

ANTIDEPRESIVI U KLINIČKOJ PRAKSI

MEDICINSKA NAKLADA - ZAGREB
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU, MEDICINSKI FAKULTET
BIBLIOTEKA STALNOG MEDICINSKOG USAVRŠAVANJA

Poslijediplomski tečaj I. kategorije
ANTIDEPRESIVI U KLINIČKOJ PRAKSI

Priručnici stalnog medicinskog usavršavanja jesu zbirke nastavnih tekstova za polaznike tečajeva u sklopu toga oblika nastave. U postupak objavljivanja priručnika nije uključena jezična provjera, nego je izdavač na autorske tekstove utjecao samo najosnovnijim uređivačkim, grafičkim i tehničkim zahvatima.

Sva prava pridržana. Ova je knjiga zaštićena autorskim pravima i ne smije se ni djelomično reproducirati, pohraniti u sustavu za reproduciranje, fotokopirati niti prenositi u bilo kojem obliku i na bilo koji način bez dopuštenja autora i izdavača.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU – MEDICINSKI FAKULTET
KLINIKA ZA PSIHIJATRIJU MEDICINSKOG FAKULTETA I KBC ZAGREB
HRVATSKO DRUŠTVO ZA BIOLOGIJSKU PSIHIJATRIJU
I PSIHOFAKOTERAPIJU
INSTITUT ZA PSIHOSOMATSKU MEDICINU

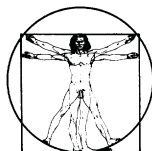
Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja
I. kategorije

ANTIDEPRESIVI U KLINIČKOJ PRAKSI

Urednice:

Prof. dr. sc. Alma Mihaljević-Peješ

Dr. sc. Marina Šagud



MEDICINSKA NAKLADA
Zagreb, 2009.

Sadržaj

Klinička obilježja i dijagnoza afektivnih poremećaja (Alma Mihaljević-Peješ i Marina Šagud)	1
Neurobiologija depresije (Dorotea Mück-Šeler, Marina Šagud, Nela Pivac, Alma Mihaljević-Peješ, Maja Mustapić, Miro Jakovljević)	9
Mehanizam djelovanja antidepresiva (Marina Šagud, Alma-Mihaljević-Peješ, Dorotea Mück-Šeler, Nela Pivac)	19
Kako odabrati najuspješniju antidepresivnu terapiju? (Miro Jakovljević) .	31
Anksiozni poremećaji, antidepresivi i kognitivno-bihevioralna terapija (Dražen Begić)	33
Antidepresivi u liječenju kronične boli, onkologiji i palijativnoj medicini (Marijana Braš)	41
Odnos liječnik-bolesnik i liječenje lijekovima (Rudolf Gregurek) . . .	55
Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju (Saša Jevtović, Marina Šagud i Alma Mihaljević-Peješ)	59
Spolne razlike i liječenje depresije (Alma Mihaljević-Peješ i Marina Šagud).	63
Uporaba antidepresiva u drugim psihijatrijskim dijagnozama (Bjanka Vuksan-Ćusa).	69
Farmakogenetika u službi antidepresivne terapije (Nada Božina) . . .	75
Primjena antidepresiva u trudnoći i starijoj dobi (Maja Bajs)	87
Primjena antidepresiva u dječjoj i adolescentnoj dobi (Zorana Kušević) .	95

Predgovor

Depresija je veliki javnozdravstveni problem, jer će gotovo 15% populacije iskusiti tijekom života epizodu velikog depresivnog poremećaja. Zbog velike učestalosti, znatne smrtnosti i velike stope radne nesposobnosti, programi borbe protiv depresije su vrlo važni i za liječnike obiteljske medicine te za psihijatre i liječnike drugih specijalnosti. Bolest je često neprepoznata i neliječena, što u velikoj mjeri prerano invalidizira bolesnika. Depresija uzrokuje duboke patnje i većina se stručnjaka slaže da je to za čovjeka najbolnije životno iskustvo. Depresija nije obična tuga. Kad se tuga pojavi bez ikakva pravog razloga ili je razlog nerazmjerni jačini tuge, ako ne prestaje i ponavlja se, te čovjek zbog toga nije u stanju normalno raditi, živjeti i veseliti se životu, onda je riječ o depresiji. Depresija je stoga prava bolest, ozbiljan duševni poremećaj koji se mora liječiti. Zbog neupućenosti depresiju ne prepoznaju ni oni koji je imaju. Podaci pokazuju da čak 15% depresivnih bolesnika počini samoubojstvo. Stoga depresija zahtijeva ozbiljan pristup, rano prepoznavanje i što raniji početak liječenja kako bi se spriječile ozbiljne posljedice.

Postoje brojne učinkovite metode liječenja depresije: od «evidence-based» psihoterapije, preko antidepressiva i neinvazivnih somatskih liječenja. Antidepressivno liječenje spada u najučinkovitije i najbrže liječenje ako se primijeni na vrijeme i prema pravilima struke.

Edukacija će liječnike obiteljske medicine, specijalizante psihijatrije, psihijatre i liječnike drugih specijalnosti osposobiti da pravovremenim dijagnosticiranjem i liječenjem pomognu većem broju bolesnika i vrate ih u njihov normalni život i radno funkcioniranje.

Urednice

Popis autora

- Dr. Maja Bajs, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb
Prof. dr. sc. Dražen Begić, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb
Doc. dr. sc. Nada Božina, Zavod za kliničku laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb
Dr. sc. Marijana Braš, Klinika za psihološku medicinu Medicinskog fakulteta
i KBC Zagreb
Prof. dr. sc. Rudolf Gregurek, Klinika za psihološku medicinu Medicinskog fakulteta
i KBC Zagreb
Prof. dr. sc. Miro Jakovljević, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta
i KBC Zagreb
Mr. sc. dr. Špiro Janović, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb
Mr. sc. dr. Saša Jevtović, Klinika za psihološku medicinu Medicinskog fakulteta
i KBC Zagreb
Dr. sc. Zorana Kušević, Klinika za psihološku medicinu Medicinskog fakulteta
i KBC Zagreb
Prof. dr. sc. Alma Mihaljević-Peješ, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta
i KBC Zagreb
Dr. sc. Dorica Muck-Šeler, znanstveni savjetnik, Institut „Ruđer Bošković“
Dr. sc. Marina Šagud, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb
Dr. Bjanka Vuksan Čusa, Klinika za psihijatriju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb

Klinička obilježja i dijagnoza afektivnih poremećaja

Alma Mihaljević-Peš i Marina Šagud

UVOD

Riječ "depresija" podrijetlom je iz latinskoga jezika - latinski depressio dolazi od deprimere, što znači potisnuti, pritisnuti, udubiti ili potlačiti.

Depresija za žene predstavlja drugi po redu zdravstveni problem, a u ukupnoj populaciji depresija je na četvrtom mjestu. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije depresija će do 2020. godine postati drugi svjetski zdravstveni problem, a kod žena, zdravstveni problem broj jedan (Lam and Mok, 2008.). Posljedica je to kontinuiranog porasta broja depresivnih osoba što se prati od 1925.g. Jedan od 7 ljudi ima šansu jednom u životu oboljeti od depresije, može se javiti od dječje do starije dobi, a naročito je česta u srednjim godinama. Međutim u oba spola uočljiv je trend pojavljivanja u sve mlađoj populaciji, što odgovara porastu psihijatrijskih hospitalizacija među adolescentima.

Depresija uzrokuje duboke patnje i većina se stručnjaka slaže da je to za čovjeka najbolnije životno iskustvo. Depresija nije obična tuga. Kad se tuga pojavi bez ikakvog pravog razloga ili je razlog nesrazmjeran jačini tuge, ako ne prestaje i ponavlja se, te čovjek zbog toga nije u stanju normalno raditi, živjeti i veseliti se životu, onda se radi o depresiji. Depresija je stoga prava bolest, ozbiljan duševni poremećaj koji se mora liječiti. Zbog neupućenosti depresiju ne prepoznaju ni oni koji je imaju. Podaci pokazuju da čak 15% depresivnih bolesnika počini samoubojstvo. Stoga depresija zahtjeva ozbiljan pristup, rano prepoznavanje i što raniji početak liječenja, kako bi se spriječile ozbiljne posljedice.

Tijek i prognoza bolesti

Više od polovice pojedinaca s prvom epizodom depresije iskuse prodromalni period bolesti koji se može uočiti mjesecima prije postavljanja dijagnoze. Prodromalni simptomi uključuju osjećaj straha i blage depresivne simptome. Ako je depresivna epizoda neliječena trajat će od 4 do 30 tjedana za blage depresivne epizode do 6-8 mjeseci kod teških depresivnih epizoda. Oko 25% bolesnika s teškom epizodom bolesti trajanje simptoma se može produžiti do godine dana. Liječena depresivna epizoda u prosjeku traje oko 3 mjeseca. Ako se antidepresivi prekinu prije 3 puna mjeseca uporabe, gotovo je izvjesno da će se simptomi bolesti vratiti.

Veliki depresivni poremećaj je kronična relapsirajuća bolest. U 25% bolesnika dogodit će se relaps u prvih šest mjeseci, u 58% bolesnika relapsirat će u prvih 5 godina i u 85% bolesnika dogodit će se relaps unutar 15 godina od prvog oporavka. Broj bolesnika koji će iskustiti novi relaps bolesti uvećava se ovisno o broju prethodnih epizoda bolesti.

Dvije trećine bolesnika s velikim depresivnim poremećajem će se potpuno oporaviti, dok će kod jedne trećine bolesnika zaočati rezidualni simptomi ili će postati kronično bolesni. Bolesnici s rezidualnim simptomima imaju veći rizik za relaps bolesti, počinjenje suicida, loše psihosocijalno funkcioniranje i veći pobol od drugih tjelesnih bolesti (Lam and Mok, 2008.).

Posljedice bolesti

Depresija uzrokuje porast socijalne disfunkcionalnosti 23-puta veću nego u

općoj populaciji. Depresivni bolesnici imaju dva puta veći mortalitet od opće populacije (Cuipers and Smit, 2002.) Dijelom se to odnosi na suicidalnost bolesnika, a dijelom na rizik od razvoja drugih tjelesnih bolesti, posebno kardiovaskularnih bolesti. Različiti su čimbenici kardiovaskularnog rizika npr: povećana hiperkoagulabilnost, reducirani srčani ritam, hiperreaktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine, povećana agregacija trombocita i sl. Stoga su depresivni bolesnici s kardiovaskularnom bolesti pod povećanim rizikom za infarkt miokarda i smrt 10-ak godina nakon prve hospitalizacije.

Socioekonomske posljedice su velike. Od 2000.g. depresija je vodeći uzrok radne nesposobnosti u razvijenim zemljama. Troškovi liječenja depresije antidepresivima, dani bolovanja i prerane smrti zbog depresije jesu veliki, ali neliječenje depresije donosi još veće troškove. Stoga je neophodno početi što ranije liječiti depresiju kako bi se poboljšala radna i socijalna funkcionalnost i izbjegao razvoj drugih tjelesnih bolesti povezanih s depresijom. Stoga će učinkovita primjena farmakoterapije i psihoterapije bitno umanjiti opće toškove u zdravstvenom sustavu.

