

## Terapija depresija kod bolesnika s komorbiditetom

### *Treatment of Depression in Patients with Comorbidity*

**Pavo Filaković**

*Psijatrijska klinika Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Osijeku*

*Klinička bolnica Osijek*

*31000 Osijek, Huttlerova 4*

**Sažetak** Terapija depresija kod bolesnika s komorbiditetom zahtijeva umijeće terapijske prilagodbe njihovu sveukupnom zdravstvenom stanju. Depresiju mogu pratiti svi drugi psihički i tjelesni poremećaji. Među psihičkim poremećajima najčešći su anksiozni poremećaji i bolesti ovisnosti. Najčešći tjelesni poremećaji koji prate depresiju jesu: kardiovaskularni (kronična bolest srca, infarkt srca), endokrini (hipotireoza, hipertireoza, Cushingov sindrom, dijabetes, seksualni poremećaji), bolni sindromi, iatrogena stanja te rak i terminalna stanja. Poseban terapijski problem predstavlja komorbiditet depresije s višestrukim tjelesnim poremećajima u starosti. Lijekovi prvog izbora u liječenju depresije praćene anksioznim poremećajima i bolestima ovisnosti jesu selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS-i). Kako SIPPS-i u početku liječenja mogu izazvati prolazno pogoršanje anksioznosti, preporučuje se liječenje početi nižim dozama antidepresiva, a po potrebi i anksioliticima. Pri liječenju depresija s tjelesnim komorbiditetom, izbor antidepresiva treba prilagoditi tjelesnom stanju bolesnika. Rana dijagnoza depresije kod oboljelih od infarkta miokarda i pravodobni početak njezina liječenja selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, može značajno produžiti život srčanog bolesnika i poboljšati njegovu kvalitetu. Kao lijek prvog izbora za depresiju s dijabetesom preporučuju se SIPPS-i. Kod kroničnih bolnih sindroma praćenih depresijom efikasni su triciklički antidepresivi, a u slučaju njihove nepodnošljivosti, preporučuju se dualni antidepresivi nove generacije. Premda ima dosta studija koje su potvrdile povoljan terapijski odgovor starih tjelesno zdravih depresivnih pacijenata na tricikličke antidepresive, treba ih davati s oprezom zbog niza nuspojava koje mogu biti neugodne kod te dobne skupine. Danas se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina smatraju lijekovima prvog izbora i najčešće su upotrebljavana skupina antidepresiva kod starih. Ovisno o vrsti depresivnog i komorbidnog poremećaja, preporučuje se također psihoedukacija te primjena odgovarajuće kognitivno-bihevioralne terapije.

**Ključne riječi:** depresija, komorbiditet, farmakoterapija

**Summary** The treatment of depression in comorbid patients requires therapeutic adaptation to their overall health condition. Depression can be accompanied by other mental and physical disorders. Anxiety disorders and addictions are the most common mental disorders. The most frequent somatic disorders accompanying depression are: cardiovascular (chronic heart disease, cardiac infarction); endocrine (hypothyreosis, hyperthyreosis, Cushing's syndrome, diabetes mellitus, sexual disorders); painful syndromes; iatrogenic conditions; cancer and terminal conditions. The unique therapeutic problem in the elderly is the treatment of comorbidity of depression and multiple physical disorders. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) represent the treatment of choice for depression accompanied by anxiety disorders and addictions. Since SSRIs can cause a transient deterioration of anxiety at the beginning of treatment, the treatment should be initiated with lower doses of antidepressants and, if necessary, anxiolytics. During the treatment of depression with physical comorbidity, the choice of antidepressants should be adjusted to the patient's physical condition. In patients with myocardial infarction, the early diagnosis of depression and timely beginning of treatment with SSRIs could significantly prolong life and improve its quality. SSRIs are the first choice drugs in the treatment of depression with diabetes. Tricyclic antidepressants are efficient in the treatment of chronic painful syndromes accompanied by depression. However, in the case of intolerability, the new generation dual antidepressants are recommended. Although a sufficient number of trials confirmed a favorable therapeutic response to tricyclic antidepressants in physically healthy but depressive elderly patients, they should be given with caution due to numerous unpleasant side effects. Today, SSRIs are considered as the drugs of first choice, and they are the most frequently administered antidepressants in the elderly. Depending on a type of depressive and comorbid disorder, psychoeducation and appropriate cognitive-behavioral therapy are also recommended.

**Key words:** depression, comorbidity, pharmacotherapy

.Terapija depresija kod bolesnika s komorbiditetom zahtijeva umijeće terapijske prilagodbe sveukupnom zdravstvenom stanju bolesnika kako se ne bi sukobila s osnovnim Hipokratovim načelom: "Iznad svega, ne škoditi". Zato terapijske smjernice za liječenje depresivnih

poremećaja, premda značajno olakšavaju liječnicima donošenje rutinskih terapijskih odluka, nisu dostatne u liječenju depresija s popratnim drugim psihičkim i tjelesnim poremećajima. Priroda povezanosti depresije i drugih poremećaja može biti višeznačna i višestruka, a

razvrstava se na sljedeće mogućnosti: a) depresija pogoduje razvoju druge bolesti, b) druga bolest izravno ili neizravno izaziva depresiju, c) oba poremećaja imaju zajednički uzrok ili d) depresija i druga bolest slučajno i neovisno postoje u jednoj osobi. U svakom slučaju istodobna prisutnost depresije i neke druge bolesti u jednoj osobi je nesretna kombinacija, jer one obično u krug pogoršavaju jedna drugu i uzajamno otežavaju liječenje. Njihova uzročno-posljedična poveznica može biti psihološka ili biološka, a nerijetko su uključena oba mehanizma, osobito u okolnostima kada je jedna od tih bolesti postala kronična. Činjenica da jedni te isti psihički i tjelesni simptomi mogu biti i sastavni dio kliničke slike depresije i dio nekog drugog poremećaja dodatno otežava dijagnostičko snalaženje i donošenje terapijskih odluka u liječenju depresivnih poremećaja. Nadalje, tzv. depresivni spektar te maskirana ili somatizirana depresija - stanja u kojima je depresivnost predstavljena drugim psihičkim ili tjelesnim poremećajem, također otežavaju jasnu predodžbu o pojmu depresije i značenju pridruženih tjelesnih i psihičkih simptoma (1). Zato depresiju kod određenog bolesnika uvijek treba definirati kategorijski i sadržajno te uložiti dodatni dijagnostički napor u razvrstavanje pojedinih simptoma, kako bi se izbjegao previd drugog poremećaja u depresiji i depresivnog poremećaja pridruženog drugoj psihičkoj ili tjelesnoj bolesti (2). Depresiju mogu pratiti svi drugi psihički i tjelesni poremećaji, ali istodobno pojavljivanje s nekima od njih posebno se naglašava, bilo zbog velike učestalosti ili povećanog zdravstvenog rizika takvog komorbiditeta. Među psihičkim poremećajima najčešće se spominju anksiozni poremećaji (panični, generalizirani, socijalni, opsesivno-kompulzivni i posttraumatski) te bolesti ovisnosti (alkoholizam, ovisnost o drogama) (3). Najčešći tjelesni poremećaji koji prate depresiju jesu: kardiovaskularni (kronična bolest srca, infarkt miokarda), endokrini (hipotireoza, hipertireoza, Cushingov sindrom, dijabetes, seksualni poremećaji), bolni sindromi, iatrogena stanja te rak i terminalna stanja. Poseban terapijski problem predstavlja komorbiditet depresije s višestrukim tjelesnim poremećajima u starosti. Pravilna dijagnoza te procjena psiholoških i bioloških poveznica depresije s pridruženim poremećajima predvjet su dobrog terapijskog plana i izbora antidepresiva.

