

Kako odabrati optimalnu terapiju za depresivnog bolesnika?

Optimal Therapy Selection in the Treatment of a Depressive Patient

IVAN POŽGAIN

Klinika za psihijatriju KBC-a Osijek

SAŽETAK Danas je depresija globalni zdravstveni problem i najveći uzrok disabiliteta u svijetu. Oko polovine depresivnih bolesnika ostane neprepoznato te time i neliječeno, a samo 10% liječeno je prema suvremenim načelima. Liječenje depresije započinje nakon dobro provedene dijagnostike, posebno s obzirom na intenzitet depresije (blaga, umjerena teška) i prateći komorbiditet o čemu će dobrim dijelom ovisiti i planirana terapijska strategija. Danas na raspolaganju postoje razne terapijske mogućnosti. Od bioloških metoda liječenja na prvom su mjestu antidepressivi različitih mehanizama djelovanja i kliničkih učinaka, potom drugi lijekovi koji se rabe kao augmentativne strategije. To su stabilizatori raspoloženja, litij, atipični antipsihotici i neki hormoni. Također se kod teških, psihotičnih i terapijski rezistentnih depresija preporučuju EKT i druge metode stimulacije moždanih struktura. U liječenju depresivnih stanja treba se pridržavati osnovnih smjernica kao što su dovoljno dugo liječenje s odgovarajućim dozama lijekova, izbor antidepressiva u skladu sa sigurnosnim profilom i kliničkom slikom, redovito kombiniranje psihofarmakoterapije i psihoterapije, po mogućnosti kognitivno-bihevioralne ili interpersonalne psihoterapije te provođenje kvalitetne evaluacije i prema postizanju simptomatske remisije i prema sveukupnome funkcioniranju pacijenta.

KLJUČNE RIJEČI: terapija, depresija, metode liječenja, antidepressivi, psihofarmakoterapija, kognitivno-bihevioralna terapija, interpersonalna psihoterapija

SUMMARY Depression has become a global health issue and the leading cause of disability worldwide. Around half of the patients with depressive disorders remain undiagnosed and untreated and only 10% of patients are being treated accordingly. Depressive disorder treatment begins after a well conducted diagnosis, especially according to depression intensity (mild, moderate or severe) and comorbidities that influence the planned therapeutic strategy in great deal. There are various therapeutic options available. Among the biological methods of treatment antidepressants of various mechanisms of action and clinical effects represent the first line treatment, followed by other drugs used as augmentative strategies such as mood stabilizers, lithium, atypical antipsychotics and certain hormones. In severe, psychotic and therapeutically resistant depressive disorders ECT and other methods of brain structure stimulation are recommended. In the treatment of depressive disorder it is crucial to follow the basic guidelines on sufficient treatment duration with proper medication dosage, selection of antidepressants according to the safety profile and the clinical characteristics of the patient, combining the psychotherapy and pharmacotherapy regularly and including cognitive-behavioural or interpersonal psychotherapy and conducting quality evaluation regarding the symptomatic remission and the patients' quality of life.

KEY WORDS: therapy, depression, treatment methods, antidepressants, psychopharmacotherapy, cognitive behavioural therapy, interpersonal psychotherapy

Uvod

➔ Depresija je rastući globalni zdravstveni problem. Danas više od 350 milijuna ljudi diljem svijeta pati od ovoga duševnog poremećaja. Vodeći je uzrok disabiliteta u svijetu i velik je teret svim zdravstvenim sustavima osiguranja. Poremećajem su znatno češće zahvaćene žene od muškaraca. Potrebno je razlikovati depresiju od uobičajenih promjena raspoloženja i kratkotrajnih emocionalnih odgovora na svakodnevne životne izazove. Depresija, kad se pojavi kao umjerena ili teška, ozbiljan je medicinski poremećaj i dovodi do velike patnje oboljele osobe, slabog funkcioniranja u obitelji, na poslu ili školi, često vodi k sui-

cidu tako da svake godine približno 800.000 ljudi u svijetu život završi suicidom (1). Blagu je depresiju doživjelo barem jedanput u životu više od polovice čovječanstva. Najčešće se javlja u najproduktivnijoj dobi od 35. do 60. godine života. Oko 50% depresivnih bolesnika ostaje neprepoznato, oko 70% oboljelih uopće se ne liječi, a samo 10% oboljelih liječi se prema suvremenim načelima (1). S druge strane, primjereno liječenje depresije daje dobar terapijski odgovor u 60 – 80% slučajeva (2). Danas su očekivanja od liječenja depresije znatno veća nego prije nekoliko godina to više što danas mnogo pacijenata u punoj radnoj snazi prima neki oblik antidepressivne terapije (3).

