preporučuje se u obiteljskoj medicini.*

#### LIJEČENJE TEŠKE DEPRESIVNE EPIZODE

Farmakološko liječenje teške depresivne epizode razlikuje se za nepsihotičnu tešku epizodu i psihotičnu depresivnu epizodu. Kao i u srednje teškoj epizodi, liječenje teške nepsihotične depresivne epizode treba započeti monoterapijskim antidepresivom.

U izboru antidepresiva za težu depresivnu epizodu treba dati prednost onim antidepresivima koji su se, prema nekim istraživanjima, pokazali superiornijim od drugih. Neka istraživanja antidepresiva kod težih kliničkih slika depresije daju prednost agomelatinu, duloksetinu, escitolopramu i paroksetinu te venlafaksinu.<sup>1</sup> Prema podacima kanadskog algoritma<sup>1</sup> duloksetin, escitolopram, mitrazapin, sertralin i venlafaksin pokazuju nešto superiornije rezultate u odnosu na druge antidepresive.

U izboru antipsihotika kod teške depresije s psihotičnim simptomima dolaze u obzir svi atipični antipsihotici kao prvi izbor, clozapin je drugi izbor, a tipični antipsihotici su tek treći izbor.

*U liječenju teške depresivne epizode s psihotičnim obilježjima potrebno je kombinirati antidepresive i atipične antipsihotike (I).*

Potrebno je napomenuti da svi vodiči na temelju dovoljno pouzdanih dokaza preporučuju EKT kao prvi izbor terapije, početak liječenja, osobito kod psihotičnih slika ili katatonskih stanja, zatim kod suicidalnih bolesnika ili bolesnika koji odbijaju hranu pa su životno ugroženi (I).

#### DODATNI LIJEKOVI

Ovisno o kliničkoj slici od samog početka liječenja, kao i tijekom liječenja, mogu se uvesti anksiolitici za smanjivanje simptoma anksioznosti, agitacije ili nesanicice (II). Pored benzodijazepina moguće je uvesti nebenzodijazepinske anksiolitike, npr. zolpidem ili buspiron u svim stupnjevima liječenja depresije (III). Preporučuje se ukidanje ovih lijekova kada se ovi problemi riješe.

#### DOZIRANJE ANTIDEPRESIVA, PRAĆENJE UČINKOVITOSTI I NUSPOJAVA

Jednom kada je antidepresiv odabran, započinje se s početnom dozom. Titracija do pune doze, ovisno o praćenju učinkovitosti, postiže se kroz jedan do četiri tjedna i varira u odnosu na antidepresivni odgovor, prisutnost nuspojava, dob bolesnika i prisustvo komorbiditeta psihičke bolesti i tjelesnog stanja.

*Učestalost praćenja kliničkog stanja pacijenta ovisna je o individualnoj situaciji. Kod svakog posjeta treba procijeniti težinu simptoma, funkcioniranje, suicidalni rizik, kada je primjereno, te nuspojave.*

Bolesnike koji su započeli s terapijom antidepresiva treba redovito pratiti kako bi se procijenio terapijski odgovor i pojava nuspojava. U praksi varira učestalost praćenja bolesnika tijekom akutne faze farmakoterapije, i to od uobičajenih jednom tjedno do više puta tjedno u složenijim slučajevima.

Liječenje u akutnoj fazi s izabranim antidepresivom treba provoditi od četiri do osam tjedana, sa stalnim praćenjem, ovisno o kliničkoj situaciji, uobičajeno svako tjedan do dva. Također treba voditi računa o tome da jedan manji broj bolesnika pokazuje kasni odgovor na antidepresive stoga akutna faza liječenja može trajati i do 12 tjedana.

*Razdoblje od 6 do 12 tjedana smatra se adekvatnim razdobljem čekanja na povoljan odgovor s izabranom antidepresivnom terapijom.*

#### KAKO PROCJENJUJEMO POBOLJŠANJE?

Većina kliničara definira pozitivan odgovor kada je postignuta redukcija simptoma depresije 50% ili više. Ovaj učinak obično se očekuje u razdoblju od dva do četiri tjedna, mada ima podataka i o tome da bi odgovor mogao nastupiti i u roku od 1-2 tjedna; stoga pacijentima koji pokazuju manje od 20% poboljšanja (praćeno skalam ili klinički) treba povećati dozu. Ocjena poboljšanja uobičajeno se evaluira kliničkom procjenom intenziteta simptoma depresije prema MKB-10 klasifikaciji, međutim preporuča se preciznija primjena Hamiltonove ocjenske ljestvice (HAMD 17).<sup>14</sup> Poboljšanje odgovara padom od >25% na HAMD-17. Za bolesnike koji ne pokazuju zadovoljavajuće poboljšanje (tj. pad od <25 na HAMD-17) treba razmotriti promjenu liječenja već u roku od dva do četiri tjedna.<sup>46</sup>

Odluka o vremenskom roku za povećanje doze, promjenu antidepresiva ili o dodavanju drugog antidepresiva i drugih lijekova za pojačavanje djelovanja antidepresiva ovisit će o pomnom praćenju odgovora na liječenje, kao i o kliničkom iskustvu stečenom kroz rad s ovom skupinom bolesnika.

### PROMJENA ANTIDEPRESIVA ZBOG NEPRIHVATLJIVIH NUSPOJAVA

U slučaju kada pacijent ne može podnijeti nuspojave izabranog antidepressiva, a postignut je zadovoljavajući antidepressivni učinak, može se pokušati sa smanjenjem doze prema terapijski nižim dozama uz očuvanje antidepressivnog učinka (I). Kada to nije moguće, bilo zbog nuspojava ili smanjenja učinkovitosti antidepressivnog odgovora, treba izabrati drugi antidepressiv s povoljnijim ili drugim profilom nuspojava.

### FARMAKOLOŠKA TERAPIJSKA REZISTENCIJA

Kada nema povoljnog odgovora na više pokušaja s antidepressivima prvog izbora različitog mehanizma djelovanja u monoterapiji, mogu su koristiti različiti postupci – primjerice, prebaciti pacijenta na antidepressive drugog izbora, kombinirati antidepressive različitog mehanizma djelovanja, dodati litij ili atipični antipsihotik te druge stabilizatore raspoloženja, poput lamotrigina (III). Prema nekim novijim istraživanjima mogla bi se također razmotriti primjena kvetiapina u monoterapiji.<sup>50-52</sup>

Procjenjuje se da oko 20 do 30% oboljelih nema povoljan odgovor na monoterapiju. Farmakološka terapijska rezistencija postoji u slučajevima kada nije postignuta puna remisija ili značajno poboljšanje, odnosno zadovoljavajući terapijski odgovor, a nakon primjene najmanje dva, uobičajeno i više antidepressiva različitog mehanizma djelovanja, a u dovoljno visokoj terapijskoj dozi kroz najmanje šest do osam tjedana primjene lijeka. Nema dovoljno pouzdanih preporuka I. i II. stupnja kada se radi o terapijskoj rezistenciji.

*Terapijski rezistentna depresija definira se nakon najmanje dva ili više uzastopnih pokušaja liječenja s antidepressivima u monoterapiji u adekvatnoj terapijskoj dozi i adekvatnom razdoblju, od šest do osam tjedana, rjeđe do 12 tjedana. Prije utvrđivanja radi li se o terapijskoj rezistenciji, potrebno je provjeriti dijagnozu bolesti i indikaciju za psihoterapiju.*

#### Moguće je pokušati sljedeće, ovisno o do sada provedenom liječenju:

- izabrati lijek različitog mehanizma djelovanja iz skupine prvoga i drugog izbora koji do tada nije primijenjen u monoterapiji;
- dodati atipičan antipsihotik;
- dodati drugi antidepressiv različitog mehanizma djelovanja;
- dodati litij;
- dodati hormon štitnjače 20 do 50 µg;
- dodati triptofan;
- dodati druge stabilizatore raspoloženja;
- primijeniti monoinfuzijsku terapiju antidepressivom (mapritilin, klorimipramin) ili kombiniranu infu-

zijsku terapiju s dva antidepressiva (maprotilin + klorimipramin);

- razmisliti o EKT;
- psihoterapija;
- dodati vitamine, omega-3 masne kiseline i neke druge individualizirane načine liječenja (III i IV).