## Terapija depresija kod bolesnika sa psihičkim komorbiditetom

Komorbiditet depresivnih i anksioznih poremećaja vrlo je čest. Prema istraživanju Kesslera i sur. (4), više od 50% depresivnih poremećaja prati neki anksiozni poremećaj s ozbiljnim kliničkim implikacijama. Tako visoka stopa komorbiditeta objašnjava se: visokom razinom negativnog afekta u oba poremećaja (5), sličnim crtama osobnosti koje pojedinca čine osjetljivim i za anksioznost i za depresiju /inhibirano ponašanje, pretjerani oprez, povučenost i introvertiranost (6)/ i sličnom patofiziologijom depresivnih i anksioznih poremećaja (7). Ništa rjeđi nije ni komorbiditet depresivnih poremećaja i

bolesti ovisnosti. Procjenjuje se da prevalencija depresivnih poremećaja u liječenih alkoholičara iznosi 15-67%, a u ovisnika o kokainu 33-53%. Slično je i kod ovisnika o opijatima (16-75%) (8). Pušenje je povezano s mnogim psihijatrijskim poremećajima pa tako i s depresijom. Za razliku od 52% nedepresivnih Amerikanaca koji imaju iskustvo s pušenjem, čak 76% depresivnih je u jednom razdoblju svog života pušilo (9). Depresivnost je česta i u shizofrenih bolesnika. Ona može biti sastavni dio kliničke slike shizofrenije, posljedica liječenja shizofrenije ili rezultat uvida u bolest (10).

## Anksiozni poremećaji

Depresija najčešće dolazi u komorbiditetu s: opsesivno-kompulzivnim poremećajem, generaliziranim anksioznim poremećajem, paničnim poremećajem, socijalnom fobijom i posttraumatskim stresnim poremećajem. Srećom, lijekovi prvog izbora u liječenju obiju skupina poremećaja su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS-i), a uz njih se preporučuju dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (npr. venlafaksin, Velafax<sup>®</sup>, PLIVA) i tzv. atipični antidepresivi (npr. nefazodon). Široki spektar djelovanja na simptome depresije i anksioznosti te sigurnost i dobra podnošljivost omogućili su njihovu široku izvanbolničku primjenu. Ipak se preporučuje razuman oprez, osobito u početku liječenja. Naime, ti lijekovi kod anksioznih poremećaja mogu u početku liječenja izazvati prolazno pogoršanje pa se preporučuje liječenje početi nižim dozama (polovica ili čak četvrtina očekivane terapijske doze) (tablica 1).

Tablica 1. Početne i terapijske doze nekih antidepresiva u terapiji depresije s anksioznim poremećajem

Antidepresiv	Početna doza mg/dan	Terapijska doza mg/dan
citalopram (Starcitin <sup>®</sup> , PLIVA)	10	20 - 60
fluoksetin	10	20 - 80
fluvoksamin	25	50 - 300
paroksetin (Deprozel <sup>®</sup> , PLIVA)	10	20 - 60
sertralin (Luxeta <sup>®</sup> , PLIVA)	25	50 - 200
venlafaksin (Velafax <sup>®</sup> , PLIVA)	37,5	75 - 300

Premda dugotrajna primjena benzodiazepina može stvoriti ovisnost i probleme pri pokušaju prekida te terapije, ponekad ih je teško izbjeći. Njihov promptni anksiolitički učinak, za razliku od učinka antidepresiva koji u najboljem slučaju nastupa tek nakon tjedan dana, a obično tek poslije 2-3 tjedna, opravdava njihovu primjenu uz antidepresive u početnoj fazi liječenja. Njihova primjena ublažava i neželjeno početno pogoršanje anksioznosti koje se može javiti kao reakcija na SIPPS-e. Kao dodatna terapija antidepresivima mogu se rabiti buspiron (nebenzodiazepinski anksiolitik) i neki

antiepileptici (npr. gabapentin) (11). Ako nema povoljnog terapijskog odgovora na adekvatne doze SIPPS-a, od koristi može biti dodavanje adrenergičkog sredstva. Ako smo bolesnika liječili venlafaksinom, može pomoći povišenje doze, jer se taj antidepresiv pri nižim dozama ponaša kao SIPP, a pri višima kao dualni inhibitor serotonina i noradrenalina (12). Uz farmakoterapiju uvijek se preporučuje primjena kognitivno-bihevioralnih psihoterapijskih tehnika. Ovisno o vrsti depresivnog i pridruženog anksioznog poremećaja, primijenit će se u odgovarajućem omjeru: kognitivno restrukturiranje, desenzitizacija izlaganjem fobogenim situacijama, vježbe relaksacije ili tehnike uvježbavanja socijalnih vještina. Psiho-edukacija se ne smije nikako izostaviti (13, 14).

## Bolesti ovisnosti

Istraživanja primjene tricikličkih antidepresiva u liječenju depresije i popratne ovisnosti o alkoholu pokazuju da takav tretman samo umjereno snižava potrošnju alkohola i simptome depresije (15). Slična istraživanja kontrolirana placebom u primjeni SIPP-a pokazala su umjerenu ili čak značajnu redukciju i simptoma ovisnosti i simptoma depresije (16). Nažalost, istraživanja primjene SIPP-a u depresivnih bolesnika s ovisnošću o opioidima, koji su na terapiji održavanja metadonom, pokazala su samo učinkovitost tih antidepresiva na depresivne simptome. Kako su SIPP-i podnošljiviji i manje toksični od tricikličkih antidepresiva (TCA), danas im se daje prednost pri liječenju depresije u komorbiditetu s bolestima ovisnosti (17). Zanimljivi će biti rezultati provjere učinkovitosti nove generacije dualnih antidepresiva (venlafaksin, duloksetin) u liječenju ovih bolesnika. Bolje rezultate od same psihofarmakološke terapije daje kombinacija farmakoterapije i specifično prilagođenih psihoterapijskih i psihosocijalnih strategija liječenja ovih dualnih komorbidnih stanja. Povoljno je što su mnoga načela kognitivno-bihevioralne terapije depresivnih bolesnika prikladna i za liječenje ovisnika (18). Pušenje je često prvi pokušaj samoliječenja pojedinca od anksioznog i/ili depresivnog poremećaja pa u terapijskom pristupu poseban naglasak treba biti na primjeni odgovarajuće psihoterapije, to više što terapija antidepresivima sama nije pokazala značajne rezultate u pokušajima prekida pušenja (19).