Klinička obilježja bolesti

Depresija je udružena s mnogo različitih tipova simptoma koji mogu uzrokovati različite prezentacije bolesti u svakog pojedinca. (Kaplan et al, 1994.) Obilježja depresije možemo podijeliti:

- a) tjelesna (spavanje, energija, apetiti i libido)
- b) osjećajna (sniženo raspoloženje, anksioznost, plačljivost)
- c) kognitivna (osjećaj krivnje, pesimizam, suicidalne misli)

U Tablici 1. pobrojani su najčešći osnovni psihopatološki simptomi i njihova prezentacija u depresiji.

Tablica 1. Osnovni simptomi depresije prema psihopatoškim obilježjima

Klinička slika depresije
Klinička slika depresije
Svijest – očuvana
Izgled – zamućen
Afekt – depresivan
Psihomotorika – zakočena ili agitirana
Mišljenje – po formi usporeno, u sadržaju ideje krivice i propasti
Pažnja – hipovigilna, hipertencitetna
Osjetila – rijetko poremećena, ako da onda taktilne halucinacije
Pamćenje – negativno
Nagoni – sniženi
Kritičnost – pretjerana
Vegetativne funkcije: srčani ritam poremećen, opstipacija i bolovi

Prije nego objasnimo pojedinačno pojedine simptome depresije moramo istaknuti da u psihijatriji razlikujemo još neke pojmove. **Raspoložnje** je unutarnje duboko i trajno emocionalno stanje koje određuje percepciju, doživljaj svijeta i sebe samoga. Raspoloženje utječe na ukupni duševni, voljni i nagonski život, opažanje, mišljenje, svijest, pažnju, pamćenje i psihomotoriku. Za razliku od raspoloženja, afekt je kratkotrajno, aktualno emocionalno stanje koje se ogleda u izrazu i mimici lica, tonu i modulaciji glasa, pokretima i ponašanju. Raspoloženje oscilira u svakodnevnom, normalnom životu, pa tako može biti nešto tužnije ili veselije, ali se uglavnom odražava unutar nekih društveno prihvatljivih granica i osoba ga može kontrolirati. Međutim, promjene raspoloženja koje klasificiramo kao psihijatrijski poremećaj razlikuju se od prethodnog po jačini otklona od normalnog, po duljini trajanja i nemogućnosti da osoba takvo raspoloženje kontrolira. **Raspoloženje** može biti **bolesno sniženo**, pa tada govorimo o depresiji, ili **bolesno povišeno**, pa tada govorimo o maniji ili hipomaniji. Te se promjene mogu javiti bez ikakvog vidljivog razloga ili su u neskladu s uzrokom.

Sukladno navedenom depresija je udružena s mnogo različitih vrsta simptoma, koji uzrokuju vrlo različite kliničke prezentacije bolesti. Ovdje ćemo navesti neke od najčešće prisutnih simptoma ove bolesti.

Sniženo raspoloženje: sniženo, depresivno raspoloženje razlikuje se od povremenih perioda tuge, koje može proživjeti svaka osoba. Sniženo, depresivno raspoloženje prati gubitak osjećaja zadovoljstva, osoba je plačljiva i ponekad izgubi potpuno sposobnost emocionalnog odgovora.

Interes/ zadovoljstvo: gubi se interes i osjećaj zadovoljstva za socijalne interakcije. Anhedonija – osjećaj gubitka zadovoljstva prati sve vidove socijalnog života npr. gubitak seksualnog interesa i želje, što može rezultirati i maritalnim problemima.

Spavanje: većina depresivnih bolesnika ima poremećaj spavanja. Otežano usnivanje, nemirno prosnivanje i učestalo buđenje tijekom prosnivanja, te rano jutarnje buđenje su najčešći oblici žalbi bolesnika. U nekih pak bolesnika s atipičnim simptomima može se pojaviti i hipersomnia, odnosno pretjerano spavanje.

Energija: gubitak energije, osjećaj trajnog umora i nemogućnost započinjanja bilo koje zadaće često je u depresiji. Umor može biti tjelesni i psihički i često je povezan s slabim snom i gubitkom teka. Umor vodi u dnevno zapuštanje osobne higijene i drugih osnovnih životnih aktivnosti.

Osjećaj krivnje: osjećaj beskorisnosti, osjećaj krivnje i odgovornosti za određene događaje, mogu voditi u sumanutu doživljaj svijeta i stvari oko sebe, što će često izazvati suicidalnost bolesnika.

Koncentracija: Poremećaj koncentracije i nemogućnost donošenja odluka česti su simptomi depresije. žalbe na pamćenje, problemi s pažnjom bitno utječu na radnu sposobnost bolesnika i onemogućuju ga u svakodnevnom izvršavanju njegovih obveza.

Apetit/ tjelesna težina: gubitak apetita i osjećaja okusa, te uživanja u hrani vodi najčešće u gubitak tjelesne težine. Bolesnike treba tjerati da uzmu obroke. Kod nekih atipičnih kliničkih slika, koje se često mogu pojaviti kod žena, može doći do pojačanog apetita i jakog porasta tjelesne težine. Povećanje tjelesne težine može uzrokovati metabolički sindrom.

Psihomotorika: promjene motorike mogu također pratiti depresivno stanje. Od uznemirenosti i jake agitacije pa do retardacije i potpunog odsustva motorike u vidu „stupora“, te prezentacije bolesti kao katonog stanja.

Sucidalnost: Sucidalnost se počinje najprije očitovati kao povremene ideje u vidu: „bolje da me nema“, pa sve do ozbiljnih suicidalnih misli koje planiraju i uzrokuju izvršenje samoubojstva. 10-15% hospitaliziranih depresivnih bolesnika umiru zbog počinjenja samoubojstva (Lam and Mok, 2008.). Najveća opasnost od suicida je tijekom početnog perioda poboljšanja, kada se stekne dovoljno energije za dovršenje suicidalne nakane, a depresivno mišljenje (s osjećajem bespomoćnosti) se još nije oporavilo.

Drugi simptomi: anksioznost, razdražljivost, bijes i tjelesne manifestacije poremećaja srčanog ritma, bolova u tijelu, opstipacije i sl. česta su pratnja depresije. Anksioznost i depresija su komorbidna stanja, te se u 25% bolesnika s depresijom može utvrditi i prisutnost paničnog poremećaja (Jakovljević, 1998.) Postoje i dnevne varijacije stanja u smislu lošijeg raspoloženja i općeg stanja ujutro, a blažeg poboljšanja popodne.

Dijagnoza depresije

Sukladno suvremenoj psihijatrijskoj dijagnostici, dijagnoza depresije postavlja se temeljem dogovorenih dijagnostičkih kriterija. U psihijatrijskoj praksi koriste se dvije klasifikacije bolesti: Međunarodna klasifikacija bolesti – MKB-10 i Klasifikacija

američkog udruženja psihijatarata DSM-IV (Dijagnostički i statistički priručnik, IV revizija). U našem sustavu zdravstva službeno je prihvaćena MKB-10 klasifikacija, pa ćemo njezine kriterije prikazati u Tablici 2.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za veliku depresivnu epizodu prema MKB-10

A. Najmanje 5 od slijedećeg tijekom 2 tjedna, obavezno 1 ili 2

1. Depresivno raspoloženje većinom dana
2. Smanjeni interes, gubitak zadovoljstva u gotovo svim aktivnostima
3. Gubitak težine >5% tt/mjesec dana
4. Insomnija ili hipersomnija
5. Psihomotorna agitacija ili retardacija
6. Umor ili gubitak energije
7. Osjećaj bezvrijednosti ili krivnje
8. Smanjena mogućnost mišljenja, koncentracije, neodlučnost
9. Ponavljane suicidalne ideje, pokušaj

B. Ne zadovoljavaju kriterije za miješanu epizodu

C. Simptomi uzrokuju klinički značajan distress ili poremećaj socijalnih, radnih i drugih značajnih područja funkcioniranja

D. Simptomi nisu izravna posljedica djelovanja supstance (droge ili lijeka), ili druge tjelesne bolesti (npr. hipotireoidizam)

E. Simptomi se ne mogu pripisati reakciji žalovanja

Depresija je bolest koja se javlja u epizodama. Kada se depresija javi prvi put, govorimo o depresivnoj epizodi, a simptomi potrebni za postavljanje dijagnoze trebaju trajati najmanje dva tjedna. Za dijagnosticiranje nove depresivne epizode mora postojati vremenski period od najmanje dva mjeseca bez depresivnih simptoma prije nego što se pojavi nova depresivna epizoda. Tada govorimo o ponavljajućem depresivnom poremećaju. Ako osoba ima pet i više od gore nabrojanih simptoma pod A govorimo o velikoj depresiji, ako ima četiri i manje simptoma onda govorimo o maloj depresiji. U klasifikaciji se također navode pojmovi blaga, umjerena i teška epizoda.

Pod blagom epizodom podrazumjevamo: dva tipična i dva glavna simptoma depresije, pod umjerenom epizodom podrazumjevamo: dva tipična i tri i više glavnih simptoma, a pod teškom epizodom podrazumjevamo: tri tipična simptoma i četiri i više glavnih simptoma depresije.

Depresija je bolest s tisuću lica (Jakovljević, 1998.). Zbog toga što se poremećaj može očitovati u različitim oblicima. U klasifikaciji bolesti naći ćemo ga u različitim dijagnostičkim kategorijama. Međutim u užem smislu pod depresivnom bolesti podrazumjevaju se dijagnostičke kategorije pod F 32. i F 33. U Tablici 3 prikazat ćemo sve dijagnostičke kategorije koje podrazumjevaju kliničku prezentaciju depresivnih simptoma.

Tablica 3. Dijagnostičke kategorije, koje podrazumjevaju depresivnu kliničku sliku

- F 06.3 organski poremećaj raspoloženja
- F 20.4 postshizofrena depresija
- F 25.1 Shizoafektivni poremećaj – depresivni tip
- F 31.3 Bipolarni afektivni poremećaj – blaga ili umjerena depresivna epizoda
- F 31.4 Bipolarni afektivni poremećaj – teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma
- F 31.5 Bipolarni afektivni poremećaj – teška depresivna epizoda s psihotičnim simptomima
- F32 Depresivna epizoda
- F 32.0 Blaga depresivna epizoda
- F 32.1 Umjerena depresivna epizoda
- F 32.2 Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma
- F 32.3 Teška depresivna epizoda s psihotičnim simptomima
- F 32.8 Druge depresivne epizode
- F 32.9 Depresivna epizoda – neoznačena
- F 33 Povratni depresivni poremećaj
- F 33.0 Blagi povratni depresivni poremećaj
- F 33.1 Umjeren povratni depresivni poremećaj
- F 33.2 Teški povratni depresivni poremećaj bez psihotičnih simptoma

F 33.3 Teški povratni depresivni poremećaj s psihotičnim simptomima
 F 33.8 Drugi povratni depresivni poremećaj
 F 33.9 Povratni depresivni poremećaj – neoznačen
 F 34.0 Ciklotimija- naizmjenična promjena raspoloženja
 F 34.1 Distimija – kronično depresivno raspoloženje
 F 34.8 Drugi stalni poremećaj raspoloženja
 F 34.9 Stalni poremećaj raspoloženja- neoznačen
 F 38.0 Drugi pojedinačni poremećaji raspoloženja
 F 38.1 Drugi povratni poremećaji raspoloženja
 F 38.8 Drugi označeni poremećaji raspoloženja
 F 39 Neoznačeni poremećaji raspoloženja
 F 41.2 mješoviti anksiozni i depresivni poremećaj
 F 48.0 neurastenija
 F 53.0 blagi duševni poremećaj i poremećaj ponašanja u vezi s babinjama koji nisu drugamo svrstani - depresija
 F 92.0 poremećaji ponašanja u vidu depresije

Vrste depresivnih poremećaja

Osim službene klasifikacije postoje još u kliničkoj praksi različite podjele depresije, koje su se spominjale kroz različite klasifikacije, kroz psihijatrijsku povijest.