Dijagnoza i klinička obilježja

Pri dijagnosticiranju depresije potrebno je razlikovati klinički jasno depresivno stanje od normalne tuge. Depresivno stanje podrazumijeva jasan intenzitet i trajanje simptoma. Tako kriteriji za depresivnu epizodu u DSM-5 traže prisutnost najmanje pet od devet simptoma, uključujući depresivno raspoloženje i/ili gubitak interesa i zadovoljstva tijekom najmanje 2-tjednog razdoblja i promjene u odnosu prema prethodnoj razini funkcioniranja (4). Poznatu sintagmu da je depresija „bolest s tisuću lica“ najbolje je u svojem istraživanju prikazao Ostergaard sa suradnicima koji je identificirao gotovo 1500 potencijalnih kombinacija simptoma koji mogu zadovoljiti dijagnostičke kriterije za depresivnu epizodu (5). Tako se depresija može manifestirati emocionalnim simptomima (sniženo raspoloženje, anksioznost), kognitivnim simptomima (ideje krivnje, pesimističke misli, suicidalnost), ali i tjelesnim simptomima kao što su smetnje spavanja, gubitak energije i apetita, smetnje libida, simptomima koji imponiraju kao smetnje unutarnjih organa tako da katkad govorimo o „somatiziranoj“ depresiji. Dijagnostika depresije može biti otežana i zbog često prisutnog komorbiditeta, najčešće u obliku prisutnosti anksioznog poremećaja i sindroma ovisnosti koji je u vrlo uskoj i nedovoljno razjašnjenjivoj vezi s depresijom. Potrebno je pažljivo dijagnosticirati komorbiditet zbog odabira najprikladnijega terapijskog pristupa. Klinička obilježja depresije, posebno intenzitet i vrsta depresije (agitirana ili inhibirana), također su veoma važna pri izboru tretmana.

Mogućnosti liječenja depresivnih poremećaja

Antidepresivi

- Triciklički antidepresivi lijekovi su dobre efikasnosti u liječenju depresivnih poremećaja, ali su zbog problema sa sigurnosti i podnošljivosti posljednjih dekada postali lijekovi drugog ili trećeg izbora. Najpoznatiji je predstavnik skupine amitriptilin, danas još u uporabi, doduše više u liječenju boli. Radi se o miješanom inhibitoru serotoninskih i noradrenalinskih transporterata, ali s učinkom i na druge receptorske sustave iz čega proizlaze i njegove nuspojave. Usprkos jasnim dokazima o učinkovitosti često dovodi do ozbiljnih, pa i smrtnih nuspojava zbog predoziranja (6). Poseban je oprez potreban kod pacijenata sa srčanim poremećajima. Ipak, u kliničkoj praksi triciklici se povremeno primjenjuju, posebno kod terapijski rezistentnih depresija. Među triciklike se često uvrštava tetraciklički antidepresiv maprotilin koji prema mehanizmu djelovanja zapravo više spada u noradrenergičke antidepresive.
- Inhibitori monoamino oksidaze (MAOI) treća su linija tretmana kod rezistentnih pacijenata. Danas je u Re-

publici Hrvatskoj odobren reverzibilni MAO-inhibitor moklobemid kao lijek izbora kod tzv. atipičnih depresija.