## *Terapija depresija kod bolesnika s tjelesnim komorbiditetom*

Prevalencija depresije u tjelesnih bolesnika varira od 8% do 60%, ovisno o ispitivanoj populaciji, primijenjenim upitnicima i pragu intenziteta simptoma kao kriteriju za uključivanje. Nedostatak jasne definicije depresije u tjelesno oboljelih također je kamen smutnje u procjeni učestalosti ovog psihičkog poremećaja kod tjelesnih

bolesnika. U svakom slučaju psihijatri bi trebali svrstati depresiju u tjelesno oboljelih u jednu od sljedećih kategorija: 1) depresija je puka reakcija na tjelesnu bolest i varira s variranjem ozbiljnosti tjelesne bolesti; 2) depresija i tjelesna bolest su posljedica jednog te istog stresnog životnog događaja (primj. smrt bliske osobe); 3) depresija prethodi tjelesnom poremećaju i odgovorna je za njegovu pojavu (somatizacija). U svakom slučaju, izbor antidepresiva treba prilagoditi tjelesnomu stanju bolesnika (20).

## Kardiovaskularni poremećaji

Povezanost depresije i kardiovaskularnih poremećaja nije izravna, ali je lako shvatljiva. Već smanjena tjelesna aktivnost, pušenje i nemotiviranost za suradnju depresivnih povećavaju rizik od kardiovaskularnih poremećaja (21). Nadalje, vitalni znakovi depresije (gubitak energije i apetita, mršavljenje) mogu pogoršati opće tjelesno stanje, a afektivne i voljne promjene (depresivno raspoloženje, bezvoljnost, gubitak interesa, suicidalnost) dovode do svjesnog ili nesvjesnog odbijanja ozdravljenja. Neke crte osobnosti koreliraju s visokim rizikom od nastupa kardiovaskularnih poremećaja. Nesigurnost i depresivnost, maskirane hiperaktivnošću i agresivnošću obilježavaju tzv. tip A osobnosti. To su ambiciozne, hiperaktivne i agresivne osobe s jakim potrebom za kontrolom situacije. One su u pravilu istodobno angažirane u brojnim aktivnostima pa kompulzivno rade čak i u slobodno vrijeme i zapravo su nesposobne opustiti se. Taj tip osobnosti je rizični faktor i za nastup depresivnog poremećaja i za nastup kardiovaskularnog poremećaja (22). Stresni životni događaji neiscrpan su izvor anegdotalnih primjera nastupa i depresije i kardiovaskularnih poremećaja, a i znanstvena istraživanja potvrđuju povezanost stresa i tih poremećaja. Gubitak bliske osobe, gubitak posla, gubitak ugleda, trajni stresovi na poslu i svi drugi oblici prolongiranog stresa, osobito ako nisu praćeni odgovarajućim uspjesima u karijeri ili čak rezultiraju porazima, najčešće se dovode u vezu s porastom depresivnih i kardiovaskularnih poremećaja (23). Kardiovaskularni poremećaji povratno utječu na pojavu i razvoj depresije. Osobito je u tom smislu znakovit odnos danas sve češćeg srčanog infarkta i depresije. Poslije infarkta srca osoba se suočava s velikim prilagodbenim izazovima (promjene u navikama, ograničenja u aktivnostima) te postaju depresivne ili se njihova postojeća depresija još više pogoršava. Oboljeli od depresije s preboljelim infarktom srca umiru 3-4 puta češće u prvih 6 mjeseci poslije infarkta nego oni bez depresije, ali depresija predstavlja faktor rizika i za nastanak infarkta (24). Depresija također predstavlja značajan faktor rizika za nastanak i razvoj kronične srčane bolesti. U depresiji je smanjena varijabilnost srčanog ritma, rastu kateholamina u plazmi i aktiviraju se upalni procesi. Sve to povećava rizik od nastupa srčane bolesti i iznenadne smrti (25). Depresija je, dakle, faktor rizika za infarkt srca, ali i prediktor lošeg ishoda stanja poslije infarkta.

Odnos depresije i kardiovaskularnih poremećaja dodatno komplicira činjenica da antidepresivi, osobito oni starije generacije (triciklički), a i neki novi, mogu negativno utjecati na kardiovaskularnu funkciju (električna provodljivost, frekvencija, krvni tlak) (26). Triciklički antidepresivi su antiaritmici tipa 1 (kinidinski tip). Ta skupina antiaritmika povećava rizik od fatalnih aritmija kod bolesnika s preboljelim infarktom miokarda pa su kod njih relativno kontraindicirani (25). Kako je učinkovitost selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i tricikličkih antidepresiva u liječenju depresije kod bolesnika s preboljelim infarktom srca podjednaka, a prvi imaju puno bezazleniji profil kardiovaskularnih nuspojava od potonjih, toj se skupini bolesnika preporučuje davati selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (27). Međutim, nemaju svi SIPPS-i jednaku strukturu pa ni jednak farmakodinamski učinak. Neki su po učinku na srce čak nalik tricikličkima. Zato se pri terapijskom pristupu bolesniku s preboljelim infarktom miokarda treba detaljno upoznat s osobinama antidepresiva koji kani primijeniti, a po potrebi se i konzultirati s kardiologom. Treba također upozoriti da SIPPS-i u kombinaciji s acetilsalicilnom kiselinom, lijekom koji kardiovaskularni bolesnici često uzimaju, povećavaju rizik od gastrointestinalnih krvarenja (28). Rana dijagnoza depresije kod oboljelih od infarkta miokarda i pravodobni početak njezina liječenja selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, može značajno produžiti bolesnikov život i poboljšati njegovu kvalitetu (29).

## Endokrini poremećaji

Povećana stopa poremećaja raspoloženja, posebno depresije, odavno je uočena kod bolesnika s endokrinim poremećajima. Depresija prati mnoge endokrine poremećaje (hipotireoidizam, hipertireoidizam, dijabetes, Cushingov sindrom, hipo i hiperparatireoidizam), a i depresiju često prate mjerljive neuroendokrine abnormalnosti, koje se mogu reproducirati pa su ih čak pokušavali iskoristiti kao biološke markere depresije (DST-test, TRH-test) (10).

