

## Praktične smjernice liječenja depresije

### *Practical Guidelines for Depression Treatment*

**Gordan Makarić, Vera Folnegović-Šmalc, Ninoslav Mimica, Suzana Uzun, Slađana Ivezić, Oliver Kozumplik**

*Klinika za opću i forenzičku psihijatriju i kliničku psihofiziologiju  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu*

*Psihijatrijska bolnica Vrapče*

*10090 Zagreb, Bolnička cesta 32*

**Sažetak** Depresivni poremećaj jedan je od najčešćih psihičkih poremećaja današnjice koji je u kontinuiranome porastu od početka prošlog stoljeća. Epidemiološke studije pokazuju da svaka peta žena i svaki deseti muškarac tijekom života iskuse barem jednu ozbiljnu depresivnu epizodu. Osim što je praćena gubitkom životne radosti, prema podacima SZO, ona je i najčešći uzrok radne nesposobnosti u svijetu. Sve navedeno navodi nas na zaključak da se radi o javno-zdravstvenom problemu. S druge strane, do unatrag desetak godina smatralo se da je liječenje depresije isključivo u domeni psihijatra, no s obzirom na raširenost poremećaja danas su prva linija u liječenju liječnici primarne zdravstvene zaštite i obiteljski liječnici. Sukladno tomu potrebne su i praktične smjernice liječenja, kao putokaz u svakodnevnom radu.

**Ključne riječi:** *depresivni poremećaj, antidepressivi, algoritmi farmakoterapije*

**Summary** Depressive disorders are currently one of the most frequent mental diseases whose incidence has been continuously increasing since the last century. Epidemiological studies show that every fifth woman and every tenth man has experienced at least one serious depressive episode in a lifetime. In addition to the loss of joie de vivre, the WHO data show that depressive disorders are one of the most frequent causes of incapacity for work worldwide. The abovementioned leads to the conclusion that depression has actually become a public health problem. On the other hand, some ten years ago only psychiatrists treated depression. However, due to its increasing prevalence, general practitioners and family physicians have become first-line physicians in the treatment of depression. Consequently, practical treatment guidelines are needed in everyday work.

**Key words:** *depressive disorders, antidepressants, pharmacological algorithms*

Spoznaja da, trenutačno, u svijetu više od sto milijuna ljudi pati od depresije, a u Hrvatskoj oko dvjesto tisuća, sama po sebi nameće zaključak da se radi o velikome javnozdravstvenom problemu. Povijesne činjenice govore o jednoj od najranije opisanih bolesti, a suvremeni statistički podaci o najčešćem psihičkom poremećaju danas.

Iako je depresija bolest koja se javlja u svim narodima, u literaturi su najviše zastupljeni podaci o njezinoj pojavnosti u industrijaliziranim zemljama.

Varijabilni podaci praćenja navode da je životna prevalencija depresivnog poremećaja od 0,6 do 25%, uz napomenu da dvostruko češće obolijevaju žene (1-3). Kohortne studije pokazuju lošu prognozu depresije: više od 17% bolesnika s teškom depresivnom epizodom

vjerojatno počini samoubojstvo, u 10-15% bolesnika s blagom simptomatikom bolest traje duže od dvije godine, a sljedećih 15% postat će kronični nakon sljedeće epizode (4-6). Depresivni je poremećaj praćen i gubitkom radne sposobnosti te je prema podacima SZO vodeći uzrok apsentizma.

### *Klasifikacijske smjernice*

MKB-10 (7) i DSM-IV (8) klasifikacije svrstavaju depresivni poremećaj s obzirom na kliničku sliku ovisno o simptomatici i tijeku. Usprkos tomu što su obje klasifikacije neprocjenjive u podizanju relijabilnosti, isto tako imaju i manjkavosti u praktičnoj primjeni. U svakodnevnom je radu nužno voditi računa o više čimbenika,

kao praktičnom vodiču za dijagnostiku, terapijsku strategiju i određivanje prognoze. Pri tome su od posebnog značenja:

1. Prisutnost ili odsutnost potpornih vanjskih čimbenika, odnosno popratne tjelesne ili psihičke bolesti.
2. Prisutnost osobitih karakteristika: npr. psihotičnih simptoma, agitacije, retardacije.
3. Težina simptomatike: blaga, umjerena, teška.
4. Tijek: unipolaran, bipolaran.
5. Tip prezentiranja bolesti: depresivan, maničan, miješan.

## Kriteriji za početak primjene antidepresiva

Antidepresiv se može definirati kao pripravak koji u usporedbi s placebo poboljšava sve simptome karakteristične za depresivni poremećaj u, najmanje, podgrupi s prepoznatom depresijom i najmanje umjerenom težinom simptoma (9-11). S druge strane, činjenica je da u antidepresive spadaju lijekovi različite kemijske strukture i raznovrsnih mehanizama djelovanja.

U stvaranju odluke o početku primjene antidepresiva (slika 1) mogu nam pomoći kriteriji sadržani u transverzalnoj i longitudinalnoj evaluaciji bolesnikova stanja (9, 10).



Slika 1. Transverzalna i longitudinalna evaluacija bolesnikova stanja

Iz navedenoga je vidljivo da su težina simptomatike i rizik od suicida ključni za početak primjene antidepresiva. Transverzalna nam evaluacija također pomaže u raščlanjivanju kliničke slike koja je dodatno komplicirana komorbiditetom.