Unipolarna depresija – depresija koja nastaje kod bolesnika koji nikad nisu pokazali simptome manije ili hipomanije. Dijagnoza se može postaviti, kada se bolest ponovi dva ili više puta.

Bipolarna depresija – depresivna faza bipolarnog afektivnog poremećaja. Bipolarni poremećaj češće počinje s depresivnom fazom bolesti, i teško je razlikovati bipolarnu od unipolarne depresije, jer su kliničke slike vrlo slične. Danas, postoje različiti prijedlozi kako rano diferencirati bipolarnu od unipolarne depresije, ali niti jedno testiranje ne može zasigurno razdvojiti ove dvije depresije osim kliničkim praćenjem.

Psihotična depresija – kada su prisutne sumanute ideje i halucinacije, govorimo o psihotičnoj depresiji. Zbog sumanutog doživljaja krivnje, česta je suicidalnost kod ovih bolesnika. Sumanute ideje osim krivnje su i ideje opće popasti, osiromašnja, hipohondrijske sumanute ideje i sl.

Reaktivna depresija - reaktivne depresije predstavljaju reakcije na životne probleme i stresne situacije kao što su smrt bliske osobe, razvod braka, gubitak posla i sl., samo što su depresivna stanja jače izražena i traju duže od obične tuge. One bi se trebale razlikovati od takozvane endogene depresije, koja nastaje bez nekog vidljivog povoda i odraz je biološkog i genetskog ustrojstva osobe. Međutim epidemiološka istraživanja i kod bolesnika se endogenom depresijom nalaze veći broj negativnih životnih događanja koji prethode pojavi depresije. U modernoj psihijatriji ta je podjela napuštena i svaka se depresija promatra kroz bio-psiho-sociološku prizmu, gdje svi čimbenici pridonose razvoju bolesti.

Sekundarna depresija – često se zove i depresija zbog drugih medicinskih stanja. Dakle javlja se kod osoba koje boluju od tjelesnih bolesti npr. endokrinoloških (bolest štitnjače), neuroloških (Parkinsonova bolest, multipla skleroza), ali i kod primjene različitih lijekova (kortikosteroidi, digitalis, indometacin, orlani kontraceptivi i sl). Uvijek je potrebno liječiti osnovnu bolest, a primjena antidepresiva je pomoćna terapija. Kod depresije uzrokovane lijekovima, treba zamotriti indikacije i potrebu primjene određenih lijekova.

Sezonska depresija – simptomi depresije se obično pojavljuju u jesen i zimu, a nestaju u proljeće i ljeto. često su uz običajene simptome sniženog raspoloženja, smanjenja aktivnosti i smanjenog libida prisutni i atipični simptomi, poput pojačanog spavanja, porast tjelesne težine, pojačana potreba za ugljikohidratima i sl.

Atipična depresija – praćena je pojaćanim apetitom, porastom tjelesne teŹine, pojaćanom potrebom za snom, ćesti su i tjelesni simptomi. Kod muškaraca uobićajeni atipićni simptomi su agresivnost i iritabilnost.

Dvostruka depresija – je depresija koja se razvija kod bolesnika s distimijom.

Distimija – radi se o kronićnom depresivnom poremećaju koji ima blaŹe simptome nego prava velika depresija, ali nema epizodićan tijek, već bolest traje 2 i više godina. ćešća je kod Źena.

Maskirana depresija – u ovom obliku depresije nema depresivnog raspoloŹenja, već je prekriveno najćešće tjelesnim ili vegetativnim simptomima. Ova vrsta depresije zove se još i „larvirana depresija“. Kronićni bolni sindrom je jedan oblik maskirane depresije.

Reakcija Źalovanja - Tugovanje i Źalovanje su sinonimi koji opisuju sindrom kojega uzrokuje gubitak voljene osobe, ali se moŹe pojaviti i kao posljedica rastave, gubitka posla, vrijednog predmeta, ili ozljede same osobe (invaliditet i sl.). Po simptomima kao Źto su plakanje, gubitak na tjelesnoj teŹini, smanjen libido, povlaćenje, nesаница, razdraŹljivost, smetnje koncentracije i paŹnje, Źalovanje slići depresiji, ali antidepresivi nemaju jednak terapijski ućinak, već se simptomi ćesto povlaće spontano u vremenskom razdoblju od nekoliko mjeseci. Ako se tijekom Źalovanja jave suicidalne ideje, osjećaj krivnje, bezvrijednosti, ambivalencija, nesvjesna srdŹba prema umrlom, socijalna izolacija, treba razmišljati o mogućem razvoju depresije te na vrijeme poćeti s lijećenjem. Kod lijećenja Źalovanja uvijek je bolje ponuditi verbalnu utjehu nego tabletu, premda male doze anksiolitika mogu pomoći u kraćem razdoblju. Osobi treba dozvoliti da govori o voljenom objektu, plaće ako osjeća potrebu, ne inzistirati na razgovoru ako osoba ne Źeli i nije spremna. Većina

ljudi prebrodi krizu Źalovanja i bez pomoći lijećnika, uz podršku okoline.

Klinićki postupak lijećenja

Svako lijećenje depresije ima dvije faze. *Akutna faza* lijećenja i *faza odrŹavanja*, te prevencije relapsa bolesti. Klinićki postupak se depresivnim bolesnikom ukljućuje prihvaćanje općih principa:

- a) paŹljiva dijagnostika i ocjena teŹine simptoma
- b) stvaranje terapijskog saveza i prihvaćanje lijećenja
- c) odabiranje dokazano ućinkovitog lijećenja
- d) praćenje bolesnika i ućinkovitosti lijećenja

Za mnoge bolesnike depresija je ponavljajuća ili kronićna bolest, stoga slijedeći gore navedene principe, omogućiti ćemo bolji ishod lijećenja.

Lijećenje lijekovima predstavlja temelj uspješne borbe protiv depresije. Danas nam na raspolaganju stoje brojni antidepresivni lijekovi, razlićitih mehanizama djelovanja. Jedan od ćestih uzroka neuspješne terapije antidepresivima jest nedovoljna doza lijeka ili prijevremeni prekid terapije. Najćešći razlog za to su nuspojave lijekova i/ili neinformiranost depresivnih bolesnika i njihovih obitelji. Koji lijek će lijećnik odabrati treba temeljiti na podacima o lijećenju bolesti, temljem klinićke slike, drugih komorbidnih bolesti i stanja, te primarno na iskustvu lijećnika. Danas se smatra nuŹnim da depresivni bolesnik uzima antidepresive najmanje godinu dana ako je rijeć o prvoj depresivnoj epizodi, a 3 do 5 godina ako se radi o ponovljenoj epizodi. Cilj lijećenja nije samo otklanjanje simptoma, nego uspostava dugotrajnog dobrog stanja i prevencija novih depresivnih epizoda.

Osim antidepresiva, ćesto je zbog komorbidnih anksioznih simptoma i nesаница u terapiji potrebno dodati i anksiolitike. To je osobito vaŹno kad se zna da antide-

presivima treba period od 10 do 14 dana da pokažu svoje djelovanje, a patnju bolesnika treba što prije olakšati. Također su kod težih slučajeva i rezistentnih depresija potrebna kombinacija antidepresiva različitih mehanizama djelovanja ili čak dodavanje antipsihotika treće generacije. Antipsihotična terapija neophodna je u liječenju psihotičnih depresija. Ako liječenje lijekovima nije učinkovito ili je nedovoljno učinkovito postoje i druge biološke metode liječenja poput elektrokonzulzivne terapije, transkranijske magnetne stimulacija, terapije svjetlom, deprivacija spavanja i sl. Složenije metode liječenja treba provoditi u bolničkim uvjetima.

Što ne smijemo zaboraviti?

Na kraju recimo i to da je depresija prava bolest, koja neće proći sama od sebe. Depresija nije stanje koje napada samo slabe i nesposobne i neće proći promjenom okoline. Depresija ide s njegovim vlasnikom i prati ga svugdje gdje se zatekne. Besmisleno je upućivati depresivnog da se „ne da“, da se „trgne“ i da on sam najbolje zna kako mu je pa će si i sam najbolje znati pomoći.

Ne zaboravimo stoga da je depresija izlječiva bolest i što više bolesnik zna o depresiji, više sudjeluje u svom liječenju i

lakše će se osoboditi depresije. Izlječenje nikada ne dolazi preko noći; potrebno je više tjedana da bi se bolesnik osjećao bolje.

Zbog neznanja, krivih stavova i uvjerenja, velik broj depresivnih osoba ne traži medicinsku pomoć. Depresiju stoga moramo dobro upoznati da bismo se lakše mogli boriti protiv nje.

Literatura

1. Lam RW and Mok H. Depression, Oxford University Press, Lundbeck Institute, 2008.
2. Cuipers P and Smit F. Excess mortality in depression: A met-analysis of community studies, *J Affect Disord* 2002; 72:227-36.
3. Jakovljević M. Depresija prepoznavanje i liječenje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, Pro Mente d.o.o. A.G. Matoš, Zagreb, 1998.
4. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA: Synopsis of psychiatry, Behavioral sciences clinical psychiatry, 7th edition, Williams and Wilkins, 1994.
5. Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, MKB-10, Medicinska naklada, Zagreb, 1994.
6. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, četvrto izdanje (DSM-IV), Naklada Slap, Jastrebarsko, 1996.
7. Šagud M, Hotujac Lj, Mihaljević-Pešić A, Jakovljević M: Gender Differences in Depression, *Coll Antropol*, 2002, 26:149-157.

Neurobiologija depresije

*Dorotea Mück-Šeler, Marina Šagud, Nela Pivac, Alma Mihaljević-Peleš,
Maja Mustapić, Miro Jakovljević*

UVOD

Depresija je psihički poremećaj od koje boluje veliki dio svjetske populacije. Životna prevalencija depresije varira ovisno o populaciji od 3% u Japanu do 17% u SAD. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije depresija je na četvrtom mjestu vodećih zdravstvenih problema u svijetu. Predviđa se porast broja oboljelih tako da bi do 2020. godine depresija mogla postati čak drugi najčešći zdravstveni problem u svijetu. Simptomatologija depresije vrlo je složena, a etiologija i neurobiološka podloga depresije nisu posve jasne. Pretpostavlja se da je depresija složeni psihički poremećaj koji nastaje kao posljedica utjecaja čimbenika okoline (stres, uvjeti života, prehrana) i promjene endogenih neurobioloških čimbenika.