- Specifični inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) prisutni su u liječenju depresivnih poremećaja posljednjih 30 godina budući da se prvi SIPPS fluoksetin pojavio na tržištu 1987. godine i otvorio novo poglavlje u liječenju depresivnih poremećaja. Prema većini smjernica, terapija su prvog izbora. Iako su slični prema osnovnome mehanizmu djelovanja, ipak među njima postoje razlike. Tako, npr., sertralin osim blokade ponovne pohrane serotonina blokira i presinaptičke dopaminske receptore iz čega proizlaze dodatni pozitivni terapijski učinci (7), a escitalopram ima specifičnu akciju u smislu blokade i primarnog i alosteričnoga veznog mjesta 5-HT-transportera, što znatno pojačava njegov učinak te ga čini jednim od danas najupotrebljavanijih SIPPS-a (8). Iako se ispočetka smatralo da se radi o pripadnicima skupine slične efikasnosti, kasnije su studije pokazale da se pojedini SIPPS-i ipak znatno razlikuju s obzirom na efikasnost i podnošljivost. Jedno od najpoznatijih istraživanja jest metaanaliza Ciprianija i suradnika koja je analizirala 117 randomiziranih studija s oko 26.000 pacijenata. Prema rezultatima te studije, dva SIPPS-a – escitalopram i sertralin – pokazali su prednost i prema efikasnosti i prema podnošljivosti (9).
- Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) – kod nas su dostupni venlafaksin i duloksetin. U dozama do 150 mg venlafaksin blokira 5-HT-transporter, a u višim dozama blokira noradrenalinški transporter. U studijama se pokazao superiornim nad SIPPS-ima, ali se ti rezultati uglavnom odnose na usporedbe s fluoksetinom (10). Duloksetin je usporediv prema učinkovitosti s venlafaksinom. Osim toga, duloksetin je indiciran kod neuropatske boli i boli povezane s fibromialgijom (11). U ovu skupinu ulazi i bupropion, blokator noradrenalinških i dopaminskih transporterata, iako je njegova akcija još dosta nejasna. Također se u ovu skupinu može svrstati mirtazapin (modulator serotonina i noradrenalina) koji se često propisuje u tretmanu depresija u kasnijoj životnoj dobi, a njegova nuspojava sedacija često se iskorištava za terapijske učinke (12). Trazodon se zbog svoje receptorske aktivnosti (postsinaptički 5-HT₂-antagonizam i blokada alfa-1-receptora) također može smatrati pripadnikom ove skupine (13).
- Antidepresivi s multimodalnim djelovanjima jesu vortiooksetin i agomelatin. Vortiooksetin uz blokadu serotoninskog transporterata antagonizira 5-HT₃ i 5-HT₇-receptore te agonizira 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B}-receptore (19). Uz antidepresivne ima obećavajuće učinke i na kognitivne funkcije. Agomelatin je novi antidepresiv s agonističkim učincima na receptore melatonina 1 i 2 (MT₁ i MT₂)

uz antagonističke efekte na 5-HT_{2C}-receptore (14). Obje ove klase receptora prisutne su u suprahijazmat-skim jezgrama i hipokampusu te imaju važnu ulogu pri reguliranju spavanja i cirkadijanim ritmovima. Studije upućuju na to da se agomelatin može prema efikasnosti usporediti s drugim antidepresivima prve linije uz prednost vrlo dobrog profila nuspojava (15).

Augmentativne strategije

Pod augmentativnim strategijama razumijeva se dodatak nekoga drugog antidepresiva zbog izostanka terapijskog odgovora prvog antidepresiva ili dodatak nekoga drugog psihofarmaka. Neke recentne studije podupiru primjenu litija kao augmentacije antidepresivima (16, 17). U okviru poznate studije STAR D, augmentacija s litijem i trijodtiro-ninom T3 pokazala je umjereni porast efikasnosti terapije (18). Postoje brojne studije koje podupiru augmentativnu ulogu atipičnih antipsihotika u liječenju depresije, posebno terapijski rezistentnih stanja. Više studija odnosi se na uspješniju kombinaciju olanzapina i fluoksetina u odnosu prema primjeni svakog od ovih lijekova samog u terapijski rezistentnoj depresiji (19). Kvetiapin u dozama od 150 do 300 mg pokazao je efikasnost kao monoterapija ili u kombinaciji s antidepresivima u prethodno terapijski rezistentnih pacijenata (20, 21). Rezultati studija također upućuju na efikasnost augmentacije antidepresivne terapije aripiprazolom, ziprasidonom i risperidonom kod terapijski rezistentnih pacijenata.