Longitudinalnom evaluacijom doznajemo važne podatke o tijeku i trajanju eventualnih prethodnih epizoda te ako

postoje rizici od komplikacija, kao što su suicidalnost ili adikcija, nužno je odmah primijeniti antidepresivnu terapiju.

Liječenje depresije često je dugotrajan i mukotrpan proces, i za bolesnika i za liječnika, stoga je nužno uspostaviti primjereni terapijski odnos liječnik-bolesnik u kojem je bolesnik aktivni sudionik, a ne samo objekt liječenja. U sklopu navedenoga nužna je dobra obaviještenost bolesnika o svim aspektima i rizicima liječenja, koja uključuje i objašnjenja o prirodi bolesti te konačno davanje informiranog pristanka. Sve opisano ima ključan utjecaj na suradljivost bolesnika (*compliance*) te uspješniji ishod liječenja. Svakako je potrebno imati na umu i činjenicu da je u 30-ak % depresivnih bolesnika prisutan pozitivan terapijski odgovor na placebo, dok je na antidepresive terapijski odgovor pozitivan u 60-80% slučajeva (3-5).

Dakle, odluku o početku primjene i izboru antidepresiva potrebno je donijeti imajući na umu i farmakodinamska i farmakokinetska svojstva, odnosno profil nuspojava, ali farmakoeкономski aspekt.

## Klasifikacije antidepresiva

Postoje razne klasifikacije antidepresiva. One su samo okvirne, a najprihvatljivija je ona s obzirom na neurotransmitski afinitet (tablica 1).

Tablica 1. Moguće klasifikacije antidepresiva

### Povijesna klasifikacija:

Antidepresivi 1. generacije (IMAO, TCA)  
Antidepresivi 2. generacije (mianserin, maprotilin, trazodon)  
Antidepresivi 3. generacije (SSRI, RIMA...)

### S obzirom na klinički učinak:

amitriptilinski tip (sedativni)  
dezimipraminski tip (stimulirajući)  
imipraminski tip (timoleptički)

### S obzirom na neurotransmitski afinitet:

IMAO (RIMA), TCA (neselektivni inhibitori), SSRI, NRI, NDRI, SNRI, antagonisti 5-HT<sub>2</sub>/alfa2NA, SARI, pojačivači ponovne pohrane 5-HT, agonisti 5-HT<sub>1A</sub>, NaSSA, ostali...

### S obzirom na broj prstenova:

Monociklički, biciklički, triciklički, tetraciklički

### Legenda:

IMAO: inhibitori monoaminoooksidaze

TCA: triciklički antidepresivi

SSRI: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

RIMA: reverzibilni inhibitori monoaminoooksidaze

NRI: inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

NDRI: inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina

SNRI: inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

SARI: antagonisti 5-HT<sub>2</sub>-receptora i inhibitori ponovne pohrane serotonina

NaSSA: noradrenergički i specifični serotoninski antidepresivi

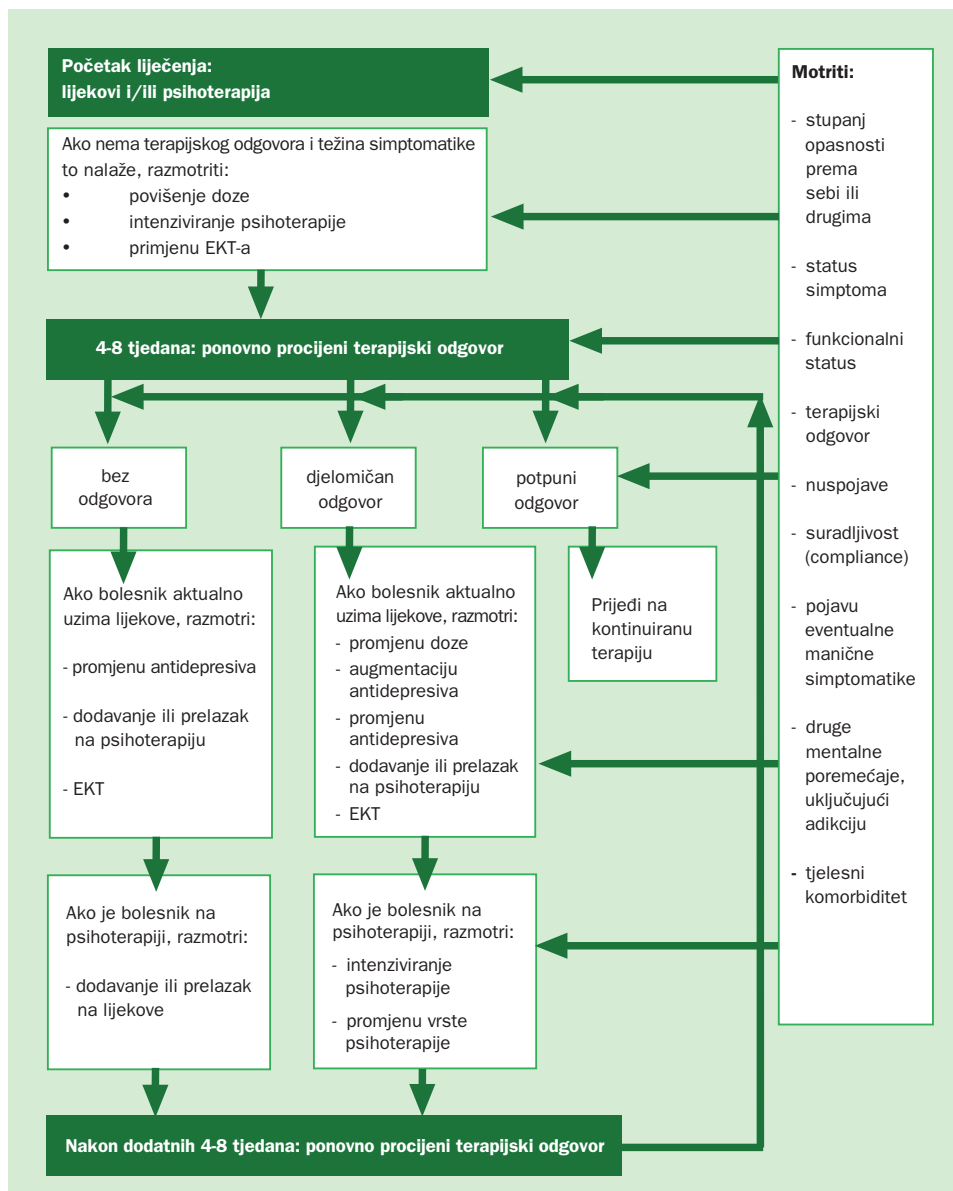
## Terapija akutne faze velikog depresivnog poremećaja