Neurobiološke teorije povezuju pojavu depresije s neurokemijskim, neuroendokrinološkim i genetskim promjenama u organizmu oboljelih osoba. Dosadašnja istraživanja su pokazala da su u depresivnih bolesnika prisutne promjene u aktivnosti neurotransmiterskih sustava prvenstveno serotoninskog i noradrenalinškog, a u manjoj mjeri dopaminskog, GABAergičkog i glutamatergičkog. U depresivnih bolesnika su također opisane neuroendokrinološke promjene kao što je hiperaktivnost hipotalamičko-hipofizno-adrenokortikalne osi (HHA) i štitne žlijezde. Suvremena istraživanja etiologije i liječenja depresije uključuju metode molekularne genetike u potrazi za genom ili genima koji bi mogli pomoći u etiologiji i liječenju depresivnih bolesnika na osnovu njihovih genetskih karakteristika.

NEUROTRANSMITERI

Neurotransmiteri su signalne molekule različite veličine koje sudjeluju u prijenosu živčanog podražaja između neurona i/ili ciljnih stanica. U klasične neurotransmitere se ubrajaju male, električki nabijene molekule brzog djelovanja: acetilkolin, aminokiseline (glutamat, GABA i glicin) i biogeni amini (serotonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin i histamin). U drugu skupinu neurotransmitera se ubrajaju neuroaktivni peptidi, znatno veće molekule, sporijeg djelovanja, koje u živčanom sustavu uzrokuju dugotrajnije promjene (Judaš i sur., 1997). Aktivnost neurotransmiterskih sustava ovisi o različitim mehanizma uključujući njihov metabolizam (sinteza i razgradnja), gustoću i funkciju pripadajućih receptora i njihovih signalnih puteva.

Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je biogeni amin koji se u prirodi nalazi u plodovima biljaka (orasi, rajčica, ananas, banana) i životinjskom svijetu (crnilo hobotnice, otrov škorpiona i osa). U krvi sisavaca otkriven je polovicom 20. stoljeća. Budući da je dokazan u serumu ali ne i u plazmi zaključeno je da se oslobađa iz trombocita u procesu zgrušavanja krvi. Nekoliko godina kasnije serotonin je pronađen i u moždanom tkivu, a ubrzo zatim dokazana je njegova uloga u prijenosu živčanog podražaja.

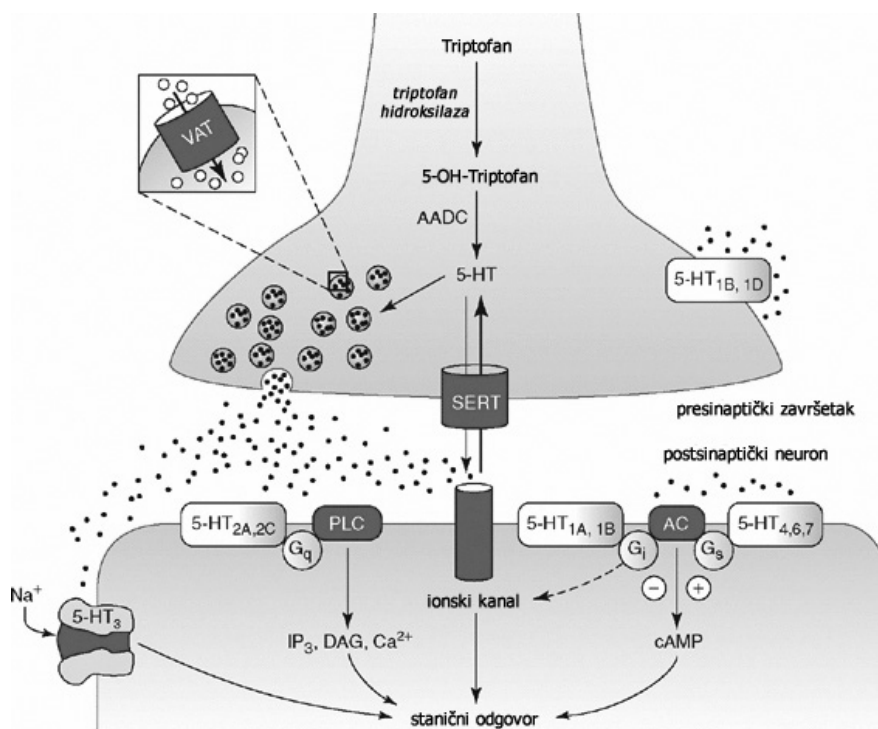
Zbog svoje kemijske strukture serotonin ne prolazi krvno-moždanu barijeru te se u organizmu čovjeka sinteza serotonina odvija u dva međusobno odvojena odjeljka: u serotoninskim neuronima središnjeg

živčanog sustava i u enterokromafinim stanicama sluznice tankoga crijeva. Za sintezu serotonina (Slika 1) neophodna je esencijalna amino kiselina triptofan koja prelazi krvno-moždanu barijeru pomoću aktivnog aminokiselinskog prijenosnika u kompeticiji s ostalim velikim neutralnim aminokiselinama (fenilalanin i tirozin, leucin, izoleucin i valin). Djelovanjem specifičnog i selektivnog enzima triptofan-hidroksilaze, koji se nalazi isključivo u onim stanicama u kojima dolazi do sinteze serotonina, hidroksilacijom triptofana nastaje 5-hidroksitriptofan. U sljedećoj stepenici sinteze dekarboksilacijom 5-hidroksitriptofana pomoću neselektivnog enzima dekarboksilaze aromatskih aminokiselina nastaje serotonin. Reakcije razgradnje serotonina su katalizirane enzimima monoaminooksidazom (MAO) tipa A i aldehyd-

hidrogenazom, a glavni produkt razgradnje je 5- hidroksiindololactona kiselina koja se iz organizma uklanja putem urinarnog trakta .

U središnjem živčanom sustavu some serotoninskih neurona su smještene u području jezgara rafe. Nervni zavšetci ascendentnih serotoninskih neurona se nalaze u velikom broju moždanih regija s najvećom gustoćom u području moždane kore, hipokampusa, amigdala i bazalnih ganglija. Nervni zavšeci descendentnih serotoninskih neurona se nalaze u kralježničnoj moždini posebice u ventralnom rogu kralježnične moždine.

Svoj učinak serotonin ostvaruje putem serotoninskih receptora, koji su po svojim farmakološkim svojstvima, mehanizmima prijenosa signala i drugim glasnici (adenilat-ciklaza, fosfolipaza C) grupirani u se-



Slika 1. AADC – dekarboksilaza aromatskih aminokiselina; VMAT = vezikularni monoaminski prijenosnik; Gq –Gq protein; Gs –Gs protein; Gi – Gi protein; AC = adenilat-ciklaza; DAG – diacilglicerol; IP3=inozitol trifosfat; PLC – fosfolipaza C; SERT = serotonin prijenosnik plazma membrane; cAMP = ciklički adenozin monofosfat; (Cooper i sur, 2003)

dam skupina označenih brojevima od 5-HT-1 do 5-HT-7 (Slika 1). Većina serotonininskih receptora su metabotropni receptori koji su vezani uz G-protein, osim 5-HT-3 receptora koji su povezani s ionskim kanalom (ionotropni receptor). Vežanje liganda za 5-HT-3 receptore uzrokuje brzu depolarizaciju do koje dolazi zbog otvaranja neselektivnih kationskih kanala. Aktivacija G-proteina uzrokuje različite promjene u stanici ovisno o tome koja skupina receptora posreduje prijenosu signala. Aktivacija 5-HT-1 receptora inhibira adenilat-ciklazu, dočim stimulacija 5-HT-4, 5-HT-6 i 5-HT-7 receptora dovodi do aktivacije adenilat-ciklaze. Vežanje izvanstanične signalne molekule na 5-HT-2 receptor aktivira G-protein koji aktivira fosfolipazu C.

Serotonin djeluje na veliki broj fizioloških funkcija uključujući termoregulaciju, spavanje, apetit, osjetljivost na bol, kardiovaskularnu regulaciju, disanje, kognitivne funkcije (pamćenje i učenje). Poremećaj aktivnosti i funkcije serotoninskog sustava se povezuje s pojavom psihičkih (depresija, anksiozni poremećaji, shizofrenija) i neuroloških (Alzheimerova bolest) poremećaja, te promjenom osobina ličnosti (agresija, impulzivnost, poremećaj pažnje).

Kateholamini

U skupini kateholamina se ubrajaju dopamin, noradrenalin (norepinefrin) i adrenalin (epinefrin) koji djeluju kao neurotransmiteri kako u središnjem, tako i u perifernom živčanom sustavu.

Sinteza kateholamina počinje hidroxilacijom aminokiseline tirozina djelovanjem enzima tirozin-hidroksilaze (Slika 2.). U reakciji nastaje 3,4-dihidroksi-l-fenilalanin, tzv. L-DOPA. Tirozin hidroksilaza ograničava brzinu kojom tirozin prelazi u L-DOPA zbog čega povećanje koncentracije tirozina ne dovodi do povećane sinteze L-DOPA. Sljedeći korak u biosintetskom putu kateholamina je pretvorba L-DOPA

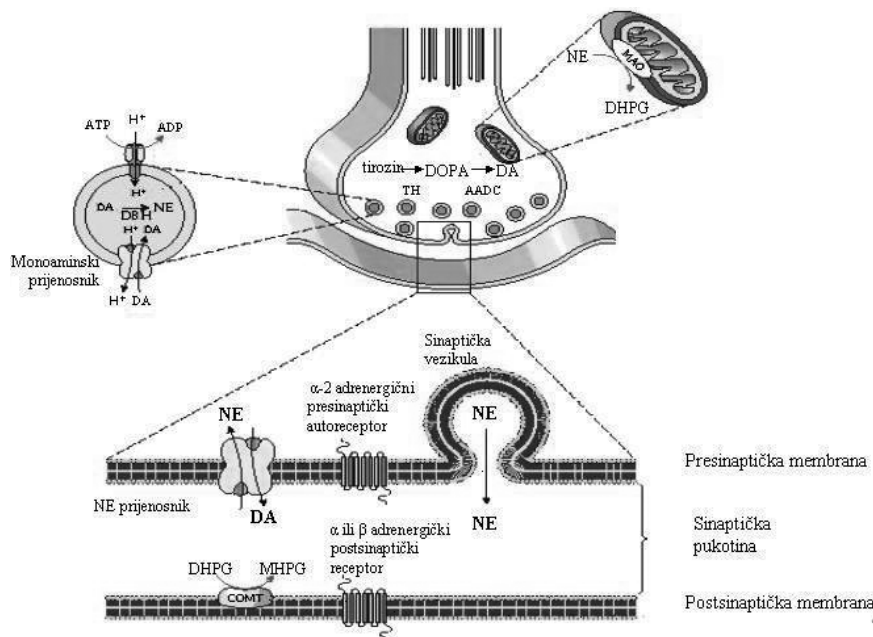
u dopamin djelovanjem dekarboksilaze aromatskih aminokiselina. Pomoću specifičnog transportnog sistema nastali dopamin se prenosi u presinaptičke vezikule koje ga štite od razgradnje djelovanjem MAO ili katehol-O-metil-transferaze (COMT). Glavni produkt razgradnje dopamina je homovanilna kiselina.