### Hipotireoidizam

Klinička slika hipotireoidizma često ide s depresivnim raspoloženjem, debljinom, nepodnošenjem hladnoće, tromom psihomotorikom, kognitivnom insuficijencijom, gubitkom energije i slabim libidom. Depresija je često prvi znak tog poremećaja, premda ne mora biti razvijena u punoj formi. Zapravo su češći različiti elementi depresivnog sindroma koji ne udovoljava kriterijima major depresije (30). Zanimljivo je da i depresiju u visokom postotku prate različite abnormalnosti funkcije hipotalamično-hipofizno-adrenalne i hipotalamično-hipofizno-tireoidne osi. Patofiziološka podloga tih abnormalnosti može se tumačiti na različite načine, ali čini se da je najbliže realnosti ono tumačenje koje uzima u obzir prilagodbene pomake u funkciji neuroendokrinih osi u kontekstu održavanja psihoneuroendokrinometaboličke

ravnoteže koja se narušava s poremećajem prometa neurotransmitora (noradrenalina, serotonina) u depresiji (31-33). Obično se poslije popravljivanja hipotireoidizma povlači i depresija. Ako to nije slučaj, tada u terapiju treba uvesti antidepresive. Hipotireoidni bolesnici mogu biti osjetljivi na sedativne i antikolinergičke nuspojave tricikličkih antidepresiva, koji uz to mogu kod nekih od njih izazvati i nagle cikličke promjene raspoloženja. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina su manje sedativni, bez antikolinergičkih nuspojava i ne izazivaju brze cikličke promjene raspoloženja. Zato se u liječenju hipotireoidnih depresivnih bolesnika preporučuje primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (34).

### Hipertireoidizam

Klinička slika hipertireoidizma također često ide s depresivnim raspoloženjem, ali za razliku od hipotireoidizma prati je: nepodnošenje topline, tahikardija, palpitacije, dispneja, mišićna slabost, anksioznost i gubitak tjelesne težine uz povećan apetit. Anksiozno-depresivni sindrom može biti prvi znak hipertireoidizma (35). Poboljšanjem hipertireoidizma povlače se i psihički simptomi. U ublažavanju anksioznosti i agitacije mogu pomoći beta-blokatori i nebenzodiazepinski anksiolitici, a za uklanjanje depresivnih simptoma preporučuju se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Primjena tricikličkih antidepresiva nije preporučljiva, jer mogu pogoršati tahikardiju ili inducirati aritmije (34).

### Cushingov sindrom

Depresija se u Cushingovu sindromu često opaža. Depresivno raspoloženje javlja se uz druge prepoznatljive znakove Cushingova sindroma (središnja pretilost, "facies lunata", hirzutizam, poremećaj menstruacije, hipertenzija, proksimalna mišićna slabost). Najčešće se radi o mješavini simptoma anksioznosti i depresivnosti, koji ne ispunjavaju uvijek kriterije za *major depresiju*, ali se ne mogu ni zanemariti kao klinički značajan poremećaj afektiviteta (36). Čini se da depresija u Cushingovu sindromu ima veze upravo s hiperkortizolemijom koja se u supkliničkom obliku često viđa i kod primarnih depresivnih poremećaja. Kako je hiperkortizolemija vrlo česta u depresiji i kako se koncentracija kortizola u krvi ne suprimira egzogenim unošenjem deksametazona, neki drže taj negativni test supresije deksametazonom (negativni DST-test) mogućim biološkim markerom za depresiju (37). S poboljšanjem endokrinog poremećaja povlače se i afektivni simptomi. Ako se to ne dogodi, treba u terapiju uvesti antidepresive. U terapiji se opet preporučuju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. Terapijska primjena kortikosteroida u liječenju nekih autoimunih poremećaja može imati za posljedicu afektivne smetnje, najčešće upravo depresivna stanja. Prvi korak u liječenju takvih depresija treba biti sniženje doze kortikosteroida i prilagodba njihova doziranja njihovim prirodnim dnevnim varijacijama u



organizmu. To konkretno znači da najveći dio dnevne doze kortikosteroida treba ordinirati ujutro. Zanimljivo je da se u takvih bolesnika tijekom bolesti čak pogoršava ako im se propišu triciklički antidepresivi za uklanjanje afektivnih simptoma. Zato ih kod Cushingova sindroma i autoimunih poremećaja liječenih kortikosteroidima treba izbjegavati. Preporučuju se podnošljiviji selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina uz eventualnu dodatnu terapiju valproičnom kiselinom (34).

### *Hiperprolaktinemija i seksualni poremećaji*

Hiperprolaktinemija može biti posljedica adenoma hipofize ili primjene antipsihotika koji blokiraju promet dopamina u tuberoinfundibularnom području. Blaža hiperprolaktinemija može se javiti u primarnoj depresiji i stanju stresa. U pravilu je prati gonadalna disfunkcija. U muškaraca, primarni simptom je impotencija, premda se može javiti i ginekomastija. U žena, primarni simptomi su amenoreja, galaktoreja i sterilitet. Ove simptome prati smanjeni seksualni interes, depresivno raspoloženje i drugi znakovi depresivnog sindroma. Kako je normalna seksualna funkcija biopsihosocijalni proces, seksualna disfunkcija gotovo uvijek ima organsku i psihološku komponentu te zahtijeva multidisciplinarni dijagnostički i terapijski pristup. Komorbiditet depresije i seksualnih poremećaja je visok, ali uzročno-posljedični odnos nije sasvim jasan i najvjerojatnije je dvosmjernan, tj. seksualni poremećaji mogu biti posljedica depresije, ali i uzrok pogoršanja depresivnog raspoloženja. Isto tako, antidepresivi mogu poboljšanjem depresije dovesti do poboljšanja seksualnog funkcioniranja, ali i izazvati seksualne smetnje. Velika je odgovornost na terapeutu da pri izboru antidepresiva dodatno ne pogorša obično već postojeće poteškoće seksualnog funkcioniranja (38).