*Kod terapijske rezistencije treba razmisliti liječimo li psihološke i psihosocijalne poteškoće koje doprinose održavanju depresije lijekovima umjesto psihoterapijom, a potom treba procijeniti indikaciju za psihoterapiju.*

### NUSPOJAVE ANTIDEPRESIVA

Za odabir prikladnog antidepressiva, uz njegovu je učinkovitost važan i profil nuspojava koji utječe na izbor lijeka, podnošljivost i suradljivost bolesnika.<sup>53-58</sup>

*Nuspojava lijeka* podrazumijeva svaku štetnu, neželjenu pojavu pri uporabi lijeka primijenjenog u skladu s uputama koje se prilažu uz lijek, što je propisano Zakonom. Nuspojave lijeka značajno utječu na kvalitetu života te obiteljsko i radno funkcioniranje. Nuspojave se najčešće pojavljuju na početku liječenja, ne kod svih bolesnika, a različite su u odnosu na primijenjeni lijek.

*Sedacija* je najčešća nuspojava tricikličkih i tetracikličkih antidepressiva; sedacija također može biti prisutna kod mitrazapina i fluvoksamina, a u manjem stupnju i kod agomelatina.

*Nesanica* se može javiti kod svih SIPPS-ova, također i kod venlafaksina, duloksetina, bupropiriona.

*Antikolinergični učinci* u obliku suhih usta, opstipacije, zamagljenog vida i retencije urina javljaju se najviše tijekom terapije tricikličkim antidepressivima, reboksetina. Rjeđe su zabilježeni kod paroksetina, venlafaksina, duloksetina i mitrazepina.

*Najčešći autonomni učinak* tricikličkih i tetracikličkih antidepressiva jesu ortostatska hipotenzija, vrtoglavica, znojenje i aritmije. Povišeni krvni tlak može se pojaviti kao nuspojava kod venlafaksina, osobito kod viših doza, kada postoji povećani rizik i za aritmiju. Također, postoji rizik za pogoršanje hipertenzije kod primjene velafaksina i duloksetina.

*Gastrointestinalne nuspojave* najčešće su tijekom terapije SIPPS-om: gubitak apetita, mučnina, povraćanje, opstipacija i proljev. Mučnina se također može pojaviti kod uzimanja duloksetina i velafaksina.

*Seksualne nuspojave* pojavljuju se češće kod liječenja tricikličkim antidepressivima i SIPPS-om. S različitim učestalošću, ovisno o primijenjenom SIPS-u, najviše su izražene za fluoksetin i paroksetin, a najmanje za citolopram i escitolopram i fluvoksam.<sup>58</sup> Također se javljaju kod terapije velafaksinom. Agomelatin, bupropion i mitrazapin gotovo da nemaju seksualne nuspojave jer je njihova učestalost slična kao kod placeba.<sup>1</sup>

*Promjene tjelesne težine i metaboličke promjene.* Tijekom liječenja tricikličkim i tetracikličkim lijekovima (klomipramin, maprotilin) zabilježen je porast tjelesne

težine, također i kod mirtazapina i paroksetina. Pri terapiji fluoksetinom može se pojaviti gubitak na tjelesnoj težini, kao i kod bupropiona, duloksetina, sertalina i velafaksina.<sup>56</sup>

*SIPPS je povezan s povećanim rizikom krvarenja iz gastrointestinalnog trakta kod starijih ljudi i kod osoba koje uzimaju lijekove koji imaju potencijal da oštete gastrointestinalnu mukozu ili interferiraju s procesima koagulacije. Prema smjericama NICE treba razmotriti prepisivanje gastroprotektivnih lijekova kod starijih osoba koje uzimaju nesteroidne antiupalne lijekove ili aspirin.<sup>4</sup> Glavobolja, agitacija i nemir mogu se javiti kod svih SIPPS-a.*

*Ekstrapiramidne nuspojave (EPS). Pojava EPS-a uočena je tijekom terapije selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina. Nuspojava u obliku tremora opisana je u terapiji tianeptinom, sertralinom, paroksetinom, fluvoksaminom i fluoksetinom.*

*Serotoninski sindrom. Serotoninski sindrom može se javiti kod primjene bilo kojeg lijeka koji dovodi do pretjerane aktivnosti serotonina u središnjem i perifernom živčanom sustavu (tablica 10). Ipak, nešto je veći rizik prisutan kod davanja kombinacije lijekova s učinkom na serotoninski sustav. Klinička slika može biti varijabilna i kretati se od potencijalno životno*

*ugrožavajućeg stanja do blagih i umjerenih slučajeva intoksikacije, ali je najčešće karakterizirana promjenama u psihičkom statusu, nestabilnosti autonomnog živčanog sustava i neuromuskularnoj hiperaktivnosti (tablica 11). Postoje kriteriji koji se koriste u identificiranju i dijagnosticiranju serotoninskog sindroma: Hunterovi kriteriji za serotoninsku toksičnost i Sternbachovi kriteriji za dijagnozu serotoninskog sindroma, pri čemu su Hunterovi kriteriji znatno senzitivniji i specifičniji (tablica 11, slika 2). Liječenje je primarno usmjereno na isključenje lijeka za koji se vjeruje da je prouzročio serotoninski sindrom i u osnovi je simptomatsko kod blažih slučajeva. U slučaju teže kliničke slike potrebna je hitna internistička hospitalizacija. Benzodiazepini se mogu koristiti u liječenju agitacije i tremora, a ciproheptadin se može dati kao antidot.<sup>59</sup>*

#### INTERAKCIJE ANTIDEPRESIVA S DRUGIM LIJEKOVIMA

Kombinacija antidepresiva je česta u kliničkoj praksi, kao i uzimanje drugih lijekova, zbog komorbidnih stanja. Stoga je interakcija s antidepresivima važno kliničko pitanje. Ozbiljnije interakcije su vrlo rijetke. *Niski potencijal* za interakcije imaju citalopram, escitalopram, mirtazapin, velafaksin. *Umjereni potencijal* imaju agomelatin, bupropion, duloksetin, a *visoki potencijal* fluoksetin, fluvoksamin, moklobemid, paroksetin, sertralin.<sup>1</sup> Prema novijim istraživanjima, povećan je rizik krvarenja kada se SIPPS uzima s antikoagulantima (npr. aspirin, varfarin). Više o interakcijama može se naći na <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>,<sup>60</sup> [drugs.com](http://drugs.com)<sup>61</sup> i Stahl *The Prescriber's Guide*.<sup>53</sup>

#### PRELAZAK S JEDNOG ANTIDEPRESIVA NA DRUGI

Zamjena jednog antidepresiva drugim dolazi u obzir kada izabrani antidepresiv, koji smo primijenili prema pravilima adekvatnog terapijskog pokušaja (terapijska doza u rasponu do maksimalne u razdoblju od najmanje četiri tjedna, a optimalno od šest do osam tjedana), nema povoljan antidepresivan učinak ili kada lijek izaziva netolerirajuće nuspojave. Promjenu antidepresiva treba učiniti postupno ili prekidom jednog antidepresiva, ovisno o antidepresivima koji se uvode ili isključuju. Kada se prelazi s jednog antidepresiva na drugi, kod antidepresiva koji se inače mogu kombinirati, postupno se smanjuje onaj koji se isključuje, a povećava onaj koji se uvodi. Za antidepresive koji se ne preporučuju kombinirati, npr. SIPPS-ovi međusobno, potrebno je i razdoblje ispiranja u skladu s poznavanjem poluživota izlučivanja antidepresiva koji se isključuje, stoga antidepresive kratkog poluživota treba postupno isključivati kako bi se izbjeglo reakciju zbog naglog prekida uzimanja lijeka. Kada se prebacuje s fluoksetina na drugi lijek iz skupine SIPPS-a preporučuje se razdoblje od četiri do šest dana ispiranja i početak terapije s drugim SIPPS-om u niskoj dozi zbog dugog poluživota fluoksetina. Direktna prijelaz sa SIPPS-a na