U tretmanu bolesnika s izraženom simptomatikom akutnoga velikog depresivnog poremećaja (slika 2) na raspolaganju je nekoliko odvojenih no i komplementarnih pristupa: farmakoterapija, psihoterapija, kombinacija lijekova i psihoterapije, elektrokonvulzivna terapija (13).

Antidepresivi su temelj liječenja te se oni mogu primijeniti kao početna terapija blagog depresivnog poremećaja, a svakako u umjerenim i težim kliničkim slikama. Psihoterapijski tretman (kognitivno-bihevioralna, interpersonalna, psihodinamska, bračna i obiteljska, grupna terapija) rabi se u blagom do umjerenom poremećaju uz poštovanje bolesnikove sklonosti ovom

izboru. Kombinacija specifične psihoterapijske tehnike i lijekova pokazala se korisnom u bolesnika s umjerenom do teškom simptomatikom (13).

Kad je sukladno transverzalnoj i longitudinalnoj evaluaciji odabran antidepresiv, terapija se uvodi početnom dozom, koja se titrira tjedan dana ili duže do uobičajene dnevne doze (tablica 2). Usprkos navedenom, u kliničkoj se praksi pokazalo da ne postoji apsolutno točna terapijska doza za pojedini antidepresiv. Doziranje, odnosno titracija, ovisi o promjenljivim čimbenicima kao što su dob, tjelesna težina, opće zdravstveno stanje, popratna terapija, podnošljivost. Navedeni čimbenici imaju za posljedicu dilemu: "Što je zapravo primjereni tretman?" On ovisi i o broju posjeta, iskustvu liječnika, njegovoj sklonosti spram određene vrste tretmana, kao i/ili o odnosu liječnik-bolesnik (10, 11, 13-15).



Slika 2.  
Algoritam terapije akutne faze velikoga depresivnog poremećaja (13)

Bolesnike na antidepresivnoj terapiji treba redovito pratiti. Učestalost praćenja tijekom akutne faze varira od uobičajenog jedanput na tjedan do više puta na tjedan u složenijim slučajevima.

Varijabilnost postoji i u definiranju prihvatljivoga terapijskog odgovora. Najuobičajeniji kriterij u kliničkim terapijskim studijama je ocjenjivanje od najmanje "znatno poboljšan" (much improved) u CGI skali (klinička globalna

Vrsta	Generičko (tvorničko) ime	Početna doza (mg/dan)	Uobičajeni raspon doza (mg/dan)	
<b>Triciklički antidepresivi</b>	imipramin dezimipramin <b>klomipramin (Anafranil®, PLIVA)</b> lofepramin trimipramin dibenzepin opipramol kvinupramin dimetakrin iprindol dotiepin melitracen amoksapin <b>amitriptilin</b> nortriptilin protriptilin butriptilin doksepin amineptin <b>tianeptin</b> pipofezin	25	100-250	
		25-50	100-300	
		12,5	25-37,5	
	<b>Tetraciklički antidepresivi</b>	mianserin mirtazapin <b>maprotilin (Ladiomil®, PLIVA)</b> setiptilin	50	100-225
	<b>Biciklički antidepresivi</b>	<b>citalopram (Starcitin®, PLIVA)</b>	20	20-60
		<b>sertralin (Luxeta®, PLIVA)</b>	50	50-200
		<b>paroksetin (Deprozel®, PLIVA)</b>	20	20-60
		trazodon nefopan <b>escitalopram</b>	10	20
		<b>Monociklički antidepresivi</b>	<b>reboksetin</b> oksaflozan viloksazin <b>fluoksetin</b> medifoksamin nefazodon sibutramin <b>fluvoksamin</b> <b>venlafaksin (Velafax®, PLIVA)</b> minaprin milnacipran	8
			20	20-60
	50		50-300	
	75		75-375	
<b>MAO-inhibitori (ireverzibilni) neselektivni</b>	tranilcipromin nialamid iproniazid fenelazin			
<b>MAO A-inhibitori (reverzibilni)</b>	brofaromin toloksaton <b>moklobemid</b> pirilindol		150	300-600
<b>Simpatomimetici</b>	bupropion			