Dopamin nije samo neurotransmiter već je ujedino i prekursor za sintezu noradrenalina i adrenalina. Unutar presinaptičkih vezikula noradrenergičnih neurona dopamin prelazi u noradrenalin pomoću dopamin-beta-hidroksilaze, enzima po kojem se razlikuju noradrenergični od dopaminergičkih neurona. Osim u noradrenergičnim neuronima enzim se nalazi i u neurosekretornim stanicama srži nadbubrežne žlijezde. Razgradnjom noradrenalina nastaje njegov glavni metabolit 3-hidroksi-4-metoksi-fenil glikol (MHPG).

U adrenergičnim neuronima središnjeg živčanog sustava i neurosekretornim stanicama srži nadbubrežne žlijezde noradrenalin je prekursor za sintezu adrenalina. Reakciju pretvorbe katalizira enzim feniletanolamin- N-metiltransferaza.

Glavna dopaminergična moždana regija je corpus striatum u kojoj se nalaze živčani završeci neurona iz supstancije nigre, a sudjeluje u koordinaciji tjelesnih pokreta. Smatra se da je dopamin uključen u regulaciju motivacije, nagrade i kazne, te djeluje kao neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu i u nekim simpatičkim ganglijima perifernog živčanog sustava, gdje njegovi učinci još uvijek nisu dovoljno istraženi (Purves i sur. 2001).

Some noradrenergičkih neurona se nalaze u području locusa ceruleusa. živčani završeci noradrenergičkih neurona se nalaze u različitim dijelovima mozga (moždana kora, hipokampusu), u leđnoj moždini i malom mozgu. U središnjem živčanom sustavu noradrenalin sudjeluje u regulaciji fizioloških i kognitivnih funkcija. U perifernom živčanom sustavu noradrenalin je glavni neurotransmiter simpa-



Slika 2. Noradrenergična sinapsa. DA - dopamin; NE - noradrenalin; DBH - dopamin-beta-hidroksilaza; TH - tirozin-hidroksilaza; AADC - dekarboksilaza aromatskih aminokiselina; DHPG - 3,4-dihidroksifenilglikol; MHPG - 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol; MAO - monoaminoksidaza; COMT- katehol-O-metil transferaza.

tičkih postganglijskih neurona koji regulira različite vitalne funkcije kao što je tonus krvnih žila i rad srčanog mišića. Noradrenalin je i prekursor u sintezi adrenalina te zajedno s njim djeluje kao medijator fiziološkog odgovora na stres, pridonoseći različitim endokrinim odgovorima kao i mobilizaciji glukoze iz jetrenih stanica. U usporedbi s ostalim kateholaminima, koncentracija adrenalina u središnjem živčanom sustavu je vrlo mala, a funkcija adrenergičnih neurona koji formiraju dvije manje nakupine unutar rostralne medule nije poznata.

Kateholaminski receptori se ubrajaju u skupinu metabotropnih receptora. Na osnovu djelovanja na adenilat-ciklazu dopaminski receptori se dijele na inhibitore (D1 i D5 receptori) i stimulatore (D2, D3 i D4 receptori) adenilat-ciklaze. D2 receptori mjesto su djelovanja klasičnih i atipičnih antipsihotika.

Adrenergički receptori se dijele na one tipa α (podskupine -1, -2) i tipa β (podskupine β -1 i β -2). U stanici stimulacija α -1 receptora rezultira aktivacijom kalcijevih kanala ili fosfatidil inozitol fosfolipaze C, dok aktivacija α -2 receptora djeluje putem G-proteina i inhibira aktivnost adenilat ciklaze. Adrenergični β -receptori su transmembranski glikoproteini koji koriste cAMP kao sekundarni glasnik. β -1 receptori su najzastupljeniji u srcu i moždanoj kori, dok su β -2 receptori najzastupljeniji u plućima i malom mozgu.

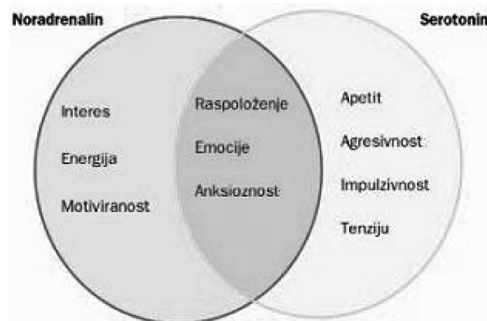
NEUROKEMIJSKE TEORIJE DEPRESIJE

Monoaminska teorija depresije

Prva biokemijska teorija depresije postavljena je na osnovu kliničkog opažanja o promjeni ponašanja/raspoloženja liječenih bolesnika s hipertenzijom i tuberkulo-

zom. Sredinom prošlog stoljeća primijećeno je da u bolesnika s hipertenzijom, tijekom liječenja starim antihipertenzivom rezerpinom, dolazi do pada raspoloženja i pojave depresivnih simptoma. Obratno, tijekom liječenja tuberkuloze primijećeno je da tuberkulostatik iproniazid izaziva poboljšavala raspoloženje tuberkuloznih bolesnika. Opažene promjene u ponašanju nakon primjene rezerpina i iproniazida povezuju se s njihovim farmakološkim djelovanjem. Poznato je da rezerpin ulazi u sinaptičke vezikule i sprečava uskladištenje serotonina i/ili noradrenalina te na taj način pospješuje njihovu razgradnju unutar stanice djelovanjem mitohondrijalne MAO. Posljedica djelovanja rezerpina je smanjena koncentracija biogenih amina u živčanoj stanici, sinaptičkoj pukotini i smanjeni prijenos podražaja između neurona. Nasuprot tome iproniazid inhibira aktivnost MAO, odnosno smanjuje razgradnju serotonina i/ili noradrenalina. Budući da rezerpin smanjuje, a iproniazid povećava koncentraciju serotonina i/ili noradrenalina postavljena je sedamdesetih godina prošlog stoljeća tzv “monoaminska“ teorija depresije prema kojoj je depresija posljedica nedostatka ili smanjene funkcije monoaminskih sustava prvenstveno serotoninskog i kateholaminskog u nekim moždanim strukturama.

Smatra se također da su neki simptomi depresije (Slika 3) povezani s nedostatkom koncentracijom serotonina i kateholamina u određenim moždanim regijama i smanjenom funkcijom neurotransmitorskih sustava. Tako je smanjena koncentracija serotonina u amigdalama povezana s gubitkom zadovoljstva i osjećajem sreće, poremećaj spavanja sa promjenama koncentracije serotonina u području soma serotoninikih neurona, a pesimizam s padom koncentracije serotonina u prefrontalnom korteksu. Somatski simptomi depresije (anoreksija, gubitak energije i libida) povezuju se sa smanjenom koncentracijom noradrenalina u hipokampusu i hipotala-



Slika 3. Noradrenalin i serotonin u regulaciji emocija, ponašanja i somatskih simptoma

musu, a smanjena koncentracija dopamina u bazalnim ganglijama s psihomotorom retardacijom. Smanjene neurovegetativne funkcije i pad koncentracije se povezuju s promjenom aktivnosti noradrenergičkog sustava.

Tijekom sljedećih godina objavljen je niz radova koji su pokušali razjasniti pojedinačnu i zajedničku ulogu serotonina i noradrenalina u depresiji. Mnogobrojna neurokemijska istraživanja su potvrdila pretpostavke da se u organizmu depresivnih bolesnika nalazi smanjena koncentracija serotonina i/ili kateholamina (Tablica 1).

Istraživanja drugih neurotransmitorskih sustava su pokazala promjene aktivnosti i funkcije dopaminergičkog, glutaminergičkog i GABA-ergičkog sustava. Tako je opažena smanjena koncentracija homovanilne kiseline (glavni metabolit dopamina) u likvoru te antidepresivni učinak lijekova koji djeluju na aktivaciju dopaminergičkog sustava (bupropion, nomifenzin) posebice u liječenju simptoma poput anhedonije, gubitka interesa, energije i motivacije. Opaženo je također da antipsihotici antagonisti postsinaptičkih D2 receptora izazivaju neke depresivne simptome. Depresija se javlja u 50% oboljelih od Parkinsonove bolesti za koju je karakterističan gubitak dopaminergičkih neurona.

Tablica 1. Biokemijske promjene u depresivnih bolesnika

mozak	smanjena koncentracija serotonina u nucleu rafe smanjena gustoća i funkcije serotoninskog transportera smanjena gustoća i funkcija kateholaminskih transportera
likvor	smanjena koncentracija 5-HIAA smanjena koncentracija MHPG i HVA smanjena koncentracija GABA
krv	smanjena koncentracija noradrenalina i GABA u plazmi
trombociti	smanjena koncentracija serotonina u trombocitima smanjena gustoća i funkcije serotoninskog transportera
urin	smanjena ili povećano izlučivanje MHPG (?)

Receptorska teorija depresije

Suvremena klinička i farmakološka istraživanja nisu mogla u potpunosti objasniti monoamnergičku teoriju depresije. Primjećeno je, da neki spojevi poput kokaina inhibiraju aktivni transport serotonina, ali ne djeluju antidepresivno. Nadalje, neki antidepresivni lijekovi poput trazodona i mianserina ne utječu na aktivni unos serotonina ili noradrenalina i na aktivnost MAO premda se radi o lijekovima s klinički dokazanim antidepresivnim učinkom. U „in vitro“ uvjetima inhibitorno djelovanje antidepresiva na povratni unos serotonina/noradrenalina i na aktivnost MAO vidljivo je već nakon nekoliko minuta, dočim njihov klinički učinak dolazi do izražaja tek nakon dva do tri tjedna liječenja što upućuje na promjenu osjetljivosti pre ili postsinaptičkih receptora.

Na temelju tih opažanja i rezultata da nakon kronične primjene antidepresiva ili

elektrošokova dolazi do desenzitizacije (smanjene osjetljivosti) postsinaptičkih β -1 adrenergičkih i 5-HT-2 receptora u mozgu štakora, koji se vremenski poklapa s pojavom poboljšanja kliničkog stanja depresivnih bolesnika, postavljena je tzv. „receptorska teorija“ depresije prema kojoj bi depresija bila posljedica poremećene funkcije i broja somatodendritskih i postsinaptičkih receptora. U Tablici 2. su navedeni neki rezultati istraživanja broja serotoninskih i adrenergičkih receptora u depresivnih bolesnika u odnosu na zdrave osobe.

U prilog ove teorije pronađeno je da nakon blokade alfa-1B receptora odnosno padom osjetljivosti ovih receptora dolazi do promjene ponašanja i pojave depresivnih simptoma. Nasuprot tome kronična primjena antidepresiva ili elektrošokova povećava broj i funkciju alfa-1 receptora u hipokampusu i frontalnom korteksu, a smanjuje broj i funkciju (osjetljivost) β adrenergičkih i 2 adrenergičkih receptora.