**TABLICA 10. Lijekovi koji mogu doprinijeti razvoju serotoninskog sindroma**

<b>Amfetamini i derivati</b> 3,4-metilenedioksimetamfetamin Dekstroamfetamin Metamfetamin Sibutramin
<b>Analgetici</b> Ciklobenzaprin Fentanil Meperidin Tramadol
<b>Antidepresivi/stabilizatori raspoloženja</b> Buspiron Litij Inhibitori monoamino oksidaze (npr. fenelzin) Inhibitori ponovne pohrane serotonina Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina Blokatori serotoninskih 2A receptora Gospina trava ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Triciklički antidepresivi
<b>Antiemetici</b> Metoklopramid Ondansetron
<b>Antimigrenozni lijekovi</b> Karbamazepin Alkaloidi ražene glavice Triptani Valproična kiselina
<b>Razno</b> Kokain Dekstrometorfan Linezolid L-triptofan 5-hidroksitriptofan



velafaksin uobičajeno ne dovodi do negativnih efekata ili simptoma naglog prekida. Preporučuje se unakrsna titracija bupropiona i SIPPSS-a te SIPPSS-a i mirtazapina. Promjena tricikličkih antidepresiva i SIPPSS-a može biti direktna sa SIPPSS-a na triciklički ili unakrsnom titracijom, a zbog mogućnosti kolinergičnog *rebounda* preporučuje se unakrsna titracija kod prelaska s tricikličkih antidepresiva na SIPPSS. S bupropiona se može direktno prebaciti na mirtazapin ili venlafaksin. S moklobemida se može prebaciti na drugi antidepresiv drugi dan.

#### PREVENIRANJE RELAPSA: FAZA NASTAVKA LIJEČENJA I FAZA PREVENCIJE RELAPSA

Nakon što nastupi remisija, preporučuje se da bolesnici koji su tijekom akutne faze bili liječeni antidepresivima, nastave uzimati iste lijekove kroz najmanje šest do devet mjeseci kako bi se održalo postignuto poboljšanje i prevenirao relaps. Općenito se liječenje nastavlja istom onom dozom antidepresiva kojom je postignuto poboljšanje tijekom akutne faze bolesti. Učestalost posjeta liječniku u ovoj fazi ovisi o bolesnikovom kliničkom stanju i vrsti izabranog liječenja.

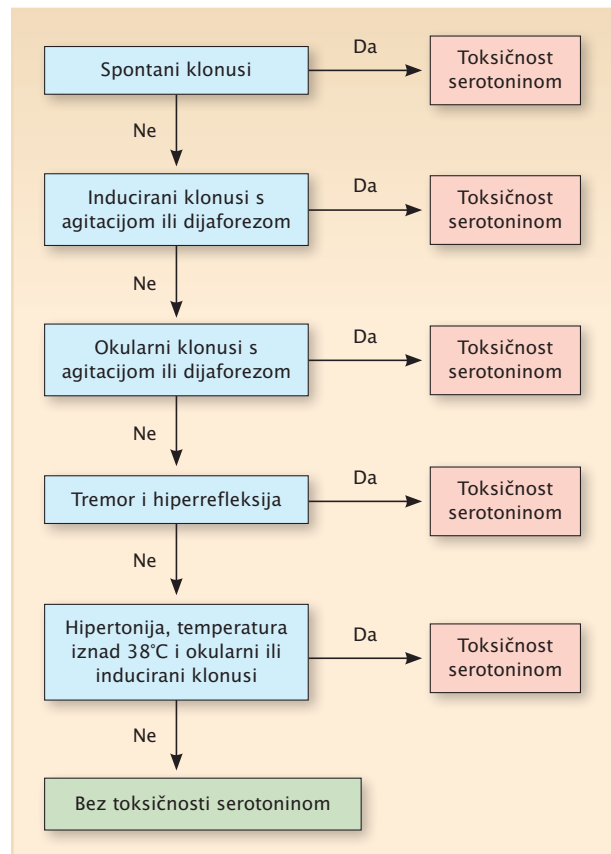
Nakon faze nastavka liječenja slijedi faza održavanja za one pacijente za koje se preporučuje nastavak liječenja antidepresivima i/ili psihoterapijom. Cilj ove faze je preveniranje ponovnog pojavljivanja depresije. Generalno gledajući, terapiju koja je bila efikasna tijekom akutne i faze nastavka liječenja treba nastaviti uzimati i u fazi prevencije relapsa. Što se tiče učestalosti posjeta liječniku u ovoj fazi, ona varira od samo jednom u dva do tri mjeseca za stabilne bolesnike, pa sve od jednog puta tjedno kod pacijenata na psihoterapiji. Produljena terapija se preporučuje za pacijente koji imaju tri ili više epizoda depresije i ozbiljnu životno ugrožavajuću depresivnu epizodu unazad tri godine.

*Preporučuje se da pacijenti nakon akutne faze liječenja nastave s uzimanjem farmakoterapije, kroz najmanje šest do devet mjeseci nakon postignute remisije. Kada se radi o ponavljajućim epizodama, farmakoterapija se može preporučiti kroz više godina, pa i trajno.*

Rizični čimbenici koji podupiru dugotrajnu antidepresivnu terapiju uključuju: stariju dob, više od tri epizode ili kroničan tok, psihotične epizode, epizode koje su komplicirane za liječenje, komorbiditet s mentalnim i somatskim poremećajima, rezidualne simptome, povratak bolesti nakon prekida uzimanja antidepresiva, prisutnost distimije. Psihoterapija može smanjiti potrebu za produženom antidepresivnom terapijom.

Kako bi osigurali prevenciju nove faze bolesti, kod rizičnih pacijenata, potrebno je liječenje produljiti najmanje na jednu do dvije godine, pa i dulje. Zapravo, ako je već bilo ponovljenih epizoda, odnosno ako je riječ o utvrđenom ponavljajućem depresivnom poremećaju, može se preporučiti trajna terapija, kao jedan od pro-

**SLIKA 2. Hunterova pravila za postavljanje dijagnoze toksičnosti serotoninom**



**TABLICA 11. Znakovi i simptomi serotonininskog sindroma**

Agitacija (nemir)*	Zatajenje više organa**
Dijaforeza*	Mioklonus*
Dijareja*	Okularni klonus
Diseminirana intravaskularna koagulacija**	Rabdomioliza**
Temperatura iznad 38°C	Tresavica*
Hiperrefleksija*	Toničko-klonički grčevi**
Poremećaj koordinacije (ataksija)*	Tremor
Promjene psihičkog statusa:	
Konfuzija*	
Hipomanija*	

\*Sternbachovi dijagnostički kriteriji: potrebno je 3 od 10 znakova i simptoma

\*\*ekstremno teški slučajevi

tektivnih čimbenika zaštite od recidiva ili relapsa bolesti na biološkoj razini. Međutim, ako bolesnik inzistira na prekidanju terapije, lijekove treba vrlo postupno ukidati kroz nekoliko mjeseci i produljiti praćenje bolesnika do kad je to moguće. Čak i nakon potpunog ukidanja lijekova, trebalo bi bolesnika i dalje ambulantno pratiti. To se također odnosi i na psihoterapijsku podršku, na kojoj su bolesnici skloniji duže ostati.

#### PRESTANAK UZIMANJA ANTIDEPRESIVA

Potrebno je upozoriti pacijente da se nakon prestanka uzimanja antidepresiva mogu javiti neugodni simptomi. Simptomi su obično blagi, ali mogu biti ozbiljni

ako se lijek naglo prekine. Kod prestanka uzimanja antidepresiva preporučuje se postupno smanjivanje lijeka tijekom četiri tjedna, premda će za lijekove poput venlafaksina i paroksetina s kratkim poluživotom izlučivanja biti potreban duži period.

#### KADA UKINUTI ANTIPSIHOTIKE KOD PSIHOTIČNE DEPRESIJE NAKON ŠTO NASTUPI POBOLJŠANJE?

U psihotičnih depresija antipsihotike se obično preporučuje nastaviti kroz šest mjeseci s postupnim ukidanjem lijeka u skladu s kliničkim poboljšanjem stanja bolesnika.