Tablica 2.  
Antidepresivi registrirani u  
Hrvatskoj i svijetu (12)

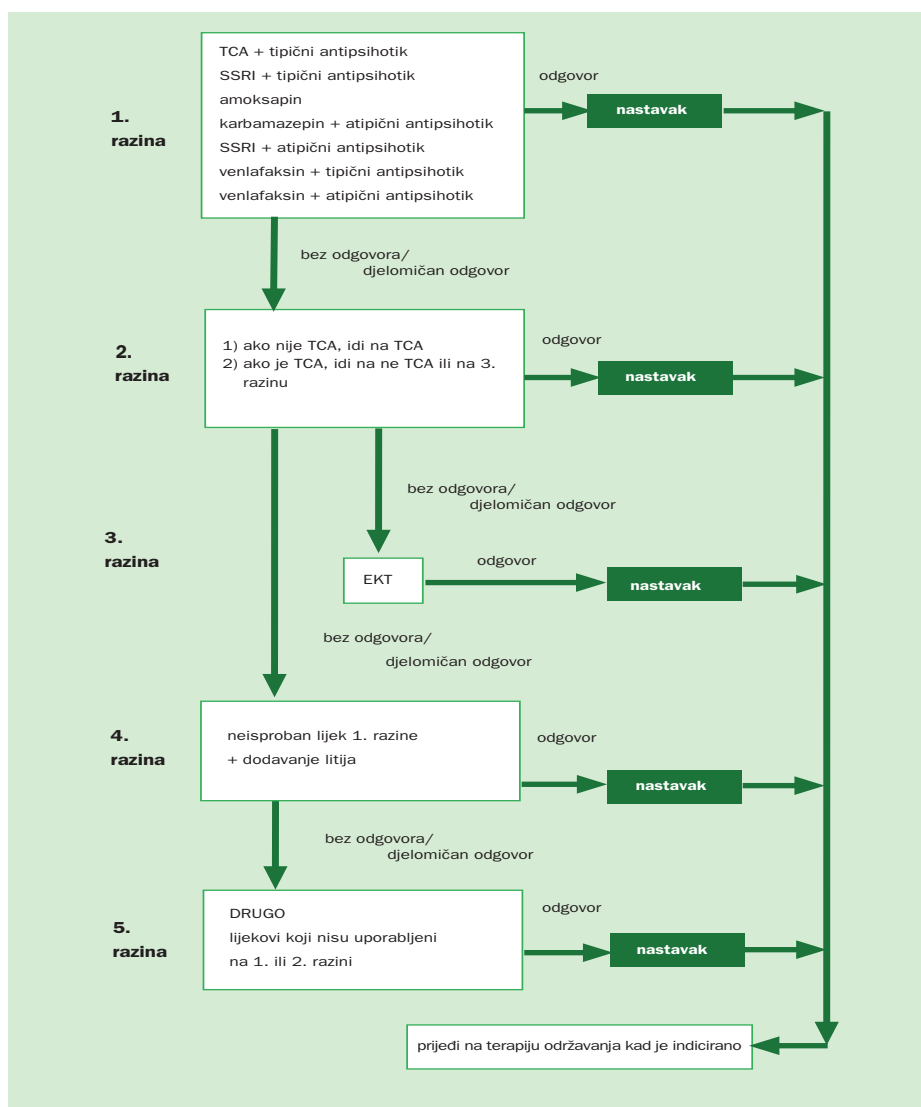
impresija), odnosno više od 50% redukcije u skorovima Hamiltonove skale za depresiju (HAM-D), te konačno apsolutni skor u mjeranju simptoma (npr. Beckova skala depresije  $\leq 9$ ), odnosno kombinacija navedenoga. Remisija je termin koji se opisuje kao terapijski odgovor u kojem se razina rezidualne simptomatike prije depresivne osobe, bitno ne razlikuje od one koja nikad prije nije bila depresivna. Respektirajući druge standardizirane skale, skor od 6 u HAM-D-17 često se definira kao remisija (15).

S obzirom na razinu terapijskog odgovora, odnosno nuspojave, u kliničkoj je praksi često nužna zamjena antidepresiva (switching). Dva su načina zamjene (13):

1. nakon što se prvi antidepresiv ukine, započinje terapija drugim\* ili
2. postupno snižavati dozu prvog antidepresiva uz postupno uvođenje drugoga te nakon nekoliko dana ukinuti prvi\*.

## Terapija psihotične depresije (14)

Kada depresivni poremećaj poprimi psihotičnu razinu s izraženim deluzijama, dodavanje niskih do umjerenih doza antipsihotika može biti korisno u dobivanju antidepresivnog odgovora, kao i ublažavanju deluzijske simptomatike (slika 3). Uporaba antipsihotika preporučuje se



Slika 3.  
Algoritam terapije psihotične depresije (14)

\* za primjenu MAO-inhibitora nužno je voditi računa o potrebnom vremenu ispiranja (wash-out): na MAO-inhibitore od 2 do 5 tjedana (ovisno o poluživotu metabolita), s MAO-inhibitora minimalno 2 tjedna.

samo dok se ne kupira deluzijska simptomatika, zbog mogućeg razvoja EPS (ekstrapiramidnog sindroma), odnosno TD (tardivne diskinezije). Podaci iz literature konzistentno pokazuju djelotvornost kombinacije antidepresiva s antipsihoticima u odnosu na samostalnu uporabu ovih lijekova. Odabir tretmana uvjetovan je bolesnikovim karakteristikama, suradljivošću, dobi, tjelesnim zdravljem, pa i željama. S druge strane u obzir je potrebno uzeti pouzdanost i podnošljivost lijeka, kao i moguće interakcije.