Ostale biološke metode liječenja

- Elektrokonvulzivna terapija (EKT) prva je linija tretmana kod terapijski rezistentnih depresivnih pacijenata s izrazitim suicidalnim idejama i psihotičnim obilježjima te stuporoznih bolesnika.
- Terapija svjetlom pri čemu bolesnik u određenom razdoblju bude izložen jakoj svjetlosti, npr., 30 – 40 minuta tijekom tjedan dana. Ova je terapija posebno indicirana kod tzv. zimskih depresija (23).
- Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS) jest ponavljana supkonvulzivna magnetska stimulacija mozga koja, za razliku od EKT-a, direktno stimulira određena kortikalna područja mozga. Ovom metodom postižu se bolji opseg stimulacije i kontrola lokacije nego kod EKT-a. Prema preliminarnim rezultatima, TMS ima nešto niže stope terapijskih odgovora u odnosu prema EKT-u (24), ali je siguran i dobro podnošljiv terapijski pristup u liječenju depresivnih stanja i kao monoterapija ili u kombinaciji s antidepresivima (25). Za sada se u Republici Hrvatskoj provodi samo u jednoj psihijatrijskoj ustanovi budući da je cijena uređaja složen problem.
- Među metode kojima se stimuliraju određeni dijelovi

mozga ubraja se i duboka moždana stimulacija koja je najinvasivnija metoda i za sada se rabi uglavnom u istraživačke svrhe. Stimulacija *nervusa vagusa* preko implantiranoga pulsno generatora povećava sposobnost okidanja 5-HT i noradrenalskih neurona te time postiže određene terapijske učinke. Iako je u SAD-u ova metoda odobrena, ipak se čekaju rezultati budućih istraživanja koji bi potvrdili njezinu efikasnost. Preporučuje se kao treća linija tretmana kod depresivnog poremećaja.

Psihoterapijske metode liječenja

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) i interpersonalna terapija najšire su primjenjivane psihoterapijske metode u liječenju depresivnih poremećaja. KBT se može rabiti u akutnoj fazi i u fazi održavanja, sam ili u kombinaciji sa psihofarmakoterapijom, posebno u liječenju tzv. „kroničnih depresija“. Terapija je usmjerena prema stvaranju terapijskog odnosa, identifikaciji problema („negativne misli i predodžbe o sebi“), ispitivanju alternativa do promjene kognitivnih i bihevioralnih obrazaca. Interpersonalni odnosi mogu imati važnu ulogu u oblikovanju depresivnih poremećaja te stoga pozitivna socijalna iskustva i pozitivni interpersonalni odnosi mogu biti veoma bitni pri terapijskom procesu (23).

Opći principi terapije depresivnih stanja

Otkako je jasno da depresivne epizode imaju visoke stope recidiviranja, potrebno je odmah kod prve epizode razmatrati terapiju u akutnoj fazi i razmišljati o strategiji za terapiju održavanja. Važno je što prije započeti liječenje. Ako se ne radi o prvoj epizodi i ako je pacijent već primao terapiju na koju je pokazao dobar terapijski odgovor, nema nikakva razloga da liječenje ne započne ponovo s istim lijekovima. Potrebno je voditi računa o osnovnom postulatu da se izabranu antidepresiv daje u dovoljnoj dozi dovoljno dugo kako bi se mogao procijeniti terapijski odgovor. U kliničkoj praksi često zbog nestrpljivosti i pacijenta i terapeuta, kao i zbog vremenskog ograničenja liječenja, osobito tijekom hospitalizacije, lijek ne dobije pravu priliku – ili bude subdoziran ili je nedovoljno dugo primjenjivan tako da pacijent može biti lišen dobrog lijeka koji bi možda za njega bio najprikladniji. Treba voditi računa i o tome da u bolesnika s kroničnim depresivnim stanjima znatno teže dolazi do terapijskog odgovora.

Akutna faza liječenja obično traje 6 – 8 tjedana. Ako nema terapijskog odgovora, nakon šest, a prema hrvatskim smjernicama 4 – 8 tjedana, treba razmisliti o povišenju doze, kombinaciji antidepresiva ili njegovoj promjeni (26). Neke studije pokazuju prednosti kombiniranog pristupa u liječenju depresivnih stanja, tj. istodobne primjene psihofarmakoterapije i psihoterapije, dok neke ipak ne potvrđuju