#### SPECIFIČNOSTI FARMAKOTERAPIJE I FARMAKOTERAPIJSKE SMJERNICE ZA DEPRESIJU U STARIJOJ DOBI

Kod uvođenja psihofarmaka u osobe starije životne dobi koja boluje od depresije uputno je slijediti uobičajena pravila dobre kliničke prakse koja se tiču izbora antidepresiva i njihova profila nuspojava i interakcija s drugim lijekovima u starijih osoba. Liječenje treba započeti niskom dozom i lijek polagano titrirati poštujući pri tome maksimalan raspon doze (tablica 12). Poželjno je pojednostaviti terapijsku shemu, izbjegavati kombinacije više lijekova (napose sedativnog i hipnotičkog učinka).

Antidepresivni lijek prvog izbora za blagu do umjerenu depresiju u starijih osoba svakako je iz skupine SIPPSS-a. Starije osobe SIPPSS vrlo dobro podnose, a dokazana je i njegova učinkovitost kod gerijatrijskih

depresija za citalopram,<sup>62</sup> fluoksetin,<sup>63</sup> paroksetin,<sup>64</sup> sertralin<sup>65,66</sup> i escitalopram.<sup>67</sup> Od navedenih lijekova fluoksetin i fluvoksamin, te u manjoj mjeri paroksetin, mogu inhibirati metabolizam drugih lijekova. Sertralin minimalno inhibira metabolizam preko sustava enzima citokroma, a escitalopram i citalopram ne ulaze u interakcije. Pored toga, fluvoksamin i paroksetin su više sedirajući, a fluoksetin poticajan, potiče voljne dinamizme i daje osjećaj pojačane energije, dok su sertralin i citalopram negdje između navedenih antidepresiva po sedirajućem učinku. *Zbog sporijeg metabolizma, početne i maksimalne doze su niže (prosječno pola početne doze u odraslih), kao što je već navedeno u skladu s maksimalnim dopuštenim vrijednostima* (tablica 12).

Osim SIPPSS-a, kao lijeka prvog izbora, posebice u starijih osoba s jetrenom disfunkcijom, pokazao se učinkovit i tianeptin, a i mirtazapin. U večernjoj dozi sedacijski učinak mirtazapina može pomoći u regulaciji cirkardijalnog ritma, a stimulacijski učinak na apetit uputno je iskoristiti u starijih bolesnika slaba teka s gubitkom tjelesne mase.<sup>68</sup>

Ukoliko odgovor na liječenje nakon četiri tjedna liječenja maksimalnom dozom antidepresiva nije zadovoljavajući, potrebno je promijeniti lijek unutar skupine SIPPSS-a. Ako je zabilježeno djelomično poboljšanje psihičkog stanja, nastavlja se liječenje i praćenje kroz sljedećih 9-12 tjedana. Kod promjene lijeka, prvi lijek se mora postupno ukinuti. Premda postoje dokazi o učinkovitosti duloksetina<sup>69</sup> i venlafaksina u starijoj populaciji,<sup>70</sup> za sada ne postoje istraživanja o efikasnosti antidepresiva iz skupine selektivnih inhibitora serotonina i noradrenalina u starijih osoba koji su prvo liječeni SIPPSS-om. Razumno je nakon neuspjela pokušaja liječenja s dva antidepresiva skupine SIPPSS-a pokušati s venlafaksinom ili duloksetinom. U slučajevima kad postoje psihotični simptomi treba razmotriti uvođenje niskih doza novijih antipsihotika – kvetiapina ili olanzapina. Napominjemo kako olanzapin, kao i svi drugi atipični antipsihotici, nije indiciran u terapiji bihevioralnih poremećaja u starijih osoba oboljelih od demencije radi primijećenog češćeg javljanja CVI-a u odnosu na osobe koje su bile na placebo, ali ne postoji zabrana niti upozorenje za liječenje tim lijekom starijih osoba oboljelih od depresije. U slučajevima kada su prisutne suicidalne misli i prosuicidalne nakane, u obzir dolazi uvođenje vrlo niskih doza klopazina (1/4 tablete od 25 mg u večernjoj dozi) uz antidepresiv.

Upravo zbog sigurnosnog profila nuspojava SIPPSS-a, u drugi su plan potisnuti triciklički antidepresivi koji su još uvijek lijek izbora za bolesnike s teškom depresijom koji dobro toleriraju njihove nuspojave. U svijetu su iz ove skupine antidepresiva posljednjih godina popularni nortriptilin i desipramin koji, nažalost, nisu dostupni našim pacijentima.

Liječenje antidepresivom treba nastaviti tijekom najmanje 6-12 mjeseci, a preporuke gerontopsihijataru su sljedeće – minimalno 12 mjeseci nastaviti liječenje nakon prve epizode, 24 mjeseca za drugu, a najmanje tri godine za treću ili više epizoda. U psihotičnih depresija

**TABLICA 12. Početne doze i raspon doza antidepresiva u starijih osoba**

	Početna doza	Raspon doze
<b>Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina</b>		
Fluoksetin	10 mg/dan	5–20 mg/dan
Paroksetin	10 mg/dan	10–30 mg/dan
Sertralin	25 mg/dan	12,5–50 mg/dan
Escitalopram	5 mg/dan	do 10 mg/dan
Citalopram	10 mg/dan	do 20 mg/dan
Fluvoksamin	50 mg/dan	50–100 mg/dan
<b>Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina</b>		
Duloksetin	30 mg/dan	30–60 mg/dan
Mirtazapin	15 mg/dan	7,5–30 mg uvečer
Venlafaksin	37,5 mg/dan	37,5–200 mg/dan
<b>Ostali antidepresivi</b>		
Tianeptin	2 x 12,5 mg	2 x dnevno 12,5 mg
Bupropion	75 mg/dan	2 x dnevno 75–150 mg
Reboksetin	2 mg/dan	2 x 2 mg dnevno

antipsihotike se obično preporučuje nastaviti kroz šest mjeseci s postupnim ukidanjem lijeka u skladu s kliničkim poboljšanjem stanja bolesnika.<sup>56</sup>

#### NUSPOJAVE ANTIDEPRESIVA I INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA U STARIJOJ DOBI

Unatoč nizu prednosti SIPPS-a (bez antikolinergičkih, ortostatskih i kardioloških nuspojava, sigurni od predoziranja, ne izazivaju sedaciju), kod nekih bolesnika ovi lijekovi mogu izazvati nuspojave koje mogu dovesti do prekida liječenja, odnosno nesuradljivosti bolesnika – pretjerana aktivacija, poremećaji spavanja, tremor, glavobolja, gastrointestinalne smetnje, hiponatrijemija, gubitak tjelesne mase.<sup>56</sup> Upravo zbog mogućnosti pojave „serotoninergičkog“ tremora, SIPPS nije lijek izbora za liječenje depresije kod Parkinsonove bolesti i vaskularnog parkinsonizma.

Najčešće nuspojave TCA-a su antikolinergičke nuspojave: suhoća usta, smetenost, poteškoće pamćenja, delirij, zamagljen vid, pogoršanje glaukoma, retencija urina i konstipacija. Zbog njihova učinka na rad srca kod bolesnika je nužno redovito pratiti EKG.

