

## Racionalna primjena antidepresiva: cjelovit pristup bolesniku

### *The Rational Use of Antidepressants: Treating the Whole Patient*

**Miro Jakovljević**

Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

**Sažetak** Iako su antidepresivi kao skupina lijekova raspoloživi više od 45 godina, još ne znamo sve o njihovu terapijskom djelovanju. Antidepresivi se propisuju za bilo koju od tri faze liječenja depresije ili anksioznih poremećaja, tj. za terapiju akutne bolesti, terapiju održavanja i profilaktičku terapiju. Cilj terapije akutne faze bolesti (prvih nekoliko tjedana) jest eliminirati ili ublažiti simptome aktivne depresivne epizode. Cilj terapije održavanja je spriječiti relaps nakon ublažavanja simptoma tijekom najmanje šest mjeseci. Cilj profilaktičke terapije je spriječiti ponovno pojavljivanje nove depresivne epizode. Razlike u selektivnosti i intenzitetu inhibicije ponovne pohrane monoamina, kao i u afinitetima za različite neurotransmitske receptore mogu objasniti razlike u kliničkoj učinkovitosti i profilu nuspojava raspoloživih antidepresiva. Usprkos velikim sličnostima u biološkim mehanizmima djelovanja, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) heterogena su skupina lijekova. Inhibicija transportera serotonina uobičajeni je mehanizam djelovanja svih selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (fluvoxamin, fluoksetin, sertralin, paroksetin, citalopram, escitalopram) i vjerojatno zaslužna za sličnosti između tih različitih lijekova. Razlike u svojstvima vezanja na druge neuroreceptore i subreceptore, kao i inhibicija citokroma vjerojatnije su zaslužne za kliničke razlike između različitih selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina glede učinkovitosti, profila nuspojava i interakcija s drugim lijekovima. Isto se odnosi na selektivne inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (maprotilin, reboksetin) i neke druge skupine antidepresiva. Liječnici trebaju biti upoznati s prednostima, ograničenjima i problemima algoritma te rabiti individualni pristup antidepresivima kako bi povećali učinkovitost (efikasnost) liječenja, smanjili nuspojave (veća efektivnost) i ostvarili bolji cost-benefit omjer (eficijentnost).

**Ključne riječi:** antidepresivi, racionalna uporaba, faze liječenja, efikasnost, efektivnost, cost-benefit

**Summary** Although antidepressants as a class have been available for over 45 years we have still have lots of gaps in our knowledge about their therapeutic mechanisms. Antidepressants should be prescribed for any of the three phases of treatment of depression or anxiety disorders described as acute, maintenance and prophylactic treatment. The goal of acute treatment (first several weeks) is to eliminate or alleviate the symptoms of an active depressive episode. The goal of maintenance treatment is to prevent a relapse into the index episode after the alleviation of symptoms during at least six months. The goal of prophylactic treatment is to prevent the future reoccurrence of new depressive episodes. Differences in the selectivity and intensity of inhibition of monoamine neuronal reuptake transporters as well as in affinities for various neurotransmitter receptors may explain the differences in clinical efficacy, effectiveness, efficiency and side-effect profiles of the available antidepressants. In spite of broad similarities in their biological mechanisms of action, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are a heterogeneous medication class. Serotonin transporter inhibition is the common mechanism of action of all SSRIs (fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram, escitalopram) and probably responsible for what these different medications have in common. Differences in binding properties to other neuroreceptor and subreceptor sites as well as in the degree of inhibition of cytochrome enzymes more likely account for the clinical differences observed between different SSRIs in efficacy, side-effect profiles and drug interactions. It is the same case with selective noradrenaline reuptake inhibitors (maprotiline, reboxetine) and some other antidepressant classes. Clinicians should be aware of advantages, limitations, and problems of algorithms and use "individualized antidepressant medication" approach for improved treatment efficacy with fewer adverse effects (higher effectiveness) and better cost-benefit ratio (higher efficiency).

**Key words:** antidepressants, rational use, phases of treatment, efficacy, effectiveness, efficiency

Na početku 21. stoljeća koje je nazvano "stoljećem uma i duše" (century of mind), anksioznost i depresija još su veliki globalni problem. Unatoč superiornoj tehnologiji i fantastičnom materijalnom standardu, suvremeni je čovjek sve više umorno, tjeskobno i depresivno biće.

Stoga je posve razumljiva potreba za sve većim brojem novih antidepresiva i anksiolitika koji dolaze i na naše farmaceutsko tržište. Istraživanja iz posljednjeg desetljeća 20. stoljeća, poznatog kao "desetljeće mozga", bitno su povećala mogućnosti uspješnog liječenja

depresivnih i anksioznih poremećaja. Međutim, i dalje je veliki raskorak između teorijskih mogućnosti i rezultata liječenja u svakodnevnoj praksi. Nažalost, još su poprilično raširena pogrešna uvjerenja iz ere tricikličkih antidepresiva kako blage depresivne epizode treba liječiti samo psihoterapijski, eventualno uz kratkotrajnu primjenu benzodiazepina (1, 2), nikako antidepresivima, zatim da antidepresivi predstavljaju samo simptomatsku terapiju, dok je psihoterapija ta koja uklanja dublje korijene depresije (1, 3, 4). U masovnim medijima mogu se pročitati pogrešne izjave pojedinih psihijatara kako su antidepresivi opasniji od nekih droga te da se na njih razvija ovisnost.