potpuno te prednosti. U jednoj metaanalizi 18 studija s više od 1800 pacijenata ustanovljena je umjerena prednost kombinirane primjene psihofarmakoterapije i psihoterapije u odnosu prema samoj psihoterapiji (27). U procesu liječenja svakako su nužni psihoterapijski pristup i primjena bar površinskih psihoterapijskih tehnika, dok će primjena složenijih tehnika kao što je, npr., kognitivno-bihevioralna terapija, koja se smatra terapijom izbora u liječenju depresivnih bolesnika, ovisiti o dostupnosti treniranih psihoterapeuta. Nakon postizanja remisije glavni cilj postaje sprječavanje novog relapsa ili recidiva. Općenito je pravilo da se u fazi održavanja nastavlja s istim antidepresivom i u istoj dozi kojom je postignuta remisija. Nadalje, tijekom faze održavanja posebnu pozornost valja posvetiti rezidualnim simptomima, komorbidnim stanjima te razini funkcioniranja pacijenta, tj. koliko se pacijent uspio vratiti na premorbidnu razinu funkcioniranja i razinu sveukupne kvalitete života. Stoga se može očekivati da liječenje zasnovano na dobroj evaluaciji samog tretmana bude znatno kvalitetnije od onoga koje se temelji samo na procjeni kliničara (28). Najpoznatiji instrumenti za dijagnostiku depresije u kliničkoj praksi, ali i u studijama ispitivanja djelotvornosti lijekova svakako su Hamiltonova ocjenska ljestvica (HRSD) i MADRS (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale*). Posebno se prikladnom u rutinskome kliničkom radu čini skraćena verzija Hamiltonove ocjenske ljestvice koja se sastoji od 7 točaka procjene (29). Osim dijagnosticiranja depresije i procjene simptomatske remisije, vrlo je važna procjena učinka liječenja na sveukupno funkcioniranje pacijenta. Za procjenu funkcioniranja često se rabe SDS (*The Sheehan Disability Scale*) (30) i QOLS (*The Quality of Life Scale*) koji je posebno prikladan za ispitivanje funkcioniranja bolesnika s tjelesnim komorbiditetom (31). S obzirom na trajanje faze održavanja, preporuke su da bi terapija održavanja trebala trajati minimalno šest mjeseci nakon postizanja simptomatske remisije (3), međutim, ako su prisutni rizični čimbenici, potrebno je duže trajanje ove faze. To su u prvom redu prijašnje epizode, komorbiditet, uključujući i tjelesne poremećaje, te prisutnost rezidualnih simptoma (32). Ipak, danas je u kliničkoj praksi već uvriježeno da se terapija održavanja nakon prve epizode provodi minimalno godinu dana.

Vrlo važno pitanje u svakodnevnom radu jest kako odabrati najprikladniji antidepresiv kod određenog pacijenta. Najbolji način bio bi rabiti dokaze iz studija, međutim, postoji malo dokaza o jasnoj nadmoćnosti jednog lijeka nad drugim. Opći princip s kojim se slažu svi kliničari, ali i pacijenti jest kada mijenjati određeni lijek, a kada rabiti augmentacijsku strategiju. Lijek bi trebalo promijeniti kada dođe do neprihvatljivih nuspojava ili potpunog izostanka terapijskog odgovora, a augmentaciju primarnog lijeka dodavanjem nekoga drugog lijeka iskoristiti kad postoji djelomičan terapijski odgovor. Ipak, treba reći da nema jasnih smjernica

kako odabrati antidepresiv za određenog pacijenta. Neurobiološki orijentirani psihijatri mogu iskoristiti pristup baziran na postojećim simptomima kod pojedinog pacijenta polazeći od pretpostavke da su pojedini simptomi posljedica disfunkcije pojedinih neuronskih krugova koji su njihovi hipotetski medijatori. Tako, npr., kod pacijenta s problemima koncentracije ili smanjenog interesa i umora ovakav će pristup sugerirati izbor lijeka s noradrenergičkim i dopaminergičkim učincima. Ovakvim pristupom možemo tretirati i simptome koji nisu direktno udruženi s depresijom kao, npr., kroničnu bol. U skoroj budućnosti vjerojatno ćemo moći lijek odabrati na osnovi genotipizacije koja je već ušla u određena područja medicine. Tako možemo očekivati da će nam pacijenti dolaziti sa svojim elektronskim zapisom genoma s pomoću kojega ćemo moći bolje procijeniti vjerojatnost terapijskog odgovora ili nuspojava, ali nam i dalje neće dati odgovor koji lijek odabrati za kojeg pacijenta. Međutim, kako se radi o području koje se snažno razvija, mogu se očekivati i dramatične novine (33). U svakom slučaju, „idealni antidepresiv“ trebao bi zadovoljavati ove kriterije: efikasnost u odnosu prema širokom rasponu simptoma depresije, efikasnost i u akutnoj fazi i u dugotrajnijoj fazi održavanja, brz nastup djelovanja, što jednostavnije doziranje, dobro toleriranje u raznim starosnim skupinama, prihvatljivost profila interakcija s drugim, posebno raznim somatskim lijekovima, sigurnost u slučajevima predoziranja te, u konačnici, prihvatljivu cijenu. Najvećim dijelom ovakvim zahtjevima odgovaraju SIPPS-i pa stoga u većini smjernica i čine prvu liniju terapije kod depresivnih stanja (34).