Farmakološko liječenje depresije kod starije osobe, koja prosječno uzima 4-5 lijekova (+ isto toliko pomoćnih ljekovitih sredstava), znači uvođenje dodatnih lijekova i preuzimanje rizika za moguće nuspojave i neželjene interakcije između pojedinih lijekova. Učestalost nuspojava i interakcija između lijekova je u osoba starijih od 70 godina oko 7x češća nego osoba mlađe životne dobi. Vrlo važna interakcija zbog široke primjene u starijoj populaciji je interakcija SIPPS-a i nesteroidnih antireumatika (diklofenak, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, naproksen, piroksikam) budući da serotonin koji otpuštaju trombociti ima važnu ulogu u hemostazi. Pojačan rizik od krvarenja može biti posljedica smanjenog ponovnog unosa serotonina u trombocite. Istodobna primjena NSAID-a i SIPPS-a može dovesti do krvarenja iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava, a rizik je ovisan o dozi i veći kod SIPPS-a s većim afinitetom za serotoninski prijenosnik, kao što su fluoksetin, paroksetin i sertralin.<sup>23</sup>

#### FARMAKOTERAPIJA DEPRESIJE KOD DJECE I ADOLESCENATA

Farmakoterapija depresije kod djece i adolescenata sigurno ne predstavlja prvi izbor u liječenju, ali ponekad postaje važan i neophodan dio uz psihoterapiju. Uvođenje psihofarmaka u terapiju, za dijete, roditelja ili skrbnika predstavlja nepoznatu situaciju koja izaziva strah i nesigurnost stoga se preporučuje izdvojiti vrijeme za edukaciju o lijeku. Dobra informiranost smanjuje rizik liječenja, omogućuje pravodobnu prevenciju komplikacija te povećava suradljivost. Prilikom uvođenja lijeka treba uzeti u obzir fiziološke razlike apsorpcije i eliminacije lijeka u odnosu na odrasle, stanje organizma, tjelesnu masu, metabolizam jetre te bubrežnu filtraciju. *Prvi izbor lijeka kod liječenja depresije su antidepressivi iz*

*skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina.* Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) službeno je odobrila samo fluoksetin za liječenje depresije kod djece i adolescenata, dok je ecitalopram odobren samo za djecu iznad 12. godine. Ostali antidepressivi, kao sertralin, fluvoksamin, klomipramin, imaju odobrenje FDA-a samo za liječenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja kod djece i adolescenata. SIPPS, kao lijekovi prvog izbora, dokazane su djelotvornosti i podnošljivosti. Iako je podnošljivost antidepressiva dobra, ipak se tijekom primjene mogu razviti nuspojave, osobito u početnoj fazi liječenja. Najčešće nuspojave kod djece ove skupine antidepressiva su mučnina i povraćanje, nesаница, agitacija, glavobolja, smanjenje apetita, osobito vezano uz fluoksetin u akutnoj fazi liječenja, impulzivnost te dezinhbirano ponašanje. Za bolje podnošenje lijeka dobro je dati dozu koja iznosi četvrtinu ili polovinu pune terapijske doze da bi se postepeno došlo do doze adekvatne dobi i težini djeteta ili adolescenta. Poseban oprez među psihijatrima izaziva studija koju je napravila FDA, a koja ukazuje da antidepressivi mogu pogoršati ili izazvati suicidalne ideje i ponašanje kod djece i adolescenata, osobito u početnoj fazi liječenja. Preporuka je da se dijete motri jednom tjedno kroz prve mjesec liječenja. FDA predlaže najmanje jednom tjedno u prvom mjesecu liječenja, svaki drugi tjedan u sljedećem mjesecu te nakon 12. tjedna, mjesečne kontrole. Prilikom praćenja treba posebno obratiti pažnju na ideje vezane uz smrt i umiranje, samoozljeđivanje, osjećaj nemira i agitacije, pogoršanje anksioznosti, nesanicu, pojačanu agresivnost, socijalnu izolaciju te pogoršanje u školskom i akademskom uspjehu. Depresija kod djece, osobito adolescenata, može biti maskirana drugim psihičkim stanjima. Primjena antidepressiva kod takve djece može inducirati hipomanične i prave manične epizode. Psihofarmakoterapija je važan dio u liječenju depresije djece i adolescenata, međutim složenost kliničke slike kod te populacije uz specifičnosti u primjeni lijeka, poprilično usložnjava stvari i zahtijeva od dječjih psihijatara dodatan oprez.<sup>71-76</sup>

*Prvi izbor lijeka kod liječenja depresije kod djece i adolescenata su antidepressivi iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina.*

#### VIII. NEUROSTIMULATIVNE METODE

Neurostimulativne metode uključuju elektrokonvulzivnu terapiju (EKT), transkranijalnu magnetsku stimulaciju i stimulaciju *n. vagusa*.<sup>77</sup>

**Elektrokonvulzivna terapija.** Primjenu EKT-a treba razmotriti *kod svih teških depresija sa psihotičnim simptomima i bez njih* koje nisu dale odgovor na farmakološku intervenciju niti u kombinaciji s psihoterapijskim liječenjem. Ne preporučuje se rutinska primjena kod umjerene depresije, nego tek kada postoje višekratni pokušaji liječenja bez rezultata. Proporcija depresivnih bolesnika koji reagiraju na EKT je visoka, tj. 80-90% bo-

lesnika pokazalo je značajno poboljšanje. Nekoliko drugih studija, koje su provedene kod bolesnika rezistentnih na psihofarmakološko liječenje, pokazale su efikasnost u više od 50% slučajeva. EKT također može biti terapija izbora u bolesnika s psihotičnom depresijom koji nisu odgovorili na kombinaciju antidepresiva i antipsihotika. Nadalje, EKT se može primijeniti u bolesnika kod kojih je depresija udružena s katonim stuporom, ozbiljnom suicidalnošću ili odbijanjem hrane koje vodi do tjelesne ugroženosti, kao i kod drugih situacija (npr. trudnoće ili kada je presudan brz terapijski odgovor).

EKT je općenito vrlo sigurna metoda liječenja. Morbiditetni i mortalitetni rizik općenito nije veći od onoga pri samoj anesteziji. Ovo liječenje provodi se uz prethodno potpisani informirani pristanak. Glavne nuspojave EKT-a su kognitivne. Ova terapija je povezana s prolaznim postiktalnim konfuznim stanjem i s dužim periodom anterogradne i retrogradne interferencije memorije. Anterogradno oštećenje memorije u pravilu se razrješuje nakon nekoliko tjedana po prestanku terapije. Kod primjene EKT-a mogu se javiti kardiovaskularne nuspojave, kao prolazno povećanje srčane frekvencije, srčanog učinka ili pak krvnog tlaka, a što može imati značajnijih utjecaja na srčane bolesnike, pa je stoga kod takvih bolesnika potreban oprez i konzultacija kardiologa. Nuspojave EKT-a kod starijih osoba su srčane aritmije, hipertenzivne krize, smetenost, amnezija, glavobolja, rijetko *status epilepticus* ili kompresijske frakture kralješka (posebice kod žena s osteoporozom). Primjena EKT-a podrazumijeva informirani pristanak s potpunom informacijom o riziku povezanom s anestezijom, nuspojavama, kognitivnim oštećenjem i s rizikom ne primjenjivanja EKT-a. Prema hrvatskim zakonima potrebno je mišljenje dva psihijatra. Tipičan tretman obuhvaća 6 do 12 terapija, rijetko prelazi 20 terapija, uz aplikaciju koja je najčešće svakog drugog dana. Nakon EKT-terapije potrebno je nastaviti uzimati antidepresive.

**Transkranijska magnetska stimulacija** je neuromodulacijska dijagnostička i terapijska metoda koja se sve više koristi u liječenju depresivnih poremećaja. Najviše se za sada koristi u Kanadi i SAD-u za oboljele koji nisu povoljno odgovorili na makar jedan pokušaj liječenja antidepresivima.

**Stimulacija n. vagusa** je također neuromodulacijska metoda odobrena u Kanadi i SAD-u za liječenje refrakterne depresije, a s kojom kod nas nema iskustva. Od drugih metoda koristi se još terapija svjetlom kod sezonske depresije, ali dokazi o učinkovitosti te metode nisu pouzdani. Terapija svjetlom i transmagnetska stimulacija, s obzirom da u nas nisu refundirane preko Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), vrlo rijetko se za sada u praksi provode.