Razvoj novih antidepresiva značajno je unaprijedio skrb za ljude s depresivnim i anksioznim poremećajima, tako da ovi lijekovi imaju važnu ulogu u modernoj zdravstvenoj zaštiti. Međutim, sve je veća zabrinutost i u nas i u mnogim drugim zemljama zbog pretjerane uporabe ovih lijekova, kao i psihofarmaka općenito (5). Zašto povećana uporaba antidepresiva ili nekih drugih psihofarmaka uzrokuje toliko zabrinutosti u javnosti? Između ostaloga i stoga što je još rašireno pogrešno mišljenje da su depresija, tjeskoba, nesanica i nesposobnost nošenja sa situacijom posljedica osobnih i/ili društvenih problema, a ne medicinski ili psihijatrijski poremećaj. Zbog zabrinutosti od "pretjerane uporabe" ili neracionalnog propisivanja antidepresiva, lako se previdi njihova terapijska učinkovitost i dobit od pravodobnog i uspješnog liječenja depresivnih i anksioznih poremećaja. Izuzetno je važna edukacija zdravstvenih kadrova, ali i šire javnosti kako bi se stvorila kultura racionalnog propisivanja antidepresiva i psihofarmaka općenito. Racionalna primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina treba biti dio opće medicinske kulture gotovo jednako kao kad je riječ o acetylsalicilnoj kiselini. Farmaceutska industrija također ima važnu ulogu u kontroli pretjerane i neracionalne potrošnje psihofarmaka.

## *Opća načela racionalne primjene antidepresiva*

Pridržavanjem sljedećih načela liječenje depresivnih poremećaja može postati znatno uspješnije (6-9). Farmakoterapija depresije mnogo je više od samog propisivanja lijekova s antidepresivnim učinkom.

### Informirani pristanak pacijenta i terapijski odnos

Terapijski odnos liječnik-pacijent zahtijeva aktivno sudjelovanje pacijenta u procesu liječenja. Pacijent se danas sve više pojavljuje u ulozi partnera u liječenju, a ne u ulozi pukog objekta liječenja ili pasivnog potrošača

zdravstvenih usluga. Prije uzimanja lijekova pacijent mora biti obaviješten o prirodi bolesti, ciljevima i mogućim rizicima liječenja s preciznom informacijom o dostupnim lijekovima. Izbor lijeka treba uvijek biti u dogovoru s bolesnikom. Slika koju bolesnik ima o svojoj bolesti i učincima lijekova najčešće je iskrivljena, a bitno utječe na suradljivost bolesnika i ishod liječenja.

Liječnik koji propisuje antidepresive bez primjerenog informiranja bolesnika i/ili njegove rodbine preuzima na sebe svu odgovornost za moguće nuspojave i komplikacije. Kad je pacijent dobro informiran, on uzima lijek i na svoju odgovornost, dakle odgovornost je zajednička, podijeljena. S druge strane, dobra informiranost bolesnika znatno smanjuje rizik liječenja, omogućuje pravodobnu prevenciju komplikacija, povećava suradljivost bolesnika ("compliance") i umnožava mogućnost uspješne terapije. Stoga je od izuzetne važnosti strpljivo i prikladno objasniti bolesniku i njegovoj obitelji prirodu bolesti i strategiju integrativnog i komplementarnog liječenja te važnost dobro provedene psihofarmakoterapije i glade doze i duljine primjene lijekova. Uvijek treba objasniti moguće nuspojave lijekova i kako se one suradnjom i zajedničkim zalaganjem mogu izbjeći. Dobro je pacijentu razjasniti placebo i nocebni učinak i utvrditi je li pacijent farmakofil ili farmakofob te potaknuti pacijenta na aktivnu i partnersku ulogu u liječenju. Naime, vrlo često od anksioznih i depresivnih poremećaja obolijevaju pasivno-agresivne osobe koje očekuju magičnu pilulu ili da drugi rješavaju njihove probleme. Psihodinamski, radi se o osobama koje otpisuju odgovornost za svoje misli, emocije i ponašanje. Pacijentu treba naglasiti da su za izgradnju terapijskog odnosa nužne obje strane, a bez terapijskog odnosa uspjeh farmakoterapije bitno je slabiji.

### Aktivna uloga pacijenta

Pacijenti koji dolaze u ordinaciju mogu se podijeliti na aktivne i pasivne osobnosti. Pasivni se ponašaju po modelu: "Doktore, meni je teško. Ja jako patim. Izliječite me." Nerijetko takvi pacijenti dolaze s nesvjesnom motivacijom "da se liječe, ali i ne da se izliječe". To su osobe koje otpisuju odgovornost za svoje emocije i ponašanje.

Aktivni se ponašaju po modelu: "Doktore, meni je teško. Što moram činiti da bih se izliječio?" To su osobe koje prihvaćaju odgovornost za svoj život, svoje emocije i ponašanje. Samo se takve osobe mogu istinski mijenjati i pobijediti depresiju. Stoga je od izuzetne važnosti naglasiti pacijentima da sâmo propisivanje antidepresiva neće pobijediti depresiju, nego je nužna njihova aktivna uloga u liječenju i radu na sebi.