Najpoznatije svjetske smjernice koje se odnose na liječenje velikoga depresivnog poremećaja poput onih Britanskog društva za psihofarmakologiju (35), potom kanadskih CANMAT (25), NICE (36) ili APA (37), a koje su i najčešće citirane, daju vrlo slične preporuke o tretmanu umjerenih i teških depresija, dok se donekle razlikuju u preporukama za tretman blagih depresija. Tako smjernice NICE kod blagih depresija preporučuju psihosocijalne intervencije, higijenu spavanja i tjelesnu aktivnost, dok ostale smjernice i u blagim depresijama preporučuju antidepresive same ili u kombinaciji sa psihoterapijom. Ako se radi o umjerenim ili teškim depresijama te depresijama sa psihotičnim obilježjima, preporučuju se primjena antidepresiva, elektrokonvulzivne terapije i antipsihotici u kombinaciji sa psihoterapijom kao prve linije terapije. Drugi neurostimulacijski tretmani poput TMS-a preporučuju se kao druga linija tretmana za akutne depresivne epizode (3). Hrvatske smjernice za liječenje depresije izašle su kao suplement časopisa *Medixa* 2013. g. Njihove preporuke navode sve novije antidepresive kao prvu liniju liječenja i skraćene razdoblja ocjene terapijskog učinka na 4 do 8 tjedana. Mogućnost izbora svakoga novog antidepresiva kao prvog izbora u liječenju znatno olakšava prilagodbu liječenja prisutnim simptomima depresije. Cilj skraćena ocjene terapijskog učinka jest potreba bržeg uspostavljanja poboljšanja i skraćivanje razdoblja patnje bolesnika (38).

Zaključak

Iako je danas depresija jedan od najvećih globalnih zdravstvenih problema, oko polovine depresivnih bolesnika i dalje ostane neprepoznato, oko 70% ih se uopće ne liječi, a samo se 10% liječi prema suvremenim načelima. Za ispravan početak liječenja od presudne je važnosti dobra dijagnostika depresivnog poremećaja, posebno s obzirom na intenzitet depresije i prateći komorbiditet.

Danas imamo niz terapijskih mogućnosti u liječenju depresivnih stanja. Od bioloških metoda liječenja na raspolaganju su antidepresivi raznih mehanizama djelovanja, mogućnosti augmentativne terapije drugim lijekovima kao što su antipsihotici, stabilizatori raspoloženja te neki hormoni. Također, u određenim slučajevima indicirane su metode moždane stimulacije kao što su EKT, TMS, stimulacija *nervusa vagusa* te duboka moždana stimulacija koja još nije znatnije uvedena u kliničku praksu. Uspješno liječenje depresivnih stanja razumijeva uz biološke metode liječenja i primjenu psihoterapijskih metoda među kojima su terapije izbora kognitivno-bihevioralna (KBT) i interpersonalna terapija (IPT). Pri liječenju se treba držati temeljnih postulata kao što su započinjanje terapije što prije, dovoljno dugo liječenje s odgovarajućim dozama lijeka, dobar izbor antidepresiva te dobra evaluacija procesa liječenja. Gotovo sve smjernice kod umjerenih i teških depresija preporučuju psihofarmakoterapiju u kombinaciji sa psihoterapijom, a kod depresija sa psihotičnim obilježjima, uz psihofarmakoterapiju koja uključuje i antipsihotike, indicirana je i primjena EKT-a.