## IX. PSIHOEDUKACIJA I SAMOPOMOĆ

Psihoedukacija se odnosi na educiranje pacijenta o bolesti i liječenju. Pacijente je potrebno educirati o psihobiosocijalnom modelu razumijevanja depresije koji uključuje razumijevanje utjecaja lijekova, psiholoških

i socijalnih metoda na liječenje te pomaže da bolje razumiju rizične čimbenike za nastanak depresije kao i protektivne za sprečavanje nastanka depresije. U cilju sprečavanja ponovne pojave bolesti također je važno prepoznavanje ranih znakova depresije, prakticiranja zdravih stilova života i metoda samopomoći. Metode samopomoći uključuju smjernice za samopomoć: prakticiranje rada s disfunkcionalnim mislima, korištenje efikasnijih načina suočavanja sa stresom, bihevioralnu aktivaciju, socijalnu mrežu podrške i zdrave stilove življenja.<sup>78</sup> S pacijentima treba razgovarati o stigmatizaciji zbog psihičke bolesti i podučiti ih uspješnim strategijama prevencije samostigmatizacije i boljeg sučeljavanja sa stigmom i diskriminacijom drugih. Pored toga, važno je pacijente informirati o pisanim informacijama o depresiji te o postojanju grupa samopomoći.<sup>78,79</sup> Biblioterapija kroz proučavanje literature samopomoći može također biti korisna u cjelokupnom planu liječenja. Psihoedukacija se provodi kontinuirano u svim fazama liječenja. Također se mogu primijeniti postupci samopomoći bazirani na protokolu za samopomoć koji sadrži elemente psihoedukacije i kognitivno bihevioralnog pristupa, osobito kod blage depresivne epizode, pa i kod svake druge.<sup>80</sup>

## X. IZBOR PSIHOTERAPIJE

**Kognitivno-bihevioralna psihoterapija (KBT) i interpersonalna psihoterapija (IP)** imaju najveći broj istraživanja o efikasnosti primjene u liječenju depresije, te su na taj način postale prvi izbor liječenja.<sup>1,2,4,82</sup> Psihodinamska psihoterapija (PP) također se pokazuje učinkovitom<sup>1,4</sup> uz značajno manji broj istraživanja koja ispituju učinkovitost.

**KBT** je kombinacija kognitivne i bihevioralne terapije. Kod liječenja depresije koriste se obje komponente. KBT je intenzivna vremenski ograničena terapija fokusirana na oslobađanje od simptoma koja se sastoji od kognitivne i bihevioralne terapije. Kognitivna terapija (KT) temelji se na pretpostavci da iskrivljena vjerovanja o sebi i svijetu značajno utječu na održavanje depresivnog raspoloženja. Ta je terapija usmjerena na promijenjene kognitivne procese (automatske misli, kognitivna iskrivljenja i bazična vjerovanja) koji utječu na emocije i ponašanje. Kognitivna iskrivljenja i bazična vjerovanja pojavljuju se uz automatske misli, a koje pacijenti uče identificirati, provjeravati njihovu istinitost i promijeniti ih, što pridonosi promjeni raspoloženja. Bihevioralna terapija (BT) počiva na bihevioralnoj paradigmatički koja smatra da je svako ponašanje, pa i ono patološko, naučeno. Dakle, svaki je psihički poremećaj, odnosno njegov simptom, na neki način pogrešno naučen. Stoga ta terapija mijenja obrasce učenja, djelujući primarno na ponašanje, a kasnije i na kogniciju. Bihevioralne tehnike su više učinkovite kod povlačenja i gubitka zadovoljstva jer su usmjerene na povećanje osjećaja zadovoljstva i aktivnosti; također su dobre za smanjivanje izolacije poput bihevioralne aktivacije usmjerene na povećanje aktivnosti.

Najviše je istraživanja o utjecaju individualnog KBT-a, mada brojna klinička iskustva potvrđuju učinkovitost i u grupnom *settingu* i u samopomoći. Preporučuje se 16 seansi psihoterapije uz evaluaciju učinka. Istraživanja pokazuju učinkovitost *mindfulness* kognitivne terapije za depresiju koja se provodi u grupi.<sup>81</sup> *Mindfulness-based cognitive therapy* provodi se kao terapija održavanja kroz osam tjedana do dva puta tjedno i četiri *follow up* sekcije tijekom 12 mjeseci. Preporučuje se u prevenciji relapsa, posebno nakon učestalih depresivnih epizoda.<sup>4</sup>

**IP** se fokusira na poteškoće u interpersonalnim odnosima u kontekstu životnih događaja i promjena. Uključuje poteškoće promijenjenih uloga, interpersonalne poteškoće i nerazriješeno žalovanje. IP se također pokazao dobrim kod starijih osoba i kod postpartalne depresije. Provodi se obično u 16 seansi, a radi se na identifikaciji interpersonalnih poteškoća koje pridonose održavanju depresije.<sup>83</sup>

**Psihodinamske psihoterapije** povezane su sa nesvjesnim konfliktima i razvojnim zastojeima (uglavnom zbog ranih traumatskih iskustava) i obranama od negativnih osjećaja povezanih s njima. Ove terapije koriste transfer preko kojeg se povezuju iskustva iz prošlosti sa sadašnjosti, pomažu u izgradnji čvršćeg *selfa* i ega te jačaju samopouzdanje. U svom suportivnom dijelu psihodinamska psihoterapija učvršćuje terapijski savez. Suportivna psihodinamska psihoterapija razlikuje se od suportivnog odnosa koji je koristan u liječenju, ali nije u užem smislu psihoterapija. Cilj suportivne psihodinamske psihoterapije je ublažavanje ili otklanjanje simptoma, očuvanje ili obnavljanje samopouzdanja, ego-funkcija i adaptivnih vještina. Da bi se postigli ovi ciljevi potrebno je istraživati odnos terapeut – pacijent kako realan tako i transferni, kao i sadašnje i prošle načine emocionalnog odgovora.<sup>84</sup> Kratka psihodinamska psihoterapija u nekim istraživanjima se pokazala bolja u odnosu na neliječenje. Usporedba s KBT-om često pokazuje kontradiktorne rezultate. Zbog nedostataka istraživanja iz područja primjene psihodinamske psihoterapije uobičajeno se daje prednost KBT-u, međutim u kliničkoj praksi psihodinamski pristup je nezaobilazan, osobito za pacijente koji su imali rana nepovoljna iskustva te imaju komorbiditet s drugim poremećajima, osobito s poremećajem ličnosti. Za veliki broj pacijenata suportivna psihodinamska psihoterapija ima povoljne učinke. Psihodinamska znanja o depresiji nezaobilazna su u procjeni psiholoških faktora koji doprinose depresiji i izradi individualnog plana liječenja.<sup>85</sup>

*Psihoterapijsko liječenje nije dostupno velikom broju pacijenata što može nepovoljno utjecati na ishod liječenja. Ne preporučuje se korištenje psihofarmakološkog liječenja umjesto psihoterapije. Kod liječenja blažih depresivnih epizoda treba dati prednost psihoterapiji.*

## XI. PSIHOSOCIJALNI POSTUPCI

Metode rehabilitacije su važne u cjelokupnom procesu oporavka, osobito za pacijente čije je socijalno funkcioniranje oštećeno, koji su pasivni, izolirani, imaju teškoće u funkcioniranju od samozbrinjavanja pa do funkcioniranja u obiteljskim, društvenim i radnim ulogama. Rehabilitacija predstavlja koordinirani proces primjene različitih postupaka s ciljem povećavanja vještina za samostalni život i rad. Uključuje različite metode, poput treninga socijalnih vještina, u sklopu kojih učenje tehnike rješavanja problema može biti vrlo korisno i dovesti do smanjenja depresije.<sup>86</sup> *Zdravi stilovi života* uključuju edukaciju o važnosti odražavanja ritma spavanja, balansirano pristupa prehrani, primjeni tjelovježbe. *Radna rehabilitacija* pomaže u povećanju kapaciteta za posao, obnavljanju radne sposobnosti te pripremanju za posao. Profesionalna rehabilitacija uključuje specifične vještine za posao/radne aktivnosti u stvarnom radnom okruženju. *Potpomognuto zapošljavanje* odnosi se na zapošljavanje u konkretnom poslu uz pružanje potrebne pomoći na samom radnom mjestu zbog ograničenja koje osoba ima zbog bolesti. Kada se radi o ozbiljnom oštećenju socijalnog i radnog funkcioniranja, potrebno je razmotriti primjenu *case managmenta*, osobito mogućnosti terenskog rada u kući pacijenta.<sup>87</sup> *Casemanager* je osoba (najčešće psihijatrijska patronažna sestra, socijalni radnik, radni terapeut) koja je upoznata s cjelovitim psihobiosocijalnim potrebama pacijenta i pomaže mu da se provede učinkovito liječenje, pruža podršku i potrebnu koordinaciju različitih službi.