### Pažljivo odvagati rizik i dobrobit od lijeka

"Primarno ne štetiti" važno je načelo u liječenju depresije kad se zna da je pozitivna placebo reakcija prisutna u 20-40% depresivnih osoba, a terapijski je odgovor na antidepresive pozitivan u 60-80% depresivnih bolesnika. Zato je prije liječenja potrebno utvrditi

Tablica 1. Moguće interakcije lijekova preko CYP 450 (11, 12)

Izoenzim	Supstrat	Inhibitori	Induktori
<b>CYP 1A2</b>	teofilin, aminofilin; R-varfarin, propranolol, takrin, kofein, fenacetin, acetaminofen, amitriptilin, klomipramin, imipramin, haloperidol, tioksanteni, fenotiazini, klozapin, olanzapin	kinolonski antibiotici, fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, grapefruit, naranče, tercijarni triciklički antidepresivi	barbiturati, karbamazepin; rifampicin; omeprazol; roštilj, pušenje, marihuana
<b>CYP 2C9</b>	tolbutamid, S-varfarin, fenitoin, ibuprofen, diklofenak, naproksen	sulfafenazol, flukonazol	barbiturati, rifampicin
<b>CYP 2C19</b>	diazepam, citalopram, moklobemid, omeprazol, klomipramin, imipramin, propranolol, barbiturati	omeprazol, fluvoksamin, fluoksetin	barbiturati, rifampicin
<b>CYP 2D6</b>	alprenolol, propranolol, timolol, bufarolol, metoprolol, enkainid, flekainid, meksiletin; propafenon, fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, amitriptilin, klomipramin, imipramin, dezipramin, trimipramin, nortriptilin, maprotilin, metaboliti nafazodona i trazodona, haloperidol, tioridazin, perfenazin, risperidon, morfin, dekstrometorfan, kodein, hidrokodon, ecstasy (XTC), klorfeniramin, fenformin, debrizokvin, spartein, perheksilin	cimetidin, kinidin, fluoksetin, paroksetin, sertralin; moklobemid, tioridazin, haloperidol, perfenazin, sekundarni triciklički antidepresivi	nema relevantnih
<b>CYP 3A4</b>	eritromicin, klaritromicin, triacetiloleandomicin; terfenadin, astemizol, loratadin; ciklosporini, takrolimus; docetaksel, paklitaksil, tamoksifen; statini (lovastatin); cisaprid, dapson, omeprazol; karbamazepin, etosucimid; diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, niludipin, minodipin, nisoldipin, nitrendipin, verapamil; amjodaron, dizopiramid, lidokain, propafenon, kinidin; acetaminofen, alfentanil, kodein, dekstrometorfan; amitriptilin, klomipramin, imipramin; nefazodon, sertralin, venlafaksin; klozapin, sertindol; alprazolam, midazolam, triazolam, klonazepam, diazepam; zolpidem, zopiklon; androstendion, kortizol, estradiol, deksametazon, progesteron, testosteron, kokain	nefazodon, fluoksetin, fluvoksamin, sertralin; triciklički antidepresivi, valproat, ketakonazol, itrakonazol, klaritromicin, eritromicin, troleandomicin; dapson, lovastatin, naringenin (grapefruit)	barbiturati, fenitoin, karbamazepin; rifampicin, deksametazon

...  
 moguće relativne i apsolutne kontraindikacije za primjenu određenog antidepresiva. Tako primjerice, primjena tricikličkih antidepresiva u srčanih bolesnika, bolesnika s glaukomom i starijih osoba može biti fatalna. Odabir antidepresiva primarno je određen profilom njihovih nus-

...  
 pojava te tjelesnim bolestima i poremećajima u depresivnih osoba pa tek onda antidepresivnim svojstvima lijeka. Lijekovi prvog izbora trebaju biti antidepresivi dokazane djelotvornosti koji su sigurni, dobro podnošljivi i prihvatljivi za konkretnog pacijenta.

## Započeti s farmakoterapijom u što ranijoj fazi bolesnog procesa

Dok je još donedavno prevladavao stav da blage depresije i distimije treba primarno liječiti psihoterapijski, uz eventualnu povremenu i kratkotrajnu primjenu benzodiazepina, danas je nedvojbeno da temeljnu terapiju i u ovim stanjima predstavljaju SIPPS-i, a preporuča se i započeti s liječenjem što ranije. Treba imati na umu da su anksiozni poremećaji vrlo često samo razvojna faza u nastanku depresivnih poremećaja, a i jedni i drugi su rizični čimbenik za različite somatske bolesti. SIPPSS-i se mogu propisati i pacijentima s inhibiranim ili ovisnim tipom ličnosti jer u njih postoji veći rizik od razvoja anksioznog ili depresivnog poremećaja. Nerijetko u somatskih bolesnika koji ne reagiraju na svoju temeljnu terapiju, npr. antihipertenzivima ili hipoglikemicima, treba obratiti pozornost na moguću prisutnost anksioznosti ili depresije i propisati SIPPSS-e i/ili kratkotrajno benzodiazepin.

## Antidepresiv u optimalnoj dozi dovoljno dugo vremena

Jedan od čestih uzroka neuspješne terapije antidepresivima jest nedovoljna doza lijeka ili prijevremeni prekid terapije. Najčešći razlog za to su nuspojave lijekova, ali i neinformiranost depresivnih pacijenata i njihove rodbine. Danas se drži nužnim da depresivni pacijent uzima antidepresive najmanje 6-12 mjeseci ako je riječ o prvoj depresivnoj epizodi, a čak i dulje, najmanje godinu do dvije, ako se radi o ponovljenoj depresivnoj epizodi. Što je veći broj prethodnih depresivnih epizoda, to liječenje treba dulje trajati. Cilj liječenja nije samo uklanjanje depresivnih simptoma, nego uspostava dugotrajnog dobrog stanja i prevencija novih depresivnih epizoda. S obzirom na potrebu dugotrajne primjene antidepresiva od iznimne je važnosti da je izabrani antidepresiv dobro podnošljiv. Samo optimalni izbor antidepresiva može osigurati uzimanje lijeka u dovoljnoj dozi i dovoljno dugo vremena.