TCA su jedini lijekovi koji su sustavno evaluirani u brojnim studijama liječenja psihotične depresije, a u kojima su pokazali djelotvornost u kombinaciji s antipsihotikom. Amoksapin se kao monoterapija jedini pokazao djelotvornim, a amitriptilin i imipramin zbog pozitivnog odnosa koncentracije u serumu i terapijskog odgovora, predstavljaju lijek prvog izbora.

SSRI i venlafaksin se uključuju u kombinaciju s antipsihoticima i zbog superiornog profila nuspojava, što je od velikog značenja jer je psihotična depresija često praćena kronicitetom i visokim suicidalnim rizikom. Preliminarni podaci daju manju prednost venlafaksinu (Velafax®, PLIVA).

Što se izbora antipsihotika tiče, prednost se daje srednje i visokopotentnima zbog njihova manjeg rizika od hipotenzije, promjena u EKG-u, antikolinergičkog djelovanja. Atipični antipsihotici su također primjerena opcija zbog boljeg profila nuspojava (tablica 3).

Tablica 3. Doziranje antipsihotika u liječenju psihotične depresije

Vrsta	Generičko ime	Ciljna doza (mg/dan)	Maksimalna doza (mg/dan)
atipični	risperidon	2-4	6-8
	olanzapin	10-15	20
visokopotentni	haloperidol	5-10	15

Primjena EKT-a u psihotičnih depresivnih bolesnika uspješnija je i brža nego uporaba mnogih antipsihotika.

## Terapijska rezistencija (15)

Terapijski rezistentna depresija definira se u slučajevima kad nije postignuta remisija, odnosno zadovoljavajući terapijski odgovor, nakon triju primjerenih tretmana antidepresivima. Navedeno uključuje najmanje jedan TCA i najmanje jedan SSRI.

### Relativna i apsolutna terapijska rezistencija

Relativna terapijska rezistencija odnosi se na bolesnika

koji je primio najmanje prosječnu dozu posebne skupine antidepresiva u minimalno primjerenom razdoblju. Npr. relativna TCA-rezistentna depresija opisala bi bolesnika u kojeg nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor na tipičnu primjenu imipramina od 200 mg/dan odnosno ekvivalenata, tijekom najmanje 4 tjedna. Slično navedenom, relativna SSRI terapijska rezistencija opisivala bi manjak terapijskog odgovora na primjenu fluoksetina 20 mg/dan. Navedeno upućuje da se zadovoljavajući terapijski odgovor može postići primjenom viših doza lijeka i/ili produženjem početnog tretmana.

Apsolutna terapijska rezistencija je termin koji se rabi u slučajevima kad u bolesnika nije postignut zadovoljavajući terapijski odgovor na primjenu najviše (terapijske) netoksične doze, uz potvrđenu suradljivost, tijekom produženog razdoblja tretmana od 8 tjedana imipraminom 300 mg/dan ili sertralinom u dozi od 200 mg/dan. Nažalost, nivo u serumu kao korelat terapijskog odgovora jedino je vrijedan za imipramin, desimipramin i nortriptilin.

### Predložena terminologija za terapijski rezistentne depresije

U literaturi se često susreću izmiješani termini poput rezistencije, refrakternosti, terapijske nepristupačnosti. Stoga je nužno uvesti standardizirane mjerne instrumente i intervju u svrhu poboljšanja razumljivosti i jasnoće.

#### Nezadovoljavajući terapijski odgovor (treatment nonresponse)

Slabi terapijski odgovor koji zahtijeva promjenu terapijskog plana ili strategije (npr. izostanak najmanje 50%-tne redukcije u HAM-D), odnosno i dalje je značajno izražena rezidualna simptomatika.

#### Zadovoljavajući terapijski odgovor (treatment response)

Dobar terapijski odgovor koji ne iziskuje promjenu terapijskog plana ili strategije (npr. najmanje 50%-tna redukcija u HAM-D).

#### Remisija (remission)

Postizanje prividno asimptomatskog stanja tijekom najmanje dvaju uzastopnih tjedana (npr. HAM-D ≤ 7).

#### Oporavak (recovery)

Remisija od ≥ 6 uzastopnih mjeseci.

#### Terapijski refraktorna depresija (treatment refractory depression)

Nezadovoljavajući terapijski odgovor u obliku npr. postojanosti depresivne simptomatike, usprkos dvama tretmanima antidepresivima različitih razreda, svakog u primjerenom dozi i primjerenom razdoblju.

#### Primjerena doza (adequate dose)

Oralna doza koja je blizu najviše preporučene od proizvođača. Može biti niža u starijih bolesnika.

### Primjereno trajanje tretmana (adequate length of treatment)

Najmanje 4 uzastopna tjedna tretmana, tijekom kojih bolesnik uzima primjerenu dozu lijeka najmanje 3 tjedna.

### Nepodnošljivost (medication intolerance)

Nemogućnost ostvarenja i održavanja primjerene terapijske doze zbog idiosinkratskih reakcija ili nuspojava.