## XII. EVALUACIJA

Odgovor na liječenje mora biti praćen i evaluiran. Treba pratiti suradljivost, usklađivanje doze lijeka, učinkovitost lijeka, nuspojave, suicidalni rizik, indikacije za psihoterapiju, učinak psihoterapije i psihosocijalnih metoda, kao i indikacije za neurostimulativne terapije.

## Clinical guidelines for the treatment of depressive disorder

**SUMMARY** Guidelines for the treatment of depression are based on different global psychiatric guidelines and Croatian clinical practices. They are intended for the treatment of adults, as well as children and adolescents in clinical psychiatric cares and family doctors. The guidelines include a variety of recommendations which contribute to successful clinical management of patients with depression, including: clinical diagnosis, suicide risk assessment, assessing the need for hospitalization, psychosocial formulation of the illness which helps in planning individual treatment, recommendations for the first, second and third choice of medication, recommendations for psychotherapeutic treatment, self-help methods, psychosocial methods and indications for use in neurostimulative biological treatment methods. The guidelines emphasize the importance of individual treatment planning and establishing a trusting, therapeutic relationship. The guidelines also contain various other recommendations related to drug dosages, duration of treatment, discontinuation of treatment, side effects, evaluation of treatment, prevention of recurrence of disease, and specific features related to the treatment of patients who are older, younger and of adolescent age. The guidelines are formed to help physicians make decisions in planning and choosing the correct treatment for patients suffering from depression, and contribute to the quality of a successful treatment.

**KEY WORDS** depression; guidelines; medication; psychotherapy; rehabilitation

### LITERATURA

- Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *Introduction*. *J Affect Disord*. 2009.
- Suehs BT, Argo TR, Bendele SD, Crismon ML, Trivedi MH, Kurian B. Texas Medication Algorithm Project Procedural Manual: Major Depressive Disorder Algorithms. The Texas Department of State Health Services; 2008.
- Trivedi MH, Rush AJ, Crismon ML, et al. Clinical results for patients with major depressive disorder in the Texas Medication Algorithm Project. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):669-80.
- Depression in Adults: The treatment and management of depression in adults. NICE Clinical Guideline 90. Issued: October 2009.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2000;157(4 Suppl):1-45.
- Kliničke smjernice za liječenje depresije. Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 2000.
- Lavikainen J, Lahtinen E, Lehtinen V. Depression. In: Lavikainen J, Lahtinen E, Lehtinen V, eds. *Public Health Approach on Mental Health in Europe*. Saarjäävi: National Research and Development Centre for Welfare and Health, STAKES, Ministry of Social Affairs and Health; 2001:76-82.
- Lehtinen V, Joukamaa M. Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and treatment situation. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;377:7-10.
- Eaton WW, Neufeld K, Chen LS, Cai G. A comparison of self-report and clinical diagnostic interviews for depression: diagnostic interview schedule and schedules for clinical assessment in neuropsychiatry in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(3):217-22.
- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 update. Geneva: WHO; 2008:39-49.
- Silobrčić Radić M. Mentalno zdravlje. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. Tema broja: Kronične nezarazne bolesti. 2011;7(28): <http://www.hcjz.hr/old/pr.php?id=14518>
- Silobrčić Radić M, Hrabak-Žerjavić V. Epidemiološki prikaz depresivnih poremećaja u Hrvatskoj. *Medix* 2013;19(106) u tisku
- MKB-10. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja - klinički opisi i dijagnostičke smjernice. Deseta revizija. Zagreb: Medicinska naklada; 1999:92-110.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62. URL: Download HAM-D Instructions (PDF); URL: Download HAM-D Form (PDF)
- WHO. Međunarodna klasifikacija funkcioniranja, onesposobljenosti i zdravlja. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
- Štrkalj Ivezić S, Čačić P, Stijačić D, Vuković A, Jandrić K, Lovrić M, Bagatin M. Skala funkcioniranja. U: Štrkalj Ivezić S i sur. *Lišenje poslovne sposobnosti*. Smjernice za suce vještake i socijalne radnike. Zagreb: Udruga Svitane i Klinika za psihijatriju Vrapče; 2012:97-108.
- Begić D. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
- Butler C, Zeman AZ. Neurological syndromes which can be mistaken for psychiatric conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76 Suppl 1:i31-38.
- Tylee A, Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(4):167-76.
- Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):34-43.
- Beck A, Steer R, Brown G. Manual for Beck Depression Inventory-II. San Antonio, Tex: Psychological Corporation; 1996.
- Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord*. 2005;88(2):217-33.
- Steffens DC, Blazer DG. Mood disorders. In: Blazer DG, Steffens DC, eds. *Essentials of Geriatric Psychiatry*. 2<sup>nd</sup> ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2012:125-148.
- Sheehan B, Karim S, Burns A. Mood disorders. In: Sheehan B, Karim S, Burns A. *Old Age Psychiatry*. New York: Oxford University Press; 2009:95-124.
- Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1999;30(10):2159-66.
- Lovestone S, Howard R. Depression in Elderly People. London: Martin Dunitz; 1997.
- Weller EB, et al. Depressive disorders in children and adolescents. In: Lewis M, ed. *Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
- Ercegović N. Poremećaji raspoloženja. U: Nikolić S, Marangunić M i sur. *Dječja i adolescentna psihijatrija*. Zagreb: Školska knjiga; 2004:246-287.
- Spitz R, Wolf K. Anaclitic depression: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanal Study Child*. 1946;2:313-42.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening and Treatment for Major Depressive Disorder in Children and Adolescents [Internet]. March 2009. Available from: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/depression/chdeprrs.htm>
- Kennedy SH, Gorwood P. Successful Management of Major Depressive Disorder. London: Evolving Medicine; 2012.
- Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 2:57-62.
- Brown GK, Beck AT, Steer RA, Grisham JR. Risk factors for suicide in psychiatric outpatients: a 20-year prospective study. *J Consult Clin Psychol*. 2000;68(3):371-7.
- Weissman AD, Worden JW. Risk-rescue rating in suicide assessment. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;26(6):553-60.
- Marčinko D i sur. Suicidologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011:31-44.
- Marčinko D. Bipolarni afektivni poremećaj i suicid. U: *Bipolarni afektivni poremećaj*. Zagreb: Belupo; 2007:121-126.
- Malone KM, Oquendo MA, Haas GL, Ellis SP, Li S, Mann JJ. Protective factors against suicidal acts in major depression: reasons for living. *Am J Psychiatry*. 2000;157(7):1084-8.
- Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2012;14(2):113-36.
- Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009;117 Suppl 1:S7.
- Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: The Hopelessness Scale. *J Consult Clin Psychol*. 1974;42(6):861-5.
- Beck AT, Kovacs M, Weissman A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. *J Consult Clin Psychol*. 1979;47(2):343-52.
- Sheehan DV, Lecrubier Y. M.I.N.I. 5.0.0. Mini International Neuropsychiatric Interview [Internet].

- Copyright 1992–2006 Sheehan DV & Lecrubier Y. Available from: <http://www.nccpsychiatry.info/File/MINI500.pdf>
43. Štrkalj-Ivezić S. Organizacija terapijske sredine. U: Štrkalj-Ivezić S i sur. Rehabilitacija u psihijatriji. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor, Udruga Svitjanje, Psihijatrijska bolnica Vrapče; 2010.
44. Jakovljević M. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina u suvremenoj psihijatriji i medicini. Zagreb: Pro mente d.o.o.; 2006.
45. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Klinička obilježja i dijagnoza afektivnih poremećaja. U: Mihaljević-Peleš A, Šagud M, ur. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
46. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. J Affect Disord. 2009;117 Suppl 1:S26–43.
47. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. Am J Psychiatry. 2006;163(11):1905–17.
48. Šagud M, Mihaljević-Peleš A, Begić D, et al. Antipsychotics as antidepressants: what is the mechanism? Psychiatr Danub. 2011;23(3):302–7.
49. Bschor T, Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. Curr Pharm Des. 2006;12(23):2985–92.
50. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. J Affect Disord. 2011;128(1–2):83–94.
51. Weisler RH, Montgomery SA, Earley WR, Szamosi J, Lazarus A. Efficacy of extended release quetiapine fumarate monotherapy in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of two 6-week, double-blind, placebo-controlled studies. Int Clin Psychopharmacol. 2012;27(1):27–39.
52. Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. Depress Anxiety. 2010;27(10):964–76.
53. Stahl SM. The Prescriber's Guide: Antidepressants. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
54. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Landis H. Abrupt discontinuation of tricyclic antidepressant drugs: evidence for noradrenergic hyperactivity. Br J Psychiatry. 1982;141(4):377–86.
55. Demyttenaere K, Huygens R, Van Bugghenhout R. Tamsulosin as an effective treatment for reboxetine-associated urinary hesitancy. Int Clin Psychopharmacol. 2001;16(6):353–5.
56. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave psihofarmaka. Zagreb: Medicinska naklada, 2005.
57. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive Textbook of Psychiatry/Vol. 30<sup>th</sup> Anniversary Edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995.
58. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. J Clin Psychopharmacol. 2009;29(3):259–66.
59. Ables AZ, Nagubilli R. Prevention, recognition, and management of serotonin syndrome. Am Fam Physician. 2010;81(9):1139–42.
60. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>
61. <http://www.drugs.com>
62. Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. Br J Psychiatry. 1990;157(6):894–901.
63. Heiligenstein JH, Ware JE Jr, Beusterien KM, Roback PJ, Andrejasic C, Tollefson GD. Acute effects of fluoxetine versus placebo on functional health and well-being in late-life depression. Int Psychogeriatr. 1995;7 Suppl:125–37.
64. Bump GM, Mulsant BH, Pollock BG, et al. Paroxetine versus nortriptyline in the continuation and maintenance treatment of depression in the elderly. Depress Anxiety. 2001;13(1):38–44.
65. Mimica N, Uzun S, Folnegović-Šmalc V, Markan-Šošić V, Ljubin T. Sertraline: novel antidepressant with broad treatment spectrum. Periodicum Biologorum. 2001;103(4):301–8.
66. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J, et al. Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. J Clin Psychiatry. 1990;51 Suppl B:28–33.
67. Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. Am J Geriatr Psychiatry. 2007;15(7):581–93.
68. Hotujac LJ, Mimica N. Psihofarmaci. U: Duraković Z i sur. (ur). Farmakoterapija u gerijatriji. Zagreb: C.T. – Poslovne informacije; 2011:199–218.
69. Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Hum Psychopharmacol. 2008;23(6):519–26.
70. Staab JP, Evans DL. Efficacy of venlafaxine in geriatric depression. Depress Anxiety. 2000;12 Suppl 1:63–8.
71. Uzun S, Kozumplik O, Mimica N, Makarić G, Folnegović-Šmalc V. Nuspojave antidepresiva i interakcije s lijekovima iz drugih skupina. Medicus. 2004;13(1):69–75.
72. Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. Am J Psychiatry. 2008;165(4):459–67.
73. Kocijan-Hercigonja D, Hercigonja Novković V. Depresija kod djece. Medicus. 2004;13(1):89–93.
74. Jakovljević M. Racionalna primjena antidepresiva: cjelovit pristup bolesniku. Medicus. 2004;13(1):41–8.
75. McNamara RK, Nandagopal JJ, Strakowski SM, DelBello MP. Preventative strategies for early-onset bipolar disorder: towards a clinical staging model. CNS Drugs. 2010;24(12):983–96.
76. Oberlander TF, Miller AR. Antidepressant use in children and adolescents: Practice touch points to guide paediatricians. Paediatr Child Health. 2011;16(9):549–53.
77. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. IV. Neurostimulation therapies. J Affect Disord. 2009;117 Suppl 1:S44–53.
78. Štrkalj-Ivezić S. Kako prebroditi depresiju i pobijediti osamljenost. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor i Udruga Svitjanje; 2010.
79. Jakovljević M. Depresivni poremećaji: od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente d.o.o.; 2004.
80. Hollon SD, Thase ME, Markowitz JC. Treatment and prevention of depression. Psychol Sci Public Interest. 2002;3(2):39–77.
81. Dimidjian S, Davis KJ. Newer variations of cognitive-behavioral therapy: behavioral activation and mindfulness-based cognitive therapy. Curr Psychiatry Rep. 2009;11(6):453–8.
82. Hollon SD. Cognitive and behavior therapy in the treatment and prevention of depression. Depress Anxiety. 2011;28(4):263–6.
83. Frank E, Kupfer DJ, Wagner EF, McEachran AB, Cornes C. Efficacy of interpersonal psychotherapy as a maintenance treatment of recurrent depression. Contributing factors. Arch Gen Psychiatry. 1991;48(12):1053–9.
84. Winston A, Rosenthal RN, Pinsky H. Learning Supportive Psychotherapy. Washington DC, London: American Psychiatric Publishing; 2012.
85. Gregurek R. Psihoterapija depresije. Medicus. 2004;13(1):95–100.
86. Mynors-Wallis LM, Gath DH, Lloyd-Thomas AR, Tomlinson D. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. BMJ. 1995;310(6977):441–5.
87. Bower P, Gilbody S, Richards D, Fletcher J, Sutton A. Collaborative care for depression in primary care. Making sense of a complex intervention: systematic review and meta-regression. Br J Psychiatry. 2006;189(6):484–93.

Zahvaljujemo svim autorima koji su sudjelovali u izradi smjernica:

prof. dr. sc. Dražen Begić  
 prof. dr. sc. Ivan Begovac  
 Anđelina Bokić- Sabolić, dr. med.  
 Tomo Brataljenović, dr. med  
 doc. dr. sc. Dunja Degmečić  
 prof. dr. sc. Pavo Filaković  
 prof. dr. sc. Tanja Frančišković  
 prim. mr. sc. Vlasta Hrabak-Žerjavić  
 Josipa Ivanušić, dr. med  
 prof. dr. sc. Miro Jakovljević

prim. mr. sc. Elvira Koić  
 dr. sc. Marija Kušan Jukić  
 dr. sc. Dorotea Muck-Šeler  
 doc. dr. sc. Oliver Kozumplik  
 prim. dr. sc. Gordan Majić  
 prof. dr. sc. Alma Mihaljević-Peleš  
 prof. dr. sc. Mate Mihanović  
 prof. dr. sc. Ninoslav Mimica  
 dr. sc. Nela Pivac  
 dr. sc. Branka Restek Petrović

prof. dr. sc. Vlasta Rudan  
 Renata Sabljar-Dračevac, dr. med  
 Maja Silobrić Radić, dr. med  
 doc. dr. sc. Marina Šagud  
 prim. mr. sc. Jarmila Škrinjarić  
 prof. dr. sc. Slađana Štrkalj-Ivezić  
 doc. dr. sc. Suzana Uzun  
 dr. sc. Bjanka Vuksan-Ćusa  
 dr. sc. Maja Živković

# MEDIX

SPECIJALIZIRANI MEDICINSKI DVOMJESEČNIK

Specijalizirani medicinski časopis MEDIX (ISSN 1331-3002) izlazi dvomjesečno u Zagrebu. Godišnju pretplatu, obnovu pretplate i pojedinačna izdanja možete naručiti telefonom/faksom (01) 4612-083 ili e-mailom: [pretplata@ct-poslovneinformacije.hr](mailto:pretplata@ct-poslovneinformacije.hr). Dodatne informacije potražite na internetskim stranicama [www.medix.com.hr](http://www.medix.com.hr), na telefon/faks (01) 4612-083 ili e-mailom: [info@ct-poslovneinformacije.hr](mailto:info@ct-poslovneinformacije.hr).

Sadržaji objavljeni u časopisu MEDIX u vlasništvu su nakladnika C.T.–Poslovne informacije d.o.o. iz Zagreba. Sva prava pridržana.  
Nije dozvoljeno preuzimanje niti jednog dijela sadržaja bez pismene suglasnosti uredništva.

Izneseni stavovi predstavljaju stavove autora i ne predstavljaju nužno stav redakcije. Dodatni otisci članaka objavljenih u MEDIX-u distribuiraju se kao samostalni edukacijski materijal i nisu namijenjeni promidžbi bilo koje organizacije, tvrtke ili proizvoda i usluga.

---

Sadržaji objavljeni u časopisu MEDIX u vlasništvu su nakladnika C.T.–Poslovne informacije d.o.o. iz Zagreba. Sva prava pridržana.