## Svrhovite kombinacije lijekova

*Psijatar naših dana mora se ponašati s različitim serijama psihofarmaka kao veliki pijanist na klavijaturi. Od svake "tipke" mora poznavati središnji učinak, najmanju rezonancu, različit prijelaz tonova i "zvuk" koji je u skladu s cijelom kompozicijom... 'Napunjen psihofarmacima' često se čuje o 'pilulama', u realnosti to znači ogovarati one koji ih propisuju na pogrešan način. Ili one koji ih uzimaju na vlastiti način. (10).*

Iako je poželjna primjena samo jednog antidepresiva, često su u liječenju depresije, posebice u akutnoj fazi bolesti, nužne kombinacije lijekova. U takvim situacijama treba kombinirati lijekove čiji se mehanizmi djelovanja međusobno nadopunjuju tako da dolazi do sinergizma terapijskog učinka, ali ne i nuspojava. Kada

pacijent istodobno uzima više lijekova, mora se voditi računa o mogućim interakcijama lijekova (tablica 1).

## Zaštita od samoubilačkih poriva

Suicidalnost je čest pratilac depresije i može se pojaviti u bilo kojoj fazi bolesti, i prije liječenja i tijekom liječenja, pa čak i nakon liječenja, odnosno nakon što je postignuta klinička remisija. Suicidalnost se ne može sa sigurnošću pretkazati i zato se nikad ne smije izgubiti iz vida kao vjerojatna mogućnost u depresivnih osoba.

Korisna pitanja za procjenu suicidalnog rizika navedena su na tablici 2.

Tablica 2. Procjena suicidalnog rizika

### Korisna pitanja koja Vam mogu pomoći u procjeni suicidalnosti

- Razmišljate li o smrti?
- Jeste li ikada imali osjećaj da je život bezvrijedan?
- Jeste li poželjeli da Vas nema?
- Razmišljate li o samoubojstvu?
- Imate li plan za samoubojstvo?
- Jeste li ikad pokušali samoubojstvo?
- Je li se netko ubio u Vašoj obitelji? Ili neka druga draga Vam osoba?
- Kako ste se tada osjećali?
- Što Vam pomaže da i Vi ne počinite samoubojstvo?
- Jesu li razlozi za život jači od želje za smrću?
- Je li Vam Vaša obitelj motivacija za život?
- Što mislite zbog čega je samoubojstvo loša ideja?

Suicidalnost se može očitovati na različite načine i imati raznovrsnu dinamiku, pa je korisno poznavati i vrste samoubilačkog ponašanja (tablica 3).

Tablica 3. Vrste samoubilačkog ponašanja

- Fenomen apela: Pokušaj samoubojstva kao očajnički poziv za pomoć
- Samoubilačko ponašanje kao oblik samokažnjavanja
- Samoubilačko ponašanje kao način kažnjavanja drugih
- Samoubilačko ponašanje kao napad na introjiciranu voljenu osobu
- Samoubilačko ponašanje kao bijeg iz nepodnošljive situacije
- Samoubilačko ponašanje kao način ucjenjivanja okoline
- Samoubilačko ponašanje kao impulzivno rasterećenje napetosti
- Samoubilačko ponašanje kao iskušavanje sudbine
- Samoubojstvo kao destruktivno prevladavanje besmisla života
- Samoubojstvo kao izraz altruizma
- Prošireni suicid



Zadaća je liječnika sklopiti antisuicidalni ugovor sa svakim depresivnim bolesnikom kako bi se preveniralo to neželjeno ponašanje bez obzira na to pokazuje li on suicidalnost u vrijeme pregleda. Rodbina depresivne osobe također ima važnu i odgovornu ulogu u zaštiti depresivnog pacijenta od samoubilačkih poriva. Treba imati na umu da neki antidepresivi mogu inducirati ili otkočiti suicidalnost (13).

## Taktika "Korak po korak protiv depresije"

"Strpljen - spašen" je izreka koja najbolje ilustrira taktiku liječenja depresije. Uvijek je potrebno neko vrijeme dok se ne očituje antidepresivni učinak lijekova i zbog toga nije preporučljivo prebrzo i prečesto mijenjanje antidepresiva. Pacijente uvijek treba poučiti da ima mnogo malih stvari koje i sami mogu učiniti i tako pridonijeti bržem i uspješnijem izlječenju.

## Cost-benefit liječenja

Usporedba cijene i dobiti za bolesnika i zajednicu važan je aspekt liječenja depresije. Jeftiniji lijek katkada može postati jako skup lijek zbog lošije podnošljivosti lijeka, ozbiljnih nuspojava, što sve može kompromitirati liječenje. Zato izbor jeftinijeg lijeka dolazi u obzir samo ako je utemeljen na dokazima da je to optimalan izbor za određenog pacijenta imajući u vidu djelotvornost i podnošljivost lijeka te potencijalni rizik za pacijenta ovisno o dobi i tjelesnim bolestima.