### Korelacije terapijske rezistencije

Velika grupacija depresivnih poremećaja uključuje brojne kliničke podtipove i pokazuje bolji ili lošiji terapijski odgovor na različite razrede antidepresiva. Psihobiološka heterogenost depresivnih poremećaja dobro je poznata i može biti i ogledalo heterogenosti terapijskog odgovora. Sociodemografski čimbenici kao što su dob i spol smatraju se jednim od uzroka. Stariji bolesnici mogu imati lošiji terapijski odgovor od onih srednje dobi, osobe sa slabijim socioekonomskim statusom također mogu imati slabiji terapijski odgovor (moguće je da se radi o refleksiji veće razine objektivnog stresa, slabije socijalne potpore i/ili većeg rizika nesuradljivosti).

## Strategije tretmana terapijski rezistentnih depresija

### Produženje početnog tretmana

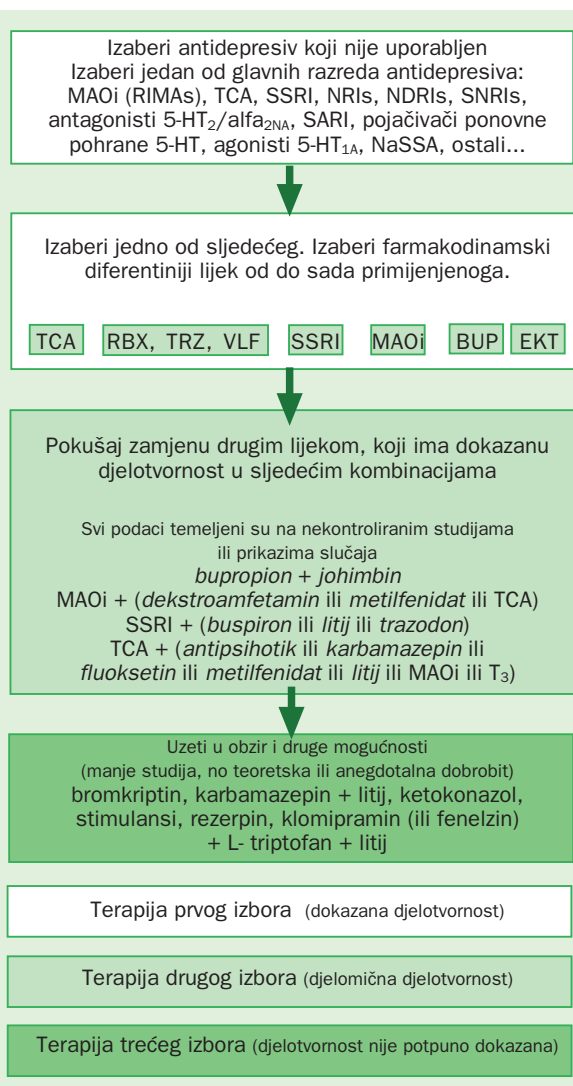
Najjednostavnija strategija tretmana nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora jest produženje početnoga neučinkovitog tretmana na sljedeća 2-4 tjedna (4-8 tjedana). Ova strategija ima uporište u povijesti prirode epizodičnih depresija da remitiraju tijekom vremena. Iskustveni dokazi podupiru produženje tretmana od prijašnja standardna 4 tjedna na 6-8 tjedana, dok za duže od navedenoga nema dovoljno pouzdanih podataka. Izuzetak je, čini se, fluoksetin koji pokazuje kontinuiranu evoluciju terapijskog odgovora tijekom najmanje 8 tjedana primjene (slika 4).

### Povišenje doze

Česta greška u tretmanu je primjena antidepresiva u pre niskim dozama, iako sada manje prisutna nego prije desetak godina. No, čini se da se strategija viših doza može primijeniti samo u onih s linearnom farmakokinetikom doza-odgovor. Za SSRI za sada postoje samo anegdotalna iskustva, što upućuje na potrebu daljnjih istraživanja učinkovitosti visokih doza.

### Strategije zamjene

Jedan je od osnovnih postulata u medicini da se istodobna uporaba dvaju lijekova ne bi smjela rabiti ako je dovoljan jedan.



Slika 4. Algoritam tretmana terapijski rezistentne depresije (15)

### Zamjena jednog TCA drugim

Postoje samo dvije kliničke studije koje upućuju na terapijski odgovor u samo 10% do 30% bolesnika s povišću prijašnjeg nezadovoljavajućeg odgovora na TCA. Unatoč ovako skromnim rezultatima zamjenskim lijekom izbora smatra se klomipramin.

### Zamjena TCA drugom generacijom heterocikličkih antidepresiva (HCA)

Ovi se antidepresivi međusobno razlikuju u kemijskoj strukturi, ali i u profilu nuspojava. Kontrolirane studije upućuju na mogući zadovoljavajući terapijski odgovor u 20% do 50% bolesnika koji su prije bili tretirani s TCA.

### Zamjena HCA sa SSRI

Kontrolirane crossover terapijske studije upućuju na moguću učinkovitost ovakve zamjene u 30% do 70% slučajeva.

**Zamjena SSRI s TCA**

Činjenica je da su terapija prvog izbora u liječenju depresija SSRI. Brojne studije pokazuju da bi prvi izbor zamjene bili TCA.