### *Dijabetes*

Depresija je puno češća među bolesnicima s dijabetesom nego u općoj populaciji (39, 40). Fenomenologija depresije u dijabetičara vrlo je slična onoj kod primarnog *major depresivnog poremećaja*. Razlozi veće stope depresije u dijabetičara nisu potpuno razjašnjeni. Dvije su dominantne hipoteze koje pokušavaju objasniti tu pojavu: 1) depresija je rezultat biokemijskih promjena koje su posljedica same bolesti ili njezina farmakološkog liječenja (biološki uvjetovana sekundarna depresija) i 2) depresija proizlazi iz psiholoških, odnosno, psihosocijalnih faktora povezanih s bolešću ili njezinim liječenjem (reaktivna depresija) (41). Ove hipoteze se međusobno ne isključuju. Prva hipoteza zahtijeva ispunjenje triju kriterija: 1) vremenska povezanost između nastupa, pogoršanja i poboljšanja dijabetesa i tijekom poremećaja raspoloženja; 2) prisutnost obilježja atipičnih za primarni poremećaj raspoloženja i atipični tijekom depresije i 3) postojanje dokaza povezanosti dijabetesa i bioloških korelata depresije (npr. hiperkortizolemija).

Postoje dokazi da se s porastom koncentracije glukoze u krvi pogoršava depresija i obrnuto. Također je uočeno da se hiperglikemija poboljšava s poboljšanjem depresije. Drugim riječima, depresija je sama po sebi faktor rizika za nastup dijabetesa, ali i nepovoljni konstelacijski faktor za postojeći dijabetes. Zato je važno pravodobno prepoznati i liječiti depresiju u dijabetičara. Premda nema dokaza da nastup dijabetesa izaziva depresiju, vrlo je vjerojatno da će depresija pogoršati tijekom dijabetesa (42). Prema drugoj hipotezi, depresija je posljedica psihološkog stresa zbog svijesti o postojanju kronične bolesti. Brojne studije sugeriraju da je depresivno raspoloženje povezano s teškoćama prilagodbe na komplikacije dijabetesa. Pritom je svijest o postojanju bolesti koja zahtijeva ograničenja u ponašanju i svijest o komplikacijama dijabetesa, uz izostanak socijalne potpore, osnovni generator razvoja depresivnog raspoloženja (43). I takva depresija povratno pogoršava dijabetes. Lako je zamisliti kako je depresivnomu bolesniku teško pridržavanje terapijskog i dijetetskog režima te provođenje tjelesnih vježbi. Naravno, istodobna pojava dijabetesa i depresije može biti puka koincidencija. Tada depresija ima obilježja tipične depresije. I ona otežava liječenje dijabetesa pa je potrebno osobito intenzivno tretirati oba bolesna stanja. Slično kao i u općoj populaciji, prevalencija depresije je dvostruko veća u dijabetičarki nego u dijabetičara, što govori za veću biološku vulnerabilnost žena za depresivne poremećaje u usporedbi s muškarcima (44). Depresija osobito komplicira inak komplicirana bolesna stanja koja postavljaju velike zahtjeve na promjenu ponašanja bolesnika kao što je primjerice sindrom X (45). Primjena antidepresiva kod dijabetičara traži dužan obzir prema tjelesnom stanju bolesnika. Različite klase antidepresiva imaju različit učinak na apetit, tjelesnu težinu, kontrolu glukoze, kogniciju, kolinergičke sustave i seksualne funkcije. Osim toga, neki antidepresivi mogu pogoršati ortostatsku hipotenziju povezanu s dijabetičkom neuropatijom. Sve to treba uzeti u obzir pri izboru antidepresiva. Primjerice, inhibitori monoaminoxidaze izazivaju porast tjelesne težine, a mogu uzrokovati i hipoglikemiju. Triciklički antidepresivi izazivaju žudnju za ugljikohidratima s posljedičnim porastom apetita, tjelesne težine i glukoze u krvi. Kao lijek prvog izbora za depresiju u dijabetesu preporučuju se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, jer nemaju negativna svojstva antidepresiva prve generacije, a uz to olakšavaju kontrolu glukoze u krvi, ne povećavaju apetit, blago smanjuju tjelesnu težinu i imaju samo minimalne negativne kognitivne i antikolinergičke učinke (46).

### **Rak i terminalna stanja**

Rak izaziva strah od gubitka života, a liječenje od raka strah od gubitka važne tjelesne funkcije, važnog dijela tijela, odnosno strah od gubitka važne bračne, radne ili društvene uloge. Stoga ne iznenađuje što je depresija kod bolesnika s dijagnozom raka tako česta. Gotovo petina bolesnika s dijagnozom raka u prvoj godini liječenja pati od klinički značajne depresije (47). Razlozi

za to su mahom psihološki, odnosno, izostanak adekvatne psihološke zdravstvene potpore (48). Prevenciju takve depresije treba usmjeriti prije svega na uklanjanje svih negativnih psiholoških faktora i osiguranje adekvatne psihosocijalne potpore na razini zdravstvenog sustava u svim fazama liječenja bolesti (edukacija, savjetovanje, pristupačnost službe, borba protiv stigme). Bolesnike koji unatoč tomu postanu depresivni treba uključiti u kognitivno-bihevioralnu terapiju i po potrebi liječenje antidepresivima (49). Razumljiv je izostanak dobrog raspoloženja kod terminalno bolesnih pacijenata, ali je ponekad teško razlučiti "primjereno neraspoloženje", kojim bolesnik ide ususret kraju života, od kliničke depresije koja nepotrebno dodatno teško remeti kvalitetu te posljednje životne faze (50). Osobito veliki psihološki napor za liječnike i druge pomagače terminalnim bolesnicima predstavlja njihova želja za požurivanjem smrti, koja može ići do otvorenih zahtjeva za eutanazijom (51). Liječnici i drugi pomagači dužni su u takvim situacijama pridržavati se *Kodeksa liječničke etike* i odgovarajućih zakonskih propisa te sukladno njima usmjeriti svoje napore u pružanju pomoći takvom bolesniku.

## Bolni sindromi

Bol i depresija su dva najsnažnija izraza ljudske patnje. Bol je neugodno emocionalno iskustvo praćeno neraspoloženjem. Svaka depresija sadržava doživljaj boli, a može biti doista bolno iskustvo sama po sebi. To implicira da je bol više od običnoga senzornog fenomena. Ono što nas boli nije osjet nego njegova psihološka prorada, naš doživljaj signala boli. Doživljaj boli je emocionalno stanje koje mogu snažno oslabiti ili pojačati psihološki faktori ili ga čak isprovocirati neovisno o podražaju pa tako bol postaje samostalna emocionalna kategorija i pridružuje se različitim afektivnim sindromima. Problem nastaje kada treba razlučiti objektivni senzorni bolni podražaj od emocionalnoga bolnog doživljaja kako bi se primijenilo adekvatno liječenje. Ovo pitanje osobito je važno kod kronične boli, dakle boli koja kontinuirano traje duže od 6 mj. Kliničari i istraživači su suglasni da psihosocijalni ili psihijatrijski faktori imaju ključnu ulogu u razvoju, održavanju i pojačavanju doživljaja boli (52). Depresija se smatra važnom psihološkom varijablom, odnosno važnim amplifikatorom doživljaja boli. Činjenica da se mnogi simptomi kronične boli i depresije preklapaju (umor, poremećaj spavanja, gubitak tjelesne težine, psihomotorna usporenost i socijalno povlačenje) može kliničare učiniti pristranim u procjeni konkretne boli kao pretežno senzorne ili kao pretežno emocionalne. Primjer loše prakse je kada u okolnostima preopterećenja somatičari sindrom kronične boli pripisuju emocionalnim faktorima, a psihijatri ga proglašavaju senzoričkim fenomenom. Zato se danas otvaraju ambulante i odjeli za bol s cjelovitim, multidisciplinarnim pristupom liječenju boli kao kompleksnog fenomena, u kojima se s osobitom pažnjom prati dvosmjerni odnos boli i depresije te važnost posredujućih faktora između njih. Na kraju spektra tog odnosa