## Farmakoterapije pojedinih faza bolesti

U liječenju depresivnih poremećaja obično razlikujemo tri faze: liječenje akutne depresivne epizode, fazu stabilizacije terapijskog učinka i prevenciju nove epizode bolesti (slika 1). Poznavanje specifičnosti pojedinih antidepresiva od izuzetne je važnosti za optimalnu individualizaciju farmakoterapije pojedinih faza depresije (7, 14-17)

### Farmakoterapija akutne faze bolesti

Izbor lijekova ovisi o stupnju izraženosti depresivne epizode, o specifičnosti kliničke slike, prisutnom komorbiditetu, ranijem iskustvu sa psihofarmacima, stavu bolesnika prema pojedinim metodama liječenja.

#### Stupanj izraženosti depresivne epizode i specifičnost kliničke slike

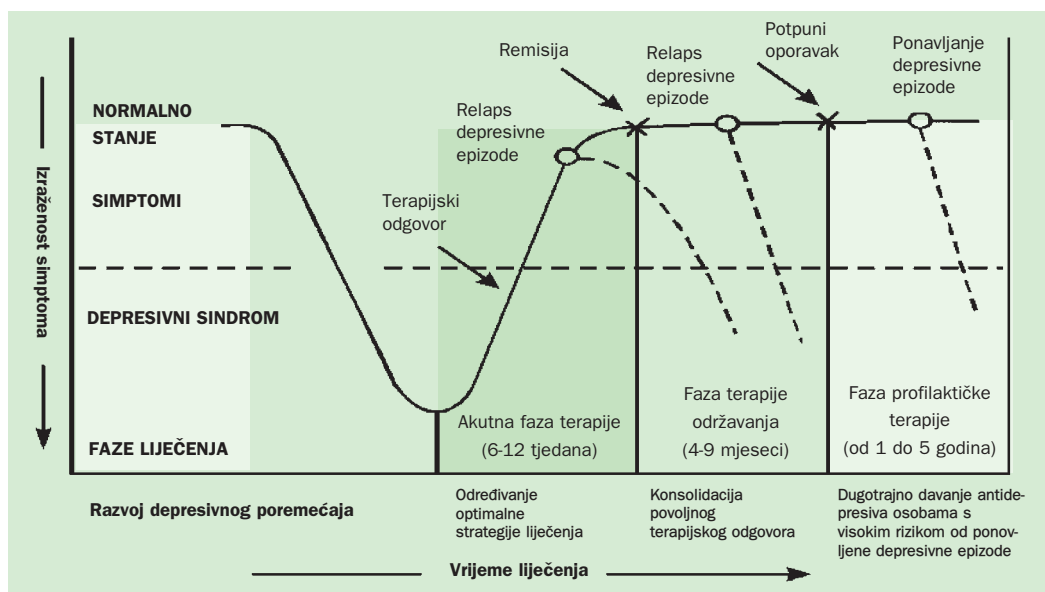
Što je epizoda blaža, treba propisivati antidepresiv sa što blažim nuspojavama ako želimo da pacijent prihvati

lijek i ima povjerenje u liječenje. U blagoj depresivnoj epizodi lijekovi prvog izbora su prirodni lijekovi (preparati gospine trave) ili SIPPS-i. Prirodne antidepresive treba propisivati pacijentima koji kažu da ne vole sintetske lijekove ili ih se boje. Ako su prisutni simptomi anksioznosti, treba dodati kratkotrajno benzodiazepin. Ako se pacijent žali na inicijalnu nesanicu, korisno je navečer mu propisati nebenzodiazepinski hipnotik zolpidem (Zonadin®, PLIVA). Hipnotski benzodiazepin treba propisivati tek kao drugi izbor. U umjereno izraženoj depresivnoj epizodi standardna terapija prvog izbora su SIPPS-i. Mogu se dati i biljni antidepresivi ako pacijenti izričito inzistiraju na prirodnim lijekovima. Ako su prisutne smetnje u održavanju sna bilo u obliku ranog buđenja bilo u obliku učestalih noćnih buđenja, preporuča se uvečer dodati neki od sedativnih antidepresiva (trazodon, maprotilin, mianserin, mirtazapin). Ako je izražen anergični, hipersomni ili atipični depresivni sindrom, uz SIPPS-e treba dodati stimulativni antidepresiv, npr. reboksetin. U slučaju da pacijent ne reagira na primijenjenu terapiju, treba ga prevesti na RIMA. U teškoj depresivnoj epizodi koja je uvijek u nadležnosti psihijatra, gotovo u pravilu u hospitalnom tretmanu, redovito se ide s prikladnim kombinacijama antidepresiva kako bi se pokrio što veći broj simptoma depresije i dobio brži terapijski učinak. Triciklički antidepresivi sada imaju svoje mjesto u liječenju depresivnog poremećaja. Katkada su potrebne i infuzije klomipramina i maprotilina (shema po Kielholzu). U anorektičnim depresivnim slikama preferiraju se antidepresivi s izrazitim stimulirajućim učinkom na apetit kao što su sulpirid, amitriptilin, trazodon, mianserin itd., a korisno je davati i vitaminske koktele s glukozom. U agitiranim kliničkim slikama daju se u pravilu sedativni antidepresivi (maprotilin, amitriptilin), nerijetko u kombinaciji sa sedativnim antipsihoticima (promazin, tioridazin, olanzapin).