Tablica 2. Promjene serotoninskih i noradrenergičkih receptora u depresivnih bolesnika

mozak	smanjeni broj 5-HT-1A receptori u hipokampusu post mortem smanjeni broj 5-HT-1A receptori in vivo (PET studije) povećani broj 5-HT-2A receptora u frontalnom korteksu post mortem povećani broj 5-HT-2A receptora in vivo (PET studije) Povećani broj β i α 2 -adrenergičkih receptora Povećani broj D2 receptora u striatumu
trombociti	smanjeno vezanje 3H IMI za membranu trombocita povećani broj 5-HT-2A receptora

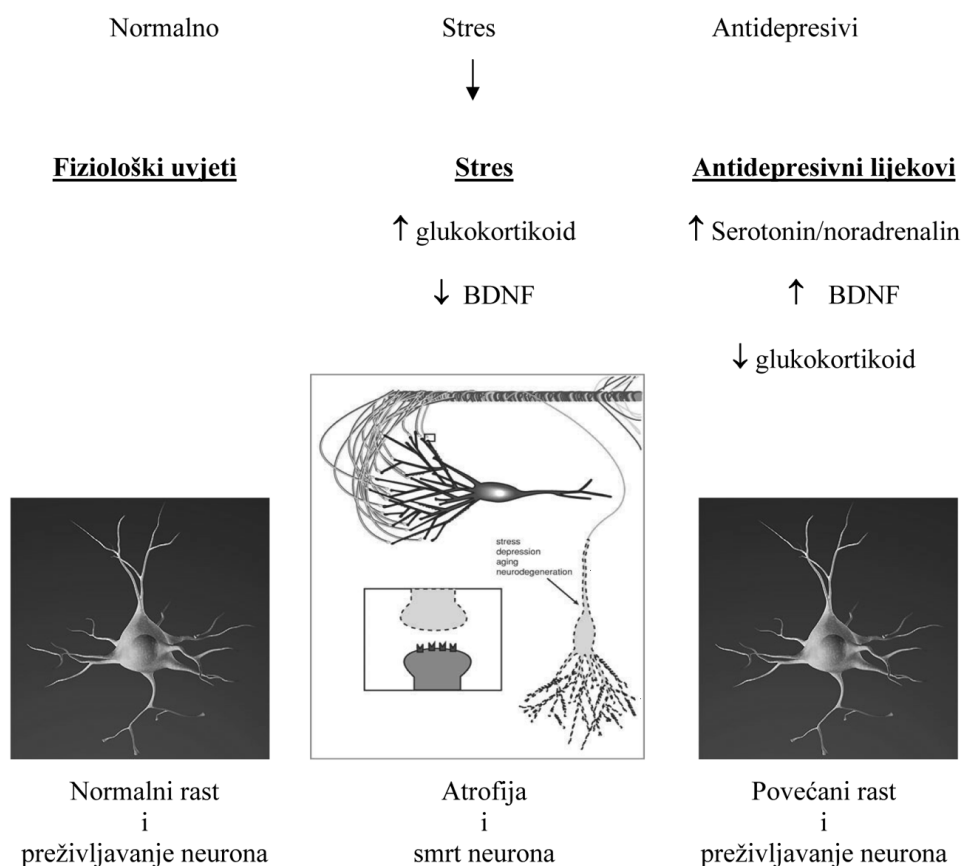
Presinaptički somatodendritski serotoninski receptori tipa 1A (5-HT-1A) djeluju inhibitorno na aktivnost serotoninskih neurona, sintezu serotoina, oslobađanje serotonina iz presinaptičkog završetka i količinu serotonina u sinaptičkoj pukotini. Aktivacijom (stimulacijom) ovih receptora usporava se aktivnost neurona i prijenos informacija te je za postizanje punog terapijskog učinka antidepresivnih lijekova neophodna desenzitizacija presinaptičkih 5-HT-1A receptora. Pretpostavlja se da je promjena osjetljivosti ovog podtipa 5-HT-1A receptora odgovoran za odgođeni terapijski učinak antidepresivnih lijekova. Postsinaptičkih 5-HT-1A receptora također reguliraju antidepresivni učinak lijekova direktno ili indirektno putem aktivacije naradrenergičkih i dopaminskih neurona. Rezultati istraživanja o broju 5-HT-1A receptora u mozgu post mortem ili pomoću PET su pokazala neujednačene rezultate koji su ovisili o moždanoj regiji, korištenoj metodi i odabiru bolesnika. U većini slučajeva prinađen je smanjeni broj 5-HT-1A receptora.

Drugi serotoninski receptori koji se povezuju s neurobiologijom depresije su oni tipa 2A (5-HT-2A). Pretpostavke o povezanosti 5-HT-2A receptora i raspoloženja temelje se na povećanom broju ovih receptora u moždanim regijama za koje se smatra da su povezane s regulacijom raspoloženja kao što su korteks, hipokampus i amigdala. Istraživanja su u većini slučajeva pronašla povećani broj ovih receptora u mozgu (post mortem, PET studije) i na membrani trombocita. Iako je regulacija 5-HT-2A receptora složena, smatra se da je povećani broj (upregulacija) ovih receptora u mozgu depresivnih bolesnika, posebice u mozgu samoubojica, uzrokovana smanjenom koncentracijom serotonina. Opaženo je da se broj 5-HT-2A normalizira nakon primjene antidepresivnih lijekova i elektrošokova.

Stres i depresija

Depresivni poremećaji su često povezani s različitim stresnim životnim situacijama od gubitka voljene osobe, teške ekonomske situacije (siromaštvo, nezaposlenost) pa sve do porođaja. Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HHN) i os hipotalamus-hipofiza-štitnjača (HHT) reguliraju odgovor organizma na stres. U velikom broju depresivnih bolesnika dokazana je povećana koncentracija kortizola, konačnog produkta aktivnosti osi HHN, kao i abnormalno izlučivanje kortizola nakon primjene sintetskog glukokortikoida deksametazona (deksametazonski test). U likvoru depresivnih bolesnika pronađena je također povećana koncentracija kortikotropina (CRF, prema engl. *corticotropin releasing hormone/factor*) hormona koji oslobađa ACTH i koji djeluje i kao neurotransmiter u ekstrapitalamičkim moždanim regijama i povećana koncentracija TRH (engl. thyrotropin releasing hormone) hormone koji potječe lučenje tireotropina iz adenohipofize. U depresivnih bolesnika nalazi se snižena koncentracija triiodotironina (T3) i tireotropin-stimulirajućeg hormona (TSH).

Opisani rezultati potvrđuju pretpostavke o poremećenoj aktivnosti obadvije osi u depresivnih bolesnika. Dugoročna posljedica poremećene aktivnosti osi i povećane koncentracije njihovih hormona zbog optovanih stresnih situacija je pojava neurodegenerativnih promjena i odumiranje neurona u mozgu oboljelih osoba. Predklinička i klinička istraživanja su potvrdila da stres i depresija smanjuju volumen hipokampusa i uzrokuju gubitak nervnih stanica u limbičkom sustavu. Ključnu ulogu u preživljavanju neurona ima neuroprotektivni protein BDNF (engl. *brain-derived neurotrophis factor*). BDNF je glavni neurotropin hipokampusa i ključni čimbenik u neurogenezi (Slika 4). U serumu depresivnih bolesnika pronađena je smanjena koncentracija BDNF.



Slika 4. Učinak stresa, biokemijskih varijabli i antidepresivnih lijekova na neurogenezu.

IMUNOSNI SUSTAV, NEUROTRANSMITERI I DEPRESIJA

Etiologijom depresije se povezuje i s promjenama imunoreaktivnosti. Nakon primjene proupalnih citokina IL-1 i IL-6 ili nakon stimulacije njihove sinteze i oslobađanja pomoću lipopolisaharida, u ispitanika su opažene promjene u ponašanju slične depresivnim simptomima (poremećaj spavanja, razdražljivost, anhedonija). U depresivnih bolesnika pronađena je povećana koncentracija IL-1, IL-6 faktora tumorske nekroze (TNF), gama-interferona i prostaglandina PGE2. Mehanizam djelovanja citokina na neurotransmitere nije jasan no opaženo je da citokini pospješuju otpuštanje serotonina i noradrenalina u

mozgu i stimuliraju aktivnost osi HHN. Istraživanja in vitro su pokazala da IL-1 stimulira i aktivni unos serotonina. U kliničkim istraživanjima je ustanovljeno da je porast citokina i proteina akutne upalne faze povezana sa smanjenom koncentracijom serotoninskog prekursora triptofana. Antidepresivi koji svoj učinak postižu putem serotoninskog sustava imaju negativno imunoregulacijsko djelovanje.

Serotoninski, nordrenalinski i glukokortikoidni sistemi međusobno su povezani neuroanatomski, neurokemijski, neurofiziološki, psihofarmakološki i endokrinološki. U normalnim fiziološkim uvjetima ova tri sistema reguliraju odgovor organizma na vanjske podražaje.

MOLEKULARNA BIOLOGIJA DEPRESIJE I

Istraživanja nasljednosti i pojave depresije na blizancima su pokazala da je depresija 40-50% nasljedna te da postoji 2-3 puta veća vjerojatnost pojave depresije među prvim srodnicima. Nasljednost i sklonost depresiji značajno je viša kod žena (42%) nego kod muškaraca (29%). Iako ta istraživanja upućuju na genetske promjene u depresivnih bolesnika suvremena istraživanja molekularne podloge depresije nisu pronašla koji bi gen ili skupine gena bili odgovorni za pojavu depresije.

U molekularnoj psihijatriji najčešće se određuju polimorfizmi tzv „gena kandidata“ odgovornih za sintezu proteina koji reguliraju metabolizam neurotransmitera i funkciju njihovih receptora i signalnih puteva. Između gena kandidata najviše pozornosti privlači istraživanje funkcionalnog polimorfizma gena serotoninskog prijenosnika (5-HTTLP), budući da se radi o proteinu koji regulira aktivnost serotoninskog sustava i ujedino je mjesto djelovanja većine antidepressivnih lijekova. Poznate su dvije genske varijante kratki ili „s“ alel i dugi ili „l“ alel. Smatra se da je „s“, alel povezan sa sintezom manjeg broja molekula prijenosnika, a time i sa smanjenom funkcijom transportera. Detaljne studije su pokazale da razvoj i pojava depresije ne ovisi samo o genetskoj predispoziciji već i o faktorima okoline kao što je stres. Tako je pronađena povezanost između pojave depresije, „s“ alela i kvalitete života u dječjoj i adolescentnoj dobi. Povećana vjerojatnost razvoja depresije opažena je u osoba sa „s“ alelom gena serotoninskog

transportera koje su kao djeca bili izloženi zlostavljanju ili lošim odnosima unutar obitelji. Pored toga pokazano je da opetovano izlaganje stresnim događajima povećava vjerojatnost razvoja depresije u osoba koji su nositelji kratke varijante gena serotoninskog transportera.