stoji depresija kao izvor, odnosno, uzrok boli. Ona je osobito česta u starosti i manifestira se kao hipohondrijska preokupiranost bolnim tjelesnim smetnjama bez objektivnog tjelesnog nalaza ili je on minoran u odnosu na doživljaj boli. Primjer bolnog sindroma bez depresije, a koji je ipak depresivni sindrom, jest "maskirana depresija". S druge pak strane, depresija često prati različite senzorne bolne sindrome: križobolju, fibromialgiju, glavobolju, orofacijalnu neuralgiju, kroničnu bol temporomandibularnog područja i dr. Zato se danas u terapiju kronične boli često uključuju antidepresivi. Pritom je opaženo da antidepresivi reduciraju bol čak i u bolnih sindroma bez znakova depresije. Kako su psihološki faktori bitni za doživljaj boli, to se preporučuje kombinacija psihoterapije i farmakoterapije (53). Premda su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina općenito podnošljiviji i sigurniji od tricikličkih antidepresiva, oni nisu tako efikasni u uklanjanju kronične boli kod bolesnika s depresijom kao triciklici (Anafranil®, PLIVA). Zato njihova primjena ima smisla samo ondje gdje je bol simptom depresije. Kod kroničnih bolnih sindroma praćenih depresijom puno su efikasniji triciklički antidepresivi, tj. oni s dualnim učinkom na neurotransmisiju (serotonin + noradrenalin). Ovaj povoljni učinak triciklika ima svoje objašnjenje u patofiziologiji boli. Naime, serotonin i noradrenalin su bitni i u patogenezi depresije i u posredovanju percepcije boli (54). Korist tricikličkih antidepresiva kod kroničnih bolnih sindroma ograničava njihova slabija podnošljivost i rizičnost primjene kod te kategorije bolesnika (starija dob, komorbidna kardiovaskularna bolest ili dijabetes, neuropatija itd.). U slučaju nepodnošljivosti triciklika, rješenje je u dualnim antidepresivima nove generacije. Zanimljivo je da venlafaksin (Velafax®, PLIVA) u nižim dozama (do 75 mg/dan), kada se ponaša kao SSRI, nema dobar učinak na uklanjanje boli, ali pri višim dozama (150-225 mg/dan), kada postaje dualni antidepresiv, značajno poboljšava kronični bolni sindrom. Duloksetin, pri svim dozama dobro izbalansirani dualni antidepresiv nove generacije, učinkovit je u ublažavanju kroničnoga bolnog sindroma u antidepresivnome terapijskom rasponu (55).

## Iatrogene depresije

Iatrogene depresije su depresivna stanja izazvana primjenom različitih lijekova u liječenju tjelesnih ili psihičkih poremećaja. Nisu nalik tipičnim depresijama. Njihova klinička slika obično predstavlja mješavinu letargije, apatije, umora, tromosti, usporenosti. Ponekad ih zato zovu pseudodepresijama ili se, prema DSM-IV, kategoriziraju kao psihički poremećaji inducivani davanjem ili povlačenjem lijekova koji se rabe u liječenju tjelesnih ili psihičkih poremećaja. Lijekovi koji ih izazivaju pripadaju različitim terapijskim skupinama: antihipertenzivi (rezerpin, beta-blokatori, alfa-metildopa), antiaritmiци (digoksin), hormonska sredstva (kortikosteroidi, oralni kontraceptivi), kemoterapeutici (metotreksat, dakarbazin, vinblastin, prokarbazin, interferon), antiepileptici (fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton),

lijekovi za snižavanje kolesterola u krvi (pravastatin, lovastatin, kolestiramin), antibiotici (cikloserin, dapson, amfotericin B), blokatori histaminskih H<sub>2</sub>-receptora (cimetidin, famotidin, ranitidin), antipsihotici (fenotijazini, butirofenoni, tioksanteni) (56). Pri susretu s bolesnikom koji ima psihičke smetnje nalik iatrogenoj depresiji treba uzeti temeljitu anamnezu te napraviti tjelesni i neurološki pregled. Ako se sumnja u taj poremećaj potvrdi, tada dolazi u obzir ili ukidanje osumnjičenog lijeka ili ako je on bitan za liječenje primarne bolesti (primjerice antipsihotik), u terapiju se može dodati antidepresiv. Iatrogene depresije se zbog višestrukih bolesnih stanja najčešće događaju starima pa kod pojave depresivnog sindroma u starijoj dobi treba uvijek pomisliti na tu mogućnost.

## Starost i depresija

Stari ljudi boluju istodobno od više različitih tjelesnih poremećaja. Povezanost tjelesnih poremećaja i depresije u starih osoba dobro je poznata. Postoji nekoliko objašnjenja za tu povezanost: moguća je slučajna koegzistencija; primarna depresija može dovesti do tjelesnog poremećaja; primarna tjelesna bolest može biti uzrok depresije ili što je najvjerojatnije, u pitanju je dvosmjerna interakcija (57). Depresija je puno češća u tjelesno oboljelih starih osoba nego u njihovih tjelesno zdravih vršnjaka. Ona je važan mentalnozdravstveni problem razvijenog društva, jer se još uvijek slabo otkriva pa time i nedovoljno liječi (58). Posebnu teškoću u dijagnosticiranju depresije kod starih predstavlja hipohondrijaza. Naime, žalbe bolesnika na tjelesne simptome mogu biti doista posljedica tjelesnog poremećaja, ali nerijetko su ipak samo dio kliničke slike depresije. Zato je potreban poseban oprez kod starih kako se ne bi pravi tjelesni simptom proglasio hipohondrijskim i obrnuto. Premda stari ljudi često negiraju depresiju, treba na nju posumnjati kada su anksiozni i kada se žale na: bol, konstipaciju, iscrpljenost, smetnje koncentracije i teškoće s pamćenjem. Čini se da su najveći faktori rizika za nastup depresije u starosti pozitivna psihijatrijska anamneza i ozbiljnost tjelesne bolesti (59). Kao i kod mladih, depresija je važan faktor rizika za smrt u kardijalnom arestu (60). Među tjelesnim poremećajima, u novije se vrijeme osobito rizičnim za nastup depresije smatra stanje poslije moždanog udara (61). Liječenje depresije u starih treba pristupiti s dužnim oprezom imajući na umu tjelesne bolesti, prilagodbenu iscrpljenost starih, njihov usporen metabolizam za mnoge lijekove i činjenicu da oni uzimaju u isto vrijeme više