U slučaju rezistencije na farmakoterapiju, depresivnog stupora ili suicidalnosti bolesniku treba primijeniti elektrostimulativnu terapiju (EST). Izrazita suicidalnost bolesnika je indikacija i za primjenu klopazina. U psihotičnim depresivnim epizodama koje uvijek zahtijevaju psihijatrijsku hospitalizaciju, standardni antidepresivi se kombiniraju s nekim od prikladnih antipsihotika (sulpirid, tioridazin, olanzapin, risperidon, kvetiapin, klopazin). U liječenju tzv. bipolarnih depresivnih epizoda (epizode u sklopu bipolarnog afektivnog poremećaja) treba prevenirati maničnu epizodu primjenom litija ili karbamazepina.

### Komorbiditet depresivnog i anksioznog poremećaja

Kombinacija benzodiazepina i selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina predstavlja temeljnu psihofarmakoterapiju komorbiditeta depresivnog i nekog od anksioznih poremećaja. Naime, benzodiazepini, ako se racionalno primjenjuju, izuzetno su važni u liječenju akutne faze bolesti zbog brzog postizanja anksiolize i normalizacije sna. Zbog svojega brzog i djelotvornog



Slika 1.

Faze liječenja depresivnog poremećaja

učinka u uklanjanju akutnih simptoma anksioznosti i nesanice, benzodiazepini su vrlo popularni i rado prihvaćeni od pacijenata, dok čekanje od nekoliko tjedana do pojave anksiolitičkog učinka monoterapije SIPPS-om, posebice ako je praćeno neugodnim nuspojavama, može diskreditirati terapiju u očima bolesnika.

Niskopotentni benzodiazepini (primjerice oksazepam, diazepam) djelotvorni su prije svega u stanjima kontinuirane anksioznosti, npr. generalizirani anksiozni poremećaj, akutni stresni poremećaj itd., dok su u stanjima epizodične anksioznosti, primjerice za liječenje paničnog poremećaja djelotvorniji visokopotentni benzodiazepini (alprazolam, klonazepam, lorazepam). Oksazepam (Praxiten® 15, PLIVA) je zbog svoje specifične farmakokinetike anksiolitik jako dobre podnošljivosti, a posebice je prikladan za liječenje anksioznosti i nesanice u osoba starije životne dobi te u bolesnika s oštećenom jetrom. Čini se da se na oksazepam fizička ovisnost sporiše i rjeđe razvija.

Nerijetko nakon završetka akutne faze liječenja depresivne epizode, zaostaju simptomi općega tjeskobnog poremećaja ili socijalne fobije, što se ne smije pobrkati s parcijalnom terapijskom rezistencijom, nego treba nastaviti liječenje, pacijentu objasniti o čemu se radi i potencirati tehnike opuštanja i psihološke metode pomoći.

### Komorbiditet depresivnog poremećaja i tjelesnih bolesti

Prisustnost određenih tjelesnih bolesti može značajno utjecati na izbor farmakoterapije zbog mogućih nuspojava i utjecaja na podnošljivost antidepresiva (18). U srčanih bolesnika primjena kardiotskičnih antidepresiva i onih koji drastično snižavaju krvni tlak može biti pogubna. U bolesnika s arterijskom hipotenzijom RIMA mogu biti optimalan izbor jer ne samo što mogu

uspješno ukloniti depresivne simptome nego mogu i povisiti krvni tlak. S druge pak strane, u bolesnika s arterijskom hipertenzijom može doći do neželjenog povišenja krvnog tlaka.

### Doziranje

Premda farmaceutske tvrtke savjetuju da se zbog dobre podnošljivosti SIPPS-a liječenje može započeti s punom terapijskom dozom, savjetujem na prvom pregledu pacijentu preporučiti test-dozu koja iznosi četvrtinu ili najviše polovinu pune terapijske doze, a tijekom dana test-dozu se može i ponoviti. Zahvaljujući farmakokinetici, SIPPS-e, osim fluvoksamina, preporuča se uzimati jedanput na dan, ali u početku u akutnoj fazi liječenja često je bolje, i iz psiholoških i iz sigurnosnih razloga, davati višekratne niže doze.

### Strategija pojačanja ili ubrzanja terapijskog odgovora

S obzirom na to da je potrebno čekati terapijski učinak SIPPS-a dva-tri tjedna, korisne su strategije pojačanja ili ubrzanja učinka. Tako primjerice dodavanjem pindolola, koji uz blokadu betaadrenergičnih receptora djeluje specifično na 5-HT<sub>1A</sub>-autoreceptore, prema rezultatima 8 kontroliranih kliničkih studija dolazi do ubrzanja anti-depresivnog učinka SIPPS-a. U posljednje vrijeme dosta je raširen stav da pri primjeni antidepresiva s više terapijskih mehanizama, primjerice venlafaksina (Vela-fax®, PLIVA) ili mirtazapina, dolazi do bržeg javljanja povoljnoga terapijskog odgovora. Prema iskustvu autora ovog članka, dodavanjem sulpirida može se u značajnog broja bolesnika ne samo ubrzati učinak SIPPS-a već i smanjiti rizik od gastrointestinalnih nuspojava kao što su mučnina i povraćanje.

U slučaju djelomičnog, ali nedovoljnog terapijskog odgovora preporuča se, također, "strategija pojačanja"

koja se sastoji od dodavanja drugih prikladnih antidepresiva, litija, hormona štitnjače itd.