**Zamjena jednog SSRI drugim**

Mnoštvo različitih SSRI nameće pitanje njihove međusobne zamjene. Međutim, do sada nema tako usmjerenih kontroliranih studija. Kliničko iskustvo upućuje na to da neučinkovitost jednoga ne znači uvijek i neučinkovitost cijelog razreda. Ovu pretpostavku dodatno podupiru i rezultati jedne velike prospektivne studije tijekom koje je nađeno da je u 91% bolesnika koji nisu podnosili fluoksetin, te je zamijenjen sertralinom, postignut zadovoljavajući terapijski odgovor u njih 76%.

**Strategije dodavanja (augmentacija)****Dodavanje SSRI TCA**

Nije do kraja jasno je li snažna učinkovitost terapije SSRI-TCA posljedica farmakodinamskog sinergizma ili je, vjerojatnije, farmakokinetička interakcija. Dvije su nekontrolirane studije pokazale da dodavanje fluoksetina primjerenim, no neučinkovitim dozama TCA daje poboljšanje za 80%.

**Dodavanje trijodtironina (T3)**

Dodavanje niskih doza (25-50 mikrograma) L-trijodtironina neučinkovitim antidepressivima jedna je od najstarijih strategija. Temelji se na spoznaji da istodobna primjena skraćuje vrijeme terapijskog odgovora. Čini se da je mehanizam djelovanja potenciranje osjetljivosti noradrenergičkih receptora. Terapijske studije dodavanja T3 upućuju na učinkovitost u 25% do 60% bolesnika koji su prije bili rezistentni na TCA.

**Dodavanje litija**

Dodavanje litijevih soli u dozama od 600 do 1200 mg/dan (ili nivoa u serumu od 0,4 do 0,8 mmol/L) neučinkovitim TCA ili HCA, pokazala je varijabilnu učinkovitost u 20% do 100% slučajeva.

**Dodavanje antipsihotika**

Poznata je činjenica da antipsihotici mogu biti korisni u liječenju teških, nepsihotičnih depresija zbog svog anksiolitičkog i sedativnog djelovanja, odnosno specifične kontrole psihomotorne agitacije. Neki fenotijazinski antipsihotici mogu potencirati učinak TCA putem kompetitivne inhibicije metabolizma antidepressiva. Iako mnogi terapeuti nastavljaju ovakvu praksu, rijetki su podaci iz literature koji bi to podupirali.

**Dodavanje drugih lijekova SSRI**

Dodavanje postsinaptičkih serotoninergičkih antagonista kao što su buspiron, pa i trazodon, te njihov učinak, još uvijek su na razini anegdotalnih iskustava.

**Pretretman i dodavanje rezerpina**

Ova se strategija temelji na pretpostavci o induciranju promjene osjetljivosti postsinaptičkih receptora na

depleciju monoamina uzrokovanu rezerpinom. Brojne, no slabo kontrolirane, studije upućuju na 70% do 90% odgovora.

**Dodavanje estrogena**

Nadomještanje estrogena u terapijski rezistentnih bolesnica još nije bilo predmetom kontroliranih studija.

**Agonisti, antagonisti i prekursori monoamina**

Uporaba betaadrenergičkih agonista i alfa2-antagonista johimbina ima za pretpostavku ubrzanje down-regulacije kortikalnih beta-receptora, no bez uvjerljivih dokaza o učinkovitosti. No, prekursori serotonina L-triptofan i 5-hidroksitriptamin korisni su i kao primarni antidepressivi i kao dodatni lijekovi.

**Inhibitori monoaminooksidaze****Alternativni tretman s IMAO (druga linija)**

IMAO predstavljaju terapiju izbora za bolesnike rezistentne na TCA i SSRI. Strukturalna različitost, kao i mehanizam djelovanja ovih lijekova, imaju za posljedicu i bitno različit profil nuspojava.

**Dodavanje drugih lijekova IMAO**

Dodavanje litija ili T3 kod nezadovoljavajućeg terapijskog odgovora na IMAO pokazao je kod malih grupa povoljan učinak. Međutim, dodavanje L-triptofana bilo je vezano s razvojem serotoniniskog sindroma, a kombinacija SSRI i IMAO imala je za posljedicu brojne smrtno slučajeve.

**Antikonvulzivi**

Primjena karbamazepina i valproata dobro je poznata i priznata u tretmanu bipolarnih afektivnih poremećaja. No isto tako postoje i brojne studije njihove primjene u terapijski rezistentnih unipolarnih depresivnih bolesnika. Karbamazepin se pokazao učinkovitim u 20% do 40% slučajeva.

**Elektrokonvulzivna terapija**

Ovo je još uvijek terapija izbora u najtežim, inkapacitiranim oblicima, u kojima se pokazala konzistentno učinkovita u 50% do 70% slučajeva. Primjena EKT-a je optimizirana s najmanje 12 tretmana, koji uključuje najmanje 6 bilateralnih, uz primjereno trajanje. Anegdotalna iskustva navode da neki bolesnici bolje reagiraju na antidepressive nakon neučinkovitog tretmana EKT-om, vjerojatno zbog uzrokovanih promjena u postsinaptičkoj osjetljivosti.

**Psihoterapija**

Psihoterapija je korisna u liječenju terapijski rezistentnih bolesnika, jer može ublažiti slabljenje farmakološkog odgovora i pojačati terapijski odnos liječnik-bolesnik, osobito tijekom dugotrajnog tretmana.



## Ostali lijekovi

Mnoštvo je publiciranih studija u kojima se opisuje djelovanje lijekova s nepotvrđenim antidepresivnim djelovanjem i koji nisu općeprihvaćeni kao tretman (16).