različitih lijekova. Zato je najbolje odabrati antidepresiv s minimalnim nuspojavama i početi ga davati najviše u polovičnoj dozi u odnosu na startnu dozu kod odraslih te u većim razmacima, a zatim dnevnu dozu polako podizati do terapijske. Premda ima dosta studija koje su potvrdile vrlo povoljan terapijski odgovor starih tjelesno zdravih depresivnih pacijenata na tricikličke antidepresive, treba ih davati s oprezom zbog niza nuspojava koje mogu imati nepovoljan učinak kod te populacije. Osobito treba pratiti antikolinergičke učinke (suhoca usta, smetnje vida, urinarna retencija, konstipacija i ortostatska hipotenzija). Među triciklicima, nortriptilin se pokazao najučinkovitijim i najpodnošljivijim. Druge su pak studije našle podjednaku efikasnost i triciklika i selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, ali je učinkovitost potonjih bila bolja zbog niže stope prekida liječenja uslijed nuspojava. Danas se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina smatraju lijekovima prvog izbora i najčešće su rabljena skupina antidepresiva kod starih. Međutim, ni te lijekove ne podnose svi stari podjednako dobro. Neki imaju gastrointestinalne nuspojave (bol u želucu, mučnine, proljev), glavobolje i seksualne smetnje. Uz dobro odabrani antidepresiv može se očekivati povoljan terapijski odgovor u 60-70% slučajeva (62). Preostalih 30-40% depresivnih starih osoba treba pokušati liječiti kombinacijom SIPPS-a i triciklika, bupropionom, IMAO ili venlafaksinom uz dodavanje litija, metilfenidata ili tireoidnih hormona. Simptomi anksioznosti mogu se ublažiti dodavanjem benzodiazepina ili buspirona (62). Najčešće pogreške u terapiji depresija u starih su: previsoka početna doza, loša procjena učinkovitosti antidepresiva s posljedicom preranog odustajanja, propust praćenja koncentracije lijeka u krvi, neadekvatno doziranje i prekratko vrijeme terapije održavanja. Preporučuje se liječiti prvu epizodu minimalno 6-9 mjeseci, drugu najmanje 12 mjeseci, treću i sve sljedeće epizode - trajno (63).

## Zaključak

Terapija depresija kod bolesnika s komorbiditetom zahtijeva umijeće liječenja izvan okvira predviđenih algoritma za liječenje depresivnih poremećaja. To je umijeće terapijske prilagodbe sveukupnomu zdravstvenom stanju bolesnika. Zato psihijatar kliničar, koji liječi depresije s komorbiditetom mora osim psihijatrijskog i psihofarmakološkog znanja posjedovati i znanja iz područja somatske medicine te biti u tijeku s dostignućima farmakoterapije i u tom području.

## Literatura

1. WITTCHEN HU, PITTRROW D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 study. *Hum Psychopharmacol* 2002;17(Suppl 1):S1-11.
2. AGOSTI V, STEWART JW. Atypical and non-atypical subtypes of depression: comparison of social functioning, symptoms, course of illness, co-morbidity and demographic features. *J Affect Disord* 2001;65:75-9.
3. MYRICK H, BRADY K. Current review of the comorbidity of affective, anxiety, and substance use disorders (editorial review). *Curr Opin Psychiatry* 2003;16:261-70.
4. KESSLER RC, McGONALE KA, ZHAO S i sur. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
5. CLARK LA, STEER RA, BECK AT. Common and specific dimensions of self-reported anxiety and depression: implications for the cognitive and tripartite models. *J Abnorm Psychol* 1994;103:645-54.
6. MURIS P, MERCKELBACH H, SCHIMDT H, GADET BB, BOGIE N. Anxiety and depression as correlates of self-reported behavioural inhibition in normal adolescents. *Behav Res Ther* 2001;39:1051-61.
7. RESSLER KJ, NEMEROFF CB. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2000;12(Suppl 1):2-19.
8. NUNES EV. Substance abuse and depression. Program and abstracts of the American Psychiatric Association 154th Annual Meeting. San Francisco, California; 2003, No S103A.
9. ROBINS LN, REGIER DA, ur. Psychiatric disorders in America: The epidemiologic catchment area study. New York: Free Press; 1991.
10. JAKOVLJEVIC M, ur. Depresivni poremećaji: od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente; 2004, str. 89.
11. POLLACK MH, SMOLLER JW. Pharmacologic approaches to treatment-resistant panic disorder. U: Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, ur. *Challenges in Clinical Practice: Pharmacologic and Psychosocial Strategies*. New York: Guilford Press; 1996, str. 89-112.
12. MANCINI C, Van AMERINGEN M, FARVOLDEN P. Does SSRI augmentation with antidepressants that influence noradrenergic function resolve depression in obsessive-compulsive disorder? *J Affect Dis* 2002;68:59-65.
13. RADOMSKY AS, OTTO MW. Cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24:805-15.
14. BALLENGER JC, DAVIDSON JR, LECRUBIER Y i sur. Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 5):60-6.
15. McGRATH PJ, NUNES EV, STEWART JW i sur. Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: A placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:232-40.
16. CORNELIUS JR, SALLOUM IM, EHLER JG i sur. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:700-5.
17. PETRAKIS I, CARROLL KM, NICH C, GORDON L, KOSTEN T, ROUNSAVILLE B. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1998;50:221-6.
18. WEISS RD, GRIFFIN ML, GREENFIELD SF i sur. Group therapy for patients with bipolar disorder and substance dependence: results of pilot study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:361-7.
19. BERLIN I. Antidepressants in smoking cessation: is effectiveness independent of the antidepressant effect? In *J Neuropsychopharmacol* 2000;3(Suppl 1):S59.
20. CREED F. Assessing depression in the context of physical illness. U: *Depression and physical illness*. Robertson MM, Katona CLE, ur. Chichester: Wiley; 1997, str. 3-19.
21. LITTMAN AB. Review of psychosomatic aspects of cardiovascular diseases. *Psychoter Psychosom* 1993; 60:148-67.
22. SHIMA S, KITAGAWA Y, KITAMURA T, FUJINAWA A, WATANABE Y. Poststroke depression. *Gen Hosp Psychiatry* 1994;16:286-9.
23. HEXEL M, SONNECK G. Somatoform symptoms, anxiety, and depression in the context of traumatic life experiences by comparing participants with and without psychiatric diagnoses. *Psychopathology* 2002;35: 303-12.
24. FRASURE-SMITH N, LESPERANCE F, TALAJIC M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25.
25. VALENTINE D, BYERS JF, PETERSON JZ. Depression as a risk factor for coronary heart disease: implications for advanced practice nurses. *Topics in Advanced Practice Nursing Journal* 2001;1(3).
26. KHAWAJA IS, FEINSTEIN RE. Cardiovascular Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Other Novel Antidepressants. *Heart Dis* 2003;5:153-60.
27. STRIK JJ, HONIG A, LOUSBERG R i sur. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2000;62:783-9.
28. DALTON SO, JOHANSEN C, MELLEMKJAER L, NORGARD B, SORENSEN HT, OLSEN JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163:59-64.
29. ALVAREZ W Jr, PICKWORTH KK. Safety of antidepressant drugs in the patients with cardiac disease: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23: 754-71.
30. RADANOVIC-GRGURIC LJ, FILAKOVIC P, BARKIC J i sur. Depression in the patient with thyroid dysfunction. *Eur J Psychiat* 2003;17:133-44.
31. FILAKOVIC P, JAKOVLJEVIC M, KARNER I i sur. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis and depressive states. *Psychiatria Danubina* 1995;95-104.
32. FILAKOVIC P, JAKOVLJEVIC M. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and treatment of depression. *Psychiatria Danubina* 1997;9:89-96.
33. FILAKOVIC P, KARNER I, PAVLOVIC E. Diagnostic value of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis function para-