### Liječenje prethodne terapijske rezistencije

U slučaju izostanka ili nezadovoljavajućega terapijskog odgovora na terapiju prvog izbora treba mijenjati lijek ili kombinaciju. Ako je liječenje započeto jednim SIPPS-om, a nema željenoga terapijskog učinka, može se prijeći na drugi SIPPS, premda je bolje prijeći na anti-depresiv s dodatnim djelovanjem, npr. venlafaksin, ili napraviti kombinaciju SIPPS-a i maprotilina ili reboksetina. Po definiciji, o terapijskoj rezistenciji govori se ako pacijent ne reagira na dva različita tipa antidepresiva koji su davani u odgovarajućoj dozi dovoljno dugo vremena i tada se ovisno o težini kliničke slike preporuča EST ili dodavanje hormona štitnjače, litija ili primjena tzv. herojskih kombinacija lijekova, što treba biti u domeni samo iskusnih psihijatara (3).

### Terapija održavanja: stabilizacija postignutog učinka

SIPPS su posebice važni u stabilizacijskoj fazi liječenja i prevenciji novih epizoda depresivnih i anksioznih poremećaja. Kada se nakon akutne faze kombiniranog liječenja antidepresivima i benzodiazepinima eliminiraju simptomi bolesti, benzodiazepine treba postupnim snižavanjem doze isključiti, a terapija održavanja i profilaktična primjena provodi se SIPPSS-ima. Benzodiazepine treba davati najviše nekoliko tjedana, a rijetko nekoliko mjeseci. Sedativne antidepresive nakon normalizacije spavanja treba, također, postupnim snižavanjem doze isključiti. Sulpirid zbog moguće hiperprolaktinemije isto tako nakon nekoliko tjedana treba postupno prestati primjenjivati. Ako je SIPPSS u akutnoj fazi bio primjenjivan u višekratnim dozama, sada ga treba postupno združiti u jednu dozu terapije održavanja, najbolje ujutro. Nekim pacijentima više odgovara večernja primjena fluvoksamina. Zbog jednostavne jednokratne primjene, SIPPSS-i su vrlo pogodni u terapiji održavanja. Ne ometaju psihofizičke sposobnosti pa se ne očekuje smanjenje sposobnosti za upravljanje strojevima i vozilima.

Doza održavanja SIPPSS-a određuje se individualno za svakog bolesnika, obično vrlo pažljivim sniženjem doze lijeka iz akutne faze tako da se postigne minimalna terapijska doza pod kojom je pacijent dobro. Kako se SIPPSS-i bitno razlikuju prema svojoj potentnosti, farmakokinetici i oblicima u kojima su dostupni, to se strategije titriranja doze održavanja razlikuju.

Trajanje terapije održavanja SIPPSS-ima ovisi o vrsti i težini depresivnog poremećaja, odnosno o prisutnosti anksioznog poremećaja u komorbiditetu te fazi bolesti i riziku od relapsa. Ako se radi o prvoj epizodi, tek kad je pacijent najmanje 6 mjeseci, a još bolje godinu dana

bez simptoma, može se razmišljati o postupnom prekidu farmakoterapije održavanja. Ako se radi o ponovljenoj epizodi ili kronificiranom anksioznom i/ili depresivnom poremećaju, terapija održavanja treba biti dulja, npr. za drugu epizodu i dvije godine, a kad su bile prisutne tri ili više epizoda, i do 5 godina. Pacijente treba upoznati s mogućim povoljnim neurotrofičnim učinkom SIPPSS-a čime se mogu zaustaviti degenerativne promjene u mozgu koje su pratilac kronične i ponavljane depresije. Isto tako, treba ih upoznati s činjenicom da svaka nova epizoda olakšava pojavu sljedeće, tako da je jedan od važnih ciljeva liječenja zaustaviti ponavljanje simptoma i bolesti.

### Profilaktička terapija: prevencija nove epizode bolesti

Obično se drži da se radi o relapsu simptoma kada se oni pojave unutar 6 mjeseci nakon remisije postignute u akutnoj fazi liječenja, a o recidivu bolesti ili pojavi nove depresivne epizode ako se simptomi jave nakon 6 mjeseci remisije. Teoretski cilj profilaktičke primjene jest spriječiti pojavu nove depresivne epizode. U praksi to znači kada je pacijent najmanje 6 mjeseci dobro, a prestao je uzimati lijekove, treba misliti na mogućnost pojave nove epizode bolesti. U stresnim situacijama ili kad se pojave čak i vrlo blagi simptomi koji još ne ispunjavaju kriterije za anksiozni ili depresivni poremećaj, preporučljivo je dati SIPPSS. Kad se dogodi da pacijent počinje više pušiti, pretjerano jesti i da prevlada nezadovoljstvo, češće uzimati alkohol premda i u socijalno prihvatljivim granicama, može se preventivno dati SIPPSS. Isto tako nekim bolesnicima treba savjetovati da nakon odgovarajućeg razdoblja terapije održavanja nastave u kontinuitetu s profilaktičnom primjenom SIPPSS-a. Profilaktična primjena SIPPSS-a povezana je s procjenom rizika od ponavljanja bolesti i treba biti uvijek individualna za svakog pacijenta i u dogovoru s njim.