ČIMBENICI OKOLINE

Prehrana

Smanjena koncentracija serotonina u depresivnih bolesnika mogla bi biti posljedica njegove poremećene sinteze. U depresivnih bolesnika je zbog poremećenog apetita i prehrane smanjeni unos esencijalne aminokisline triptofana i folne kisline (vitamin B9). Budući da sinteza serotonina ovisi o triptofanu, a sinteza kofaktora u hidroksilaciji triptofana o folnoj kiselini, njihov nedostatak u prehrani smanjuje sintezu serotonina. Istraživanja su pokazala da manjak folne kisline u prehrani zdravih osoba dovodi do pojave depresivnih simptoma (nesanica, razdražljivost, zaboravljivost) koji nestaju nakon uzimanja folne kisline. Dobar terapijski učinak postignut je u depresivnih bolesnika liječenih antidepressivnim lijekovima uz dodatak folne kiseline.

Literatura

1. Boranić M i sur., (2008) Psihneuroimunologija. školska knjiga, Zagreb
2. Jakovljević M. (2004) Depresivni poremećaj. Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Pro Mente d.o.o., Zagreb
3. Judaš, M., Kostović, I. (1997) Temelji neuroznanosti, 1. izd., MD, Zagreb

Mehanizam djelovanja antidepresiva

Marina Šagud, Alma-Mihaljević-Peješ, Dorotea Mück-Šeler, Nela Pivac

Svaki kliničar se svaki dan iznova pita koji antidepresiv bi bio najbolji za pojedinog bolesnika (Zetin i sur, 2006). Iako je opća učinkovitost antidepresiva u liječenju depresivnog poremećaja podjednaka (Gartlehner i sur, 2008), utvrđene su razlike u djelovanju antidepresiva na pojedine simptome. Pri odabiru antidepresiva neophodno je poznavati mehanizam djelovanja antidepresiva jer o njemu ovisi učinak lijeka na određene simptome, ali i nastanak neželjenih reakcija. Stoga biramo antidepresiv ciljano prema simptomima koje želimo ublažiti (Nutt, 2008), u idealnom slučaju posve izbrisati, te o nuspojavama koje svakako želimo izbjeći (Qaseem i sur, 2008). Ne postoje dva jednaka antidepresiva. Cilj ovog teksta je ukazati na osobine antidepresiva te sličnosti i razlike među njima.

U osnovi učinak svih antidepresiva koje danas koristimo temelji se na učinku na monoamine (Millan, 2009), što se zasniva na 50 godina staroj teoriji o deficitu monoamina u depresivnih bolesnika (Daws, 2009). Antidepresivi ostvaruju svoj učinak djelovanjem na transporter (serotoninski, noradrenergički, dopaminergički), enzime (MAO), i receptore (serotonergičke, adrenergičke). Prema mehanizmu djelovanja antidepresivi se dijele u slijedeće skupine:

1. *Triciklički antidepresivi (TCA)* su neselektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (5HTT) i noradrenalina (NA) koji također djeluju i na druge receptorske sustave (antihistaminski i antimuskarinski učinak, blokatori natrijevih kanala, blokatori adrenergičkih α_1 receptora): amitriptilin, klomipramin i tetraciklički antidepresiv maprotilin, Dezipramin, Dotiepin

2. *Inhibitori mitohondrijskog enzima monoaminoooksidaze (MAOI):* Moklobemid, Fenelzin, Tranilcipromin

3. *Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI):* Citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin

4. *Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI):* Reboksetin

5. *Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI):* Duloksetin, Milnacipram, Venlafaksin

6. *Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI):* Bupropion

7. *Noradrenergički i specifični serotonergički (NASSA), tj. blokatori serotoninskih 5HT_{2A} i 5HT_{2C} te noradrenergičkih α_2 receptora:* Mirtazapin

8. *Modulatori unosa serotonina:* Tianeptin

Prvi antidepresivi bili su TCA i MAOI, a početkom kliničke primjene fluoksetina sredinom 80-ih godina prošlog stoljeća, započinje novo razdoblje u liječenju depresivnog poremećaja. Osnovna razlika između starijih i novijih antidepresiva jest da su stariji antidepresivi vrlo toksični kod predoziranja. Podjela se zasniva na osnovnom mehanizmu djelovanja putem kojeg antidepresivi ostvaruju svoj učinak. Neki antidepresivi su visoko selektivni, a neki djeluju na brojne sustave i na više od jednog transportera. Zajednički mehanizam gore navedenih antidepresiva jest porast koncentracije monoamina u sinapsi, pri čemu se postiže trenutni učinak na receptore. Međutim, to je tek prva stepenica u nizu složenih učinaka ove skupine lijekova.

TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI

Ova skupina antidepresiva ima važno mjesto u povijesti antidepresivne terapije, budući su tijekom 25 godina bili najpropi-

sivaniji antidepresivi. Mnogobrojna istraživanja utvrdila su važnost inhibicije ponovne pohrane serotonina i noradrenalina. TCA imaju različit afinitet za oba transportera. Klomipramin ima najveći afinitet za serotoninski transporter, a amitriptilin ima također veći afinitet za serotoninski nego noradrenalinski transporter. S druge strane, maprotilin i nortriptilin su primarno noradrenergički antidepresivi. Međutim, njihov učinak na razne receptore

razlog je njihove loše podnošljivosti. Amitriptilin ima, na primjer, najizraženiji antikolinergički učinak među svim antidepresivima, ali i vrlo snažan antiadrenergički (α_1) te antihistaminski (H1) učinak.

Inhibitori ponovne pohrane serotonina

Učinak ponovne pohrane serotonina dovodi do blokade serotoninskog transportera te posljedično do porasta koncentracije

Tablica 1.

ANTIDEPRESIV	Serotoninski transporter (KD) (nM/L)	Noradrenergički transporter (KD) (nM/L)	Dopaminski transporter (KD) (nM/L)
AMITRIPTILIN	4.30	35	3250
BUPROPION**	9100	52000	520
CITALOPRAM	1,16	4070	28100
DESMETILCITALOPRAM (metabolit citaloprama)	3.6	1820	18300
DESMETILSERTRALIN (metabolit sertralina)	3	390	129
DEZIPRAMIN	17,6	0,83	3190
DULOKSETIN*	4,6	16	369
ESCITALOPRAM	1,1	7800	27 000
FLUOKSETIN	0,81	240	3600
FLUVOKSAMIN	2,2	1300	9200
IMIPRAMIN	1,40	37	8500
KLOMIPRAMIN	0,28	38	2190
MAPROTILIN	5800	11,1	1000
MIRTAZAPIN	> 100 000	4600	> 100 000
NORFLUOKSETIN (metabolit fluoksetina)	1,47	1426	420
NORTRIPTILIN	18	4,37	1 140
PAROKSETIN	0,13	40	490
REBOKSETIN	128	1,1	> 10 000
SERTRALIN	0,29	420	25
VENLAFKIN	8,9	1060	9300

Što je izmjerena vrijednost niža, afinitet prema transporteru je veći, i obratno.

*Vrijednosti za duloksetin i escitalopram su prikazane kao konstanta inhibicije (Ki)

**Afinitet bupropiona za dopaminski i noradrenergički transporter je u stvari slab, ali tri njegova aktivna metabolita također pridonose učinku

tracije serotonina u sinapsi. Posljedica je aktivacija postsinaptičkih serotoninskih receptora: 5-HT1 do 5-HT-7 receptora, koji zajedno obuhvaćaju 14 strukturalno i funkcionalno različitih serotoninskih receptora (Tohda i sur, 2006). Istodobno dolazi i do aktivacije autoreceptora 5-HT1A, te posljedično do smanjenja otpuštanja serotonina iz neurona. Tek desenzitizacijom ovih receptora nakon nekoliko tjedana primjene SSRI dolazi do početka antidepresivnog učinka.

Akutno davanje SSRI dovodi do smanjenja metabolizma glukoze u frontalnom korteksu, hipotalamusu, amigdalama, bazalnim ganglijima i hipotalamusu, što je zajednički učinak ove skupine lijekova (Freo i sur, 2008). Tablica 1 pokazuje afinitet vezanja, iskazan kao konstanta disocijacije, (equilibrium dissociation constant) (K_D) pojedinih antidepresiva za se-

rotoninski, noradrenergički i dopaminski transporter u ljudi.

Cilj primjene SSRI je povišenje koncentracije serotonina u pojedinim regijama mozga, što, nakon određenih adaptivnih promjena, dovodi do poboljšanja simptoma depresivnog poremećaja. Međutim, podižući koncentraciju serotonina s pomoću SSRI, zadiremo u brojne fiziološke funkcije. Prije gotovo 40 godina utvrđeno je da se gotovo 90% serotonina nalazi u probavnom sustavu (Thompson, 1971). Stoga ne iznenađuje da je najčešća nuspojava SSRI, ali i antidepresiva iz skupine SNRI, mučnina (Thor i sur, 2007). Tablica 2 pokazuje serotoninske receptore koji se povezuju s učinkom antidepresiva, ali i njihovim nuspojavama.

Bitno je napomenuti da se nuspojave poput mučnine i porasta anksioznosti, ali i akatizije, najčešće javljaju u početku terapije SSRI, no nakon kraćeg vremena i pre-

Tablica 2.

SEROTONINSKI RECEPTOR	FUNKCIJA
5-HT1A	Presinaptički autoreceptor, Aktivacija: otpuštanja serotonina iz neurona Postsinaptički receptor; Aktivacija: Anksioliza, Hipotermija, Antidepresivni učinak, Antiagresivni učinak, prisilnih misli i radnji
5-HT2A	Aktivacija: Hipotermija, ? Depresivni učinak, izlučivanja dopamina u prefrontalnom korteksu (PFC) Blokada: izlučivanja dopamina u PFC, kognitivnih funkcija, Poboľšanje sporovalnog spavanja, ? Antidepresivni učinak
5-HT2C	Aktivacija: Anksiozenza, uzimanja hrane, Hipotermija Blokada: uzimanje ugljikohidrata, tjelesne težine
5-HT3	Aktivacija: motiliteta probavnog sustava, Mučnina, povraćanje, Seksualna disfunkcija Blokada: Antiemetski učinak, kognitivnih funkcija, Anksioliza, Opstipacija
5-HT4	Anksioznost, kognitivne funkcije, Aktivacija kontraktilnost glatke muskulature crijeva
5-HT6	Anksioznost
5-HT7	Dnevni ritam

Napravljeno prema: Mayer i sur, 2006; Tohda i sur, 2006; Rajkumar i sur, 2009

staju, vjerojatno zbog kompenzatornog smanjenja broja receptora. Dok je učinak SSRI zajednički na serotoninški transporter, među ovim lijekovima također postoje i razlike u utjecaju na druge sustave (Tatsumi i sur, 1997), što ponekad može biti od kliničkog značaja u podnošljivosti (Westenberg i Sandner, 2006) kao i učinkovitosti na određene simptome. Poznavajući sinaptički učinak antidepresiva, možemo predvidjeti i većinu njihovih nuspojava (Richelson, 2001). Neki od učinaka koji su neophodni za antidepresivni učinak izazivaju i nuspojave, pa tako i nuspojave možemo očekivati prilikom primjene bilo kojeg antidepresiva (Richelson, 2001). Na kliničaru je da odabere antidepresiv koji će u određenog bolesnika napraviti više koristi nego rizika. U svakom slučaju su blage i prolazne nuspojave (ako ispravno odaberemo antidepresiv za pojedinog bolesnika) manja šteta bolesniku nego neliječeni depresivni poremećaj, koji ima visok mortalitet.