S-adenozilmetionin (SAM) u dozi od 400 mg/dan pokazuje brzi učinak u velikom broju slučajeva, s relativno povoljnim profilom nuspojava, te predstavlja izazov za buduća istraživanja.

U navedeno spadaju i: betanoradrenergički agonisti, GABA agonisti (npr. progabid), opijatski agonisti (npr. buprenorfin), alfa2-antagonist (idazoksan), visoke doze rezerpina, antikolinergika, tireotropin-releasing hormona (TRH), melanocitnog inhibicijskog faktora (MIF-1), vazopresina te intervencija u ciklus cirkadijalnih ritmova.

### Aktivne supstancije na putu sinteze dopamina

Fenilalanin, tirozin, levodopa pokazali su se djelotvornima u malih grupa bolesnika.

Levodopa se pokazala učinkovitijom u retardiranim kliničkim slikama, uz ograničenje zbog nuspojava u obliku razvoja agitiranosti i psihotične slike, odnosno manije u bipolarnih bolesnika.

Prekursori serotonina triptofan i 5-hidroksitriptofan također su se pokazali učinkovitim, no rezultate je potrebno razmatrati u povezanosti s izazivanjem maligne eozinofilije.

## Ostali lijekovi s novom biokemijskom aktivnosti

### Inhibitori fosfodiesteraze i inozitol

Dialoksifenil-2-pirolidon jedan je iz serije izoenzim-selektivnih inhibitora fosfodiesteraze, a povisuje raspoloživost cAMP. Međutim, u kontroliranim je studijama

pokazao slabiju učinkovitost od amitriptilina ili imipramina.

Inozitol je esencijalna supstancija u sintezi fosfatidilinozitola, prekursora drugoga glasnika u mnogim neurotransmitorskim receptorima. Iako teško prolazi krvno-moždanu barijeru, visoke doze (12 g) povisuju njegovu koncentraciju u cerebrospinalnom likvoru za 70% s posljedičnim poboljšanjem depresivne simptomatike.

### ACE-inhibitori

Iako do sada nisu provedene terapijske studije primjene kaptoprila, njegova je primjena pokazala povoljan učinak u nekih bolesnika, što korespondira s animalnim modelima.

### Modulatori kalcijevih kanala

Dvojbeni su rezultati antidepresivnog potencijala nifedipina jer neke studije upućuju i na induciranje depresivne simptomatike.

### Antagonisti glukokortikoida

Proučavanjem biologije depresije došlo se do spoznaja o povišenim vrijednostima kortikotropin-releasing hormona (CRH) odnosno adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola. Primjena glutehamida, ketokonazola i metapirona, u svrhu redukcije glukokortikoidne funkcije, pokazala je pozitivne rezultate.

## Zaključak

Razmjeri depresivnog poremećaja, teškoće i dugotrajnost liječenja, moguće posljedice, te konačno paleta lijekova nameću potrebu za daljnjim kontroliranim terapijskim studijama. One su nužne radi iznalaženja suvremenih oblika preferirane terapije.

## Literatura

1. GOLDBERG D, HUXLEY P. Common mental disorders: A biosocial model. London: Routledge; 1992.
2. BEBBINGTON P, DEAN C, DER G, HURRY J, TENNANT C. Gender, parity and the prevalence of minor affective disorder. *Brit J Psychiatry* 1991;158:40-5.
3. FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V, IVEZIĆ S, MAKARIĆ G, MIMICA N. Epidemiologija depresija. U: Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): Depresija. Stručni seminar. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 30. ožujka 2001.
4. JAKOVLJEVIĆ M. Depresivni poremećaj: Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente; 2003.
5. Hrvatska consensus grupa za depresiju i anksiozne poremećaje. Zagreb: Belupo dd; 2003.
6. WILKINSON DG. Depression recognition and treatment in general practice. Oxford: Radcliffe Medical Press; 1992.
7. SZO. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja MKB-10. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
8. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne bolesti, DSM-IV. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1996.
9. CASSANO GB, MUSETTI L, SORIANI A, SAVINO M. The pharmacologic treatment of Depression: Drug Selection Criteria. *Pharmacopsychiatry* 1993;26(Suppl 1):17-23.
10. MAKARIĆ G, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V i sur. Terapija rezistentnih depresija. Prvi hrvatski psihijatrijski kongres. Split: 21-24. rujna 1994.
11. JAKOVLJEVIĆ M. Antidepresivi: dileme, mitovi i činjenice. U: Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): Depresija. Stručni seminar. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 30. ožujka 2001.
12. Lundbeck Institute. Psychotropics 2002/2003. Denmark: Hermann & Fischer A/S; 2003.
13. MIMICA N, IVEZIĆ S, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V. Praktične smjernice u liječenju bolesnika s nepsihotičnom depresijom. U: Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): Depresija. Stručni seminar. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 30. ožujka 2001.
14. MAKARIĆ G, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V. Terapija psihotične depresije. U: Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): Depresija. Stručni seminar. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 30. ožujka 2001.
15. MAKARIĆ G, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V. Terapijska rezistencija. U: Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): Depresija. Stručni seminar. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 30. ožujka 2001.
16. MAKARIĆ G, FOLNEGOVIĆ-ŠMALC V.: Ostali lijekovi. U: Dijagnostičke i terapijske smjernice (algoritam): Depresija. Stručni seminar. Zagreb: Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; 30. ožujka 2001.