### *Kada i kako prestati s farmakoterapijom?*

Nažalost, u praksi velika većina pacijenata samoinicijativno i bez konzultacije s liječnikom prestaje uzimati farmakoterapiju, što ima za posljedicu česte i nepotrebne relapse simptoma i recidive bolesti. Tek kad je bolesnik dulje vrijeme dobro, što znači ako je prošao primjerenu stabilizirajuću fazu liječenja i uspješno eliminirao provokativne i perpetuirajuće čimbenike poremećaja, odnosno razriješio stresne situacije i bitno promijenio životnu filozofiju i stil ponašanja, preporučljivo je postupno prekinuti s farmakoterapijom. Uz općepoznatu činjenicu o benzodiazepinskim apstinencijskim krizama kod naglog prekida njihove primjene, treba imati na umu mogućnost pojave simptoma sustezanja nakon naglog završetka terapije pojedinim SIPPSS-om kao što je

paroksetin. Drugim riječima, dozu paroksetina, kao i ostale inhibitore ponovne pohrane serotonina, nakon uspješno provedene terapije održavanja treba uvijek postupno snižavati jer simptomi suzdržavanja mogu biti ne samo vrlo neugodni za pacijenta, nego ga mogu potaknuti da misli kako je riječ o povratu bolesti. Kada se radi o kombiniranoj farmakoterapiji, u načelu treba prestati s primjenom svih drugih psihofarmaka (npr. anksiolitičkih i hipnotskih benzodiazepina, sulpirida, sedativnih antidepresiva) pa tek onda SIPPS-a.

## Zaključak

Racionalna farmakoterapija depresivnih i anksioznih poremećaja temelj je uspješne terapije ovih poremećaja, a koje bez djelotvornog i pravodobnog liječenja karakterizira visok morbiditet, komorbiditet, dizabilitet i mortalitet. Dostupnost dovoljnog broja raznovrsnih antidepresiva preduvjet je racionalne i uspješne farmakoterapije.

Nažalost, godinama u Hrvatskoj nedostaju neki važni antidepresivi, ali se sada na sreću očekuje njihova skora registracija i stavljanje na pozitivnu listu. Optimalna individualizacija terapije anksioznih i depresivnih poremećaja polazi od specifičnosti kliničke slike i etiopatogenetskih čimbenika, poznavanja farmakodinamskih i farmakokinetičkih svojstava antidepresiva, prisutnosti drugih psihičkih i somatskih poremećaja te istodobne primjene drugih lijekova. Antidepresivi se bitno razlikuju glede terapijskog stimulativnog i sedativnog učinka, djelovanja na san, apetit i tjelesnu težinu, kao i po profilu nuspojava i sigurnosti primjene. Racionalnim kombinacijama u akutnoj fazi liječenja može se bitno proširiti terapijski spektar djelovanja, ubrzati učinak i poboljšati podnošljivost terapije. U terapiji održavanja treba težiti monoterapiji, najčešće selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina. Racionalno-emocionalno-bihejvioralna terapija i psihodukacija uz pravodobnu individualiziranu psihofarmakoterapiju omogućuju visok postotak uspješnog liječenja depresivnih i anksioznih poremećaja.

## Literatura

- JAKOVLJEVIĆ M. Liječenje afektivnih psihoza i drugih poremećaja raspoloženja. U: Lokar J, ur. Klinička psihofarmakoterapija. Beograd - Zagreb: Medicinska knjiga; 1990, str. 214-42.
- JAKOVLJEVIĆ M, DODIG G, LJUBIČIĆ Đ, MARIĆ M. Drug treatment of affective disorders. *Psychiatria Danubina* 1992;4:49-72.
- JAKOVLJEVIĆ M, FILAKOVIĆ M, LJUBIČIĆ Đ. Treatment of affective disorders resistant to standard psychopharmacotherapy. *Psychiatria Danubina* 1992;4:119-26.
- JAKOVLJEVIĆ M. Antidepresivi: Dileme, mitovi i činjenice. *Medicus* 1998;7:71-82.
- GHODSE H. Rational prescribing of psychotropic medicines. *International Psychiatry* 2004;5:1-2.
- GOTLIEB IH, HAMMEN CL, ur. Handbook of depression. New York: The Guilford Press; 2002.
- JAKOVLJEVIĆ M. Depresivni poremećaji: Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro mente; 2004.
- COOKSON J, TAYLOR D, KATONA C. Use of Drugs in Psychiatry. 5. izd. Gaskell: The Royal College of Psychiatrists; 2002.
- KENNEDY SH, LAM RW, NUTT DJ, THASE ME. Treating depression effectively: applying clinical guidelines. London & New York: Martin Dunitz; 2004.
- ZOLI S. Što je depresija i kako se liječi? - Izbavi me od mračnog zla. Razgovor s Giovannijem B. Cassanom. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2002.
- PRESKORN SH. Outpatient management of depression: A guide for the practitioner. 2. izd. Professional Communications Inc.; 1999.
- SIROT EJ, ZULINO D. Guide to combination therapy in psychiatry. Hannover: Hannoversche Aerzte-verlags-Union GMBH; 2000.
- ERNST CL, GOLDBERG J. Antisucide properties of psychotropic drugs: a critical review. *Harw Rev Psychiatry* 2004;12:14-41.
- Den BOER JA, WESTENBERG HGM, ur. Antidepressants: Selectivity or Multiplicity? Benecke N.I.: Amsterdam; 2001.
- KELTNER NL, FOLKS DG. Psychotropic Drugs. 3. izd. St. Louis: Mosby, A Harcourt Health Service Company; 2001.
- MANJI HK, DUMAN RS. Impairment of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull* 2001;35:5-49.
- MANJI HK, QUIROZ JA, SPORN J i sur. Enhancing neuronal plasticity and cellular resilience to develop novel, improved therapeutics for difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:707-42.
- SAYERS SL. Depression and heart disease. *Psychiatric Annals* 2004;34:282-8.