- meters in the classification of depression. *Psychiatra Danubina* 1997;9:97-105.
34. BOSWELL EB, ANFINSON TJ, NEMEROFF CB. Depression associated with endocrine disorders. U: Robertson MM, Katona CLE, ur. *Depression and physical illness*. Chichester: Wiley; 1997, str. 255-92.
  35. SONINO N, FAVA GA, BELLUARDO P, GIRELLI ME, BOSCARO M. Course of depression in Cushing's syndrome: response to treatment and comparison with Graves' disease. *Horm Res* 1993;39:202-6.
  36. LOOSEN PT, CHAMBLISS R, DeBOLD CR, SHELTON R, ORTH DN. Psychiatric phenomenology in Cushing's disease. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:192-8.
  37. NATHAN TI, MUSSELMAN DL, SCHATZBERG AF, NEMEROFF CB. *Biology of mood disorders*. U: Schatzberg AF, Nemerof CB, ur. *Textbook of Psychopharmacology*. Washington DC: APP; 1995.
  38. SEIDMAN SN, ROOSE SP. The relationship between depression and erectile dysfunction. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:201-5.
  39. GAVARD JA, LUSTMAN PJ, CLOUSE RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993;16:1167-78.
  40. ANDERSON RJ, FREEDLAND E, CLOUSE RE, LUSTMAN PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-78.
  41. LUSTMAN PJ, GRIFFITH LS, CLOUSE RE. Depression in adults with diabetes. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1997;2:15-23.
  42. GERINGER ED. Affective disorders and diabetes mellitus. U: Neuropsychopharmacological and behavioral aspects of diabetes. Holmes CS, ur. New York: Springer-Verlag; 1990, str. 239-72.
  43. TALBOT F, NOUWEN A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care* 2000;23:1556-62.
  44. LUSTMAN PJ, ANDERSON RJ, FREEDLAND KE, de GROOT M, CARNEY RM, CLOUSE RE. Depression and poor glycemic control: a meta analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934-42.
  45. KIDNER LS, KAMARCK TW, BAUM A, ORCHARD TJ. Depressive symptomatology and coronary heart disease in Type I diabetes mellitus: a study of possible mechanisms. *Health Psychol* 2002;21:542-52.
  46. GOODNICK PJ, HENRY JH, BUKI VM. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1995;56:128-36.
  47. PARLE M, JONES B, MAGUIRE P. Maladaptive coping and affective disorders among cancer patients. *Psychol Med* 1996;26:735-44.
  48. MAGUIRE P. Depression and cancer. U: Robertson MM, Katona CLE, ur. *Depression and physical illness*. Chichester: Wiley; 1997, str. 429-41.
  49. UCHITOMI Y. Depression in cancer patients. *Nippon Rinsho* 2001;59:1583-7.
  50. LLOYD-WILLIAMS M. Difficulties in diagnosing and treating depression in the terminally ill cancer patient. *Postgrad Med J* 2000;76:555-8.
  51. KELLY B, BURNETT P, PELUSI D, BADGER S, VARGHESE F, ROBERTSON M. Factors associated with the wish to hasten death: a study of patients with terminal illness. *Psychol Med* 2003;33:75-81.
  52. NOVY DM, NELSON DV, FRANCIS DJ, TURK DC. Perspectives of chronic pain: an evaluative comparison of restrictive and comprehensive models. *Psychol Bull* 1995;118:238-47.
  53. Van HOUDENHOVE B, ONGHENA P. Pain and depression. U: Robertson MM, Katona CLE, ur. *Depression and physical illness*. Chichester: Wiley; 1997, str. 465-97.
  54. RUOFF GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract* 1996;43(Suppl 6):S25-33.
  55. SHARMA A, GOLDBERG MJ, CERIMELE BJ. Pharmacokinetics and safety of doloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2000;40:161-7.
  56. KESHAVAN MS. Iatrogenic depression. U: Robertson MM, Katona CLE, ur. *Depression and physical illness*. Chichester: Wiley; 1997, str. 537-50.
  57. WALKER Z, KATONA C. Depression in elderly people with physical illness. U: Robertson MM, Katona CLE, ur. *Depression and physical illness*. Chichester: Wiley; 1997, str. 169-81.
  58. BURKHART KS. Diagnosis of depression in elderly patients. *Lippincotts Prim Care Pract* 2000;4:149-62.
  59. RAPP SR, PARISI SA, WALLACE CE. Comorbid psychiatric disorders in elderly medical patients: a 1-year prospective study. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:124-31.
  60. AHERN DK, GORKIN L, ANDERSON JL i sur. Biobehavioral variables and mortality or cardiac arrest in the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS). *Am Cardiol* 1990;66:59-62.
  61. ROBINSON RG. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003;54:376-87.
  62. SCHNEIDER LS. Pharmacologic consideration in the treatment of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996;4:S1, S51-S65.
  63. REYNOLDS CF 3rd, FRANK E, PEREL JM, MAZUMDAR S, KUPFER DJ. Maintenance therapies for late-life recurrent major depression: research and review circa 1995. *Int Psychogeriatr* 1995;7(Suppl):27-39.