Razlike su zapažene i u učinkovitosti između pojedinih antidepresiva (Cipriani i sur, 2009). Tako, npr. sertralin pokazuje učinak na aktivaciju dopaminergičkog sustava, vjerojatno sprječavajući ponovnu pohranu dopamina (Tatsumi i sur, 1997; Freo i sur, 2008). Afinitet za dopaminergički transporter ima i njegov metabolit desmetilsertralin. Kliničke posljedice navedenog djelovanja mogu biti poboljšanje kognitivnih funkcija, smanjenje apetita, ali i povećanje budnosti, odnosno, nesanica.

Dok je paroksetin najpotentniji blokator ponovne pohrane serotoninina, escitalopram je najselektivniji (Hamon i Bourgoïn, 2006). Drugim riječima, escitalopram je „najviše SSRI“, budući da osim na serotoninški transporter, ne djeluje, čak ni u visokim dozama, na niti jedan drugi transporter ili receptor (Hamon i Bourgoïn, 2006).

Paroksetin također ima i umjereni afinitet prema noradrenergičkom transporteru, ujedno i najveći među SSRI. Jedino pa-

rooksetin, među svim novim antidepresivima, ima i antikolinergički učinak ($K_i=89$ nM). Ovaj učinak može biti koristan u oboljelih od Parkinsonove bolesti, ali može uzrokovati opstipaciju, suhoću usta te smetnje pamćenja u starijih osoba (Richelson, 2001; Westenberg i Sander, 2006). Dok je vjerojatnost za pojavu antikolinergičkog učinka u uobičajenim dozama paroksetina mala, ona se povećava kod primjene visokih doza ili u osoba koje su spori metabolizatori enzima CYP 2D6.

Citalopram je smjesa R i S stereoizomera. Escitalopram je samo S stereoizomer, i njegovo je obilježje da je još 30 puta snažniji inhibitor ponovne pohrane serotoninina od R izomera (Owens i sur, 2001). Citalopram među SSRI ima najveći afinitet za H1 histaminske receptore, koji escitalopram nema (Owens i sur, 2001). Iako je taj afinitet, u odnosu na antihistaminike, mnogo manji, no ipak pri višim dozama treba razmotriti mogućnost pojave antihistaminskog učinka, odnosno, sedacije i porasta tjelesne težine. Isto može biti prednost kod agitiranih bolesnika i osoba sa smanjenom tjelesnom težinom, ali i nedostatak kod osoba koje psihomotorno usporene i imaju preveliku tjelesnu težinu. S druge strane, visoka selektivnost escitaloprama za serotoninški transporter i odsustvo učinka na druge poznate receptore i transportere možda je razlog njegovoj dobroj podnošljivosti (Cipriani i sur, 2009).

Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

U pretkliničkim studijama pokazalo se da inhibitori ponovne pohrane noradrenalina povišuju koncentraciju noradrenalina u frontalnom korteksu eksperimentalnih životinja. Tako reboksetin, povišuje koncentraciju noradrenalina za oko 2 puta, duloksetin, ovisno o dozi, 2 do 7,5 puta te venlafaksin također ovisno o dozi, 2 do 7,5 puta (Invernizzi i Garattini, 2004). Reboksetin, za razliku od SSRI, na razinu serotoninina utječe tek u visokim dozama.

Međutim je učinak navedenih antidepresiva također odgođen, poput učinka SSRI. Razlogom se smatra početna aktivacija noradrenergičkih α_2 autoreceptora te posljedično smanjenje otpuštanja noradrenalina iz neurona. Blokatori α_2 receptora dovode do porasta koncentracije noradrenalina. Blokatori α_2 receptora mogu dodatno povećati koncentraciju noradrenalina u mozgu izazvanu sa NRI i SNRI, ali i ubrzati učinak ovih antidepresiva (Invernizzi i Garattini, 2004; Berrocoso i Mico, 2007).

Reboksetin, kao primarno noradrenergički antidepresiv, ima drukčiji profil nuspojava od SSRI. Budući ne povisuje koncentraciju serotonina, nuspojave sa strane probavnog sustava su rjeđe. Budući nema afiniteta prema histaminskim, kolinerzičkim i serotoninskim 5HT_{2C} te α_1 adrenerzičkim receptorima, ne djeluje sedativno i ne dovodi do porasta tjelesne težine. Nuspojave su posljedica porasta koncentracije noradrenalina. Najčešće su nuspojave glavobolja, nesanica, ali i opstipacija i suha usta, pojačano znojenje i tahikardija (Hajós i sur, 2004). čini se da je nesanica tijekom terapije reboksetinom još češća nego tijekom terapije SSRI. S druge strane, nešto slabija učinkovitost reboksetina u odnosu na druge antidepresive nove generacije (Cipriani i sur, 2009) može se povezati s činjenicom da je u liječenju depresije, uz učinak na noradrenergički sustav, ipak potreban i učinak na druge sustave.

Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

I duloksetin i venlafaksin nemaju nikakvog utjecaja na druge receptore, poput histaminskih, muskarinskih, dopaminergičkih i adrenerzičkih (Bymaster i sur, 2001). Venlafaksin blokira serotoninski transporter u nižim, a noradrenergički u višim dozama (Bymaster i sur, 2001), te se noradrenergički učinak postiže u dozama višim od 200 mg/dan (Richelson, 2001).

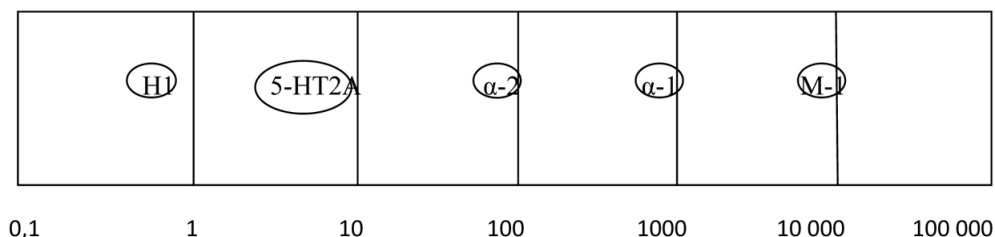
Duloksetin inhibira oba transportera u podjednakim dozama (Bymaster i sur, 2001).

Ova skupina antidepresiva ističe se po boljoj učinkovitosti na sindrom kronične boli, koji se u posljednje vrijeme učestalo navodi u literaturi. Naime, smatra se da i serotoninski i noradrenergički putovi (uzlazni i silazni) sudjeluju u provođenju signala neuropatske boli te tzv. „centralne boli“ u koju se ubrajaju fibromialgija, tenziona glavobolja te kronična bol u leđima (Greist, 2008). Ovi su simptomi vrlo česti u depresivnih bolesnika.

MAO INHIBITORI

Ovi antidepresivi danas se rijetko primjenjuju, čak i od strane vrlo iskusnih kliničara. Npr., u SADu se godišnje propiše nekoliko tisuća recepata za ovu skupinu antidepresiva, u odnosu na mnogo milijuna recepata koji se napišu za SSRI i SNRI (Stahl i Felker, 2008).

Neselektivni blokator oba MAO enzima dovodi do velikog porasta sva tri amina u mozgu, što se ne postiže niti jednim od ostalih antidepresiva. Stoga bi neselektivna blokada MAO teoretski predstavljala najsnažniji antidepresiv kakav danas poznajemo (Stahl i Felker, 2008). Međutim, ukoliko osoba koja dobiva MAO A konzumira hranu s visokim sadržajem tiramina, može doći do hipertenzivne krize. Naime, tiramin oslobađa noradrenalin iz neurona. Normalno MAO A već u jetri razgradi tiramin, a ako dio tiramina „izbjegne“ metabolizmu u jetri, MAO A u neuronima brzo razgradi višak oslobođenog tiramina. U slučaju da je MAO A blokirana antidepresivom, razvija se hipertenzivna kriza. Reverzibilni inhibitor (skupina reverzibilnih inhibitora, RIMA) MAO A, moklobemid ima mnogo manji rizik od nastanka tiraminske krize nego stariji, neselektivni i ireverzibilni blokatori MAO. Međutim, mnogo su opasnije interakcije između MAO I i serotonergičkih antidepresiva. Naime, ovakva kombinacija, zbog izazi-



Slika 1. Potentnost mirtazapina na pojedine receptore

Ki (nM) - što je vrijednost manja, potentnost je veća, napravljeno prema: Preskorn, 2000

vanja naglog porasta koncentracije serotonina u mozgu, što se ne može postići samo sa SSRI, može vrlo brzo dovesti do nastanka serotoninskog sindroma koji može biti fatalan. Ujedno je ovakva reakcija jedna od rijetkih primjera u medicini gdje jedna jedina doza drugog lijeka može rezultirati smrtnim ishodom (Gillman, 2006). U ovom su smislu najrizičnije kombinacije starijih, ireverzibilnih MAO I sa SSRI, kломipraminom i venlafaksinom. Podaci s moklobemidom su kontroverzni. Naime, navodi se da moklobemid dovodi do slabijeg porasta koncentracije serotonina u mozgu štakora, nego SSRI, za razliku od starijih MAO I. Posljedicom navedenog smatra se manja ozbiljnost serotoninskog sindroma u kombinaciji moklobemida i SSRI, ali i slabiji antidepresivni učinak moklobemida (Gillman, 2006). Kombinacija MAO I i simpatomimetika koji se nalaze u nazalnim dekongestivima i preparatima protiv prehlade, može dovesti do hipertenzivne reakcije, zbog aditivnog učinka simpatomimetika i akumuliranog noradrenalina u organizmu osobe koja uzimao MAO I (Stahl i Felker, 2008). Kombinacija MAO I i NRI dovodi do naglog porasta koncentracije noradrenalina (Stahl i Felker, 2008). Također valja izbjegavati uporabu MAO I s nekim analgeticima (tramadolom, pentazocinom, fentanilom, metadonom, meperidinim, dekstrometorfanom) koji ujedno povećavaju oslobađanje serotonina ili inhibiraju njegovu ponovnu pohranu (Gillman, 2006), kao i s antibiotikom linezolidom, koji se također

inhibitor MAO A i B (Stahl i Felker, 2008).

Noradrenergički i specifični serotonergički (NASSA), tj. blokatori serotoninskih 5HT2A i 5HT2C te noradrenergičkih α2 receptora

Jedini predstavnik ove skupine je mirtazapin, koji je po svom mehanizmu djelovanja jedinstven među antidepresivima. Učinak mirtazapina na pojedine receptore prikazan je u slici 1.

Iz navedene slike vidljivo je da mirtazapin u niskim terapijskim dozama najprije djeluje kao blokator histaminskih H1 receptora. U višim dozama djeluje kao antagonist serotoninskih 5