LITERATURA

- WHO. Depression. Fact Sheet. Updated February 2017. Dostupno na: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/. Datum pristupa: 25. 7. 2017.
- Radanović-Grgurić Lj. Afektivni poremećaji. U: Filaković P i sur. Psihijatrija. Studio HS Internet d. o. o. Osijek, 2013.
- Kennedy SH, Gorwood P. Successful Management of Major Depressive Disorder. Future Medicine Ltd, 2014.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. izd.). American Psychiatric Publishing, VA, USA, 2013.
- Ostergaard SD, Jensen SOW, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. Acta Psychiatr Scand 2011;124:495–6. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01744.x.
- Boyce P, Judd F. The place for the tricyclic antidepressants in the treatment of depression. Aust N Z J Psychiatry 1999;33:323–7.
- Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. J Clin Psychiatry 2000;61:863–7.
- Sanchez C, Kreilgaard M. R-citalopram inhibits functional and 5-HTP-evoked behavioral responses to the SSRI, escitalopram. Pharmacol Biochem Behav 2004;77:391–8.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G i sur. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009;373:746–58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5.
- Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I i sur. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. Comprehensive analysis of remission with venlafaxine versus SSRIs. Biol Psychiatry 2008;63:424–34.
- Crucitti A, Zhang Q, Nilsson M i sur. Duloxetine treatment and glycemic controls in patients with diagnoses other than diabetic peripheral neuropathic pain: a meta-analysis. Curr Med Res Opin 2010;26:2579–88. doi: 10.1185/03007991003769241.
- Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. CNS Drugs 2009;23(5):427–52. doi: 10.2165/00023210-200923050-00006.
- Kent JM. SNaRIs, NaSSAs and NaRIs: new agents for the treatment of depression. Lancet 2000;355:911–8.
- Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. Neuropsychiatr Did Treat 2014;10:1297–307. doi: 10.2147/NDT.S41387.
- Fuchs E, Simon M, Schmelting B. Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system. Int Clin Psychopharmacol 2006;21:S17–20.
- Kennedy SH, Rizvi SJ. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. CNS Drugs 2010;24: 479–99. doi: 10.2165/11534420-000000000-00000.
- Licht RW, Qvitau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. A randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation. Psychopharmacology (Berl) 2002;161:143–51.
- Bauer M, Adli M, Bschor T i sur. Lithium's emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. Neuropsychobiology 2010;62:36–42. doi: 10.1159/000314308.
- Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. J Affect Disord 2014;168:269–75. doi: 10.1016/j.jad.2014.05.053.
- Thase ME, Corya SA, Osuntokun O i sur. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2007;68:224–36.
- Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D i sur. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo and duloxetine-controlled study. J Clin Psychiatry 2009;70:526–39.
- El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S i sur. Extended release quetiapine fumarate as adjunctive therapy in major depressive disorder in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant

- treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:917–32.
23. Jakovljević M. Depresivni poremećaji. Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Pro Mente d. o. o. Zagreb, 2003.
 24. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2008;53:621–31.
 25. Kennedy SH, Milev R, Giacobbe P i sur. 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:S44–53. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.039.
 26. Mihaljević-Peleš A, Šagud M. Psihofarmakološke smjernice za liječenje depresije. *Medix* 2013;206:151–5.
 27. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson G. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 2009;26:277–88. doi: 10.1002/da.20519.
 28. Kendrick T, King F, Albertella L, Smith PW. GP treatment decisions for patients with depression: an observational study. *Br J Gen Pract* 2005;55:280–6.
 29. McIntyre RS, Konarski JZ, Mancini DA i sur. Measuring the severity of depression and remission in primary care: validation of the HAM-D-7 scale. *CMAJ* 2005;173:1327–34.
 30. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:S89–95.
 31. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization. *Health Qual Life Outcomes* 2003;23:60.
 32. Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C, Geddes JR. Long-term treatment of depression with antidepressants: a systematic narrative review. *Can J Psychiatry* 2007;52:545–52.
 33. Stahl SM. *Mood Disorders and Antidepressants*. Cambridge University Press, 2013.
 34. Baldwin DS, Hirschfeld RMA. *Fast Facts – Depression*. Health Press Oxford, 2005.
 35. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC i sur. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22:343–96. doi: 10.1177/0269881107088441.
 36. National Institute for Clinical Excellence. *Depression: Management of Depression in Adults*. Clinical Practice Guideline No 90. National Institute for Clinical Excellence, London, UK, 2010.
 37. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (3. izd.)*. American Psychiatric Association, VA, USA, 2010.
 38. Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja. *Medix* 2013. Dostupno na: <http://medix.hr/supplement.php?id=87>. Datum pristupa: 25. 7. 2017.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Ivan Požgain, dr. med.
 Klinika za psihijatriju, KBC Osijek
 Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek
 e-mail: pozgain.ivan@kbo.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

30. 6. 2017./June 30, 2017

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

7. 7. 2017./July 7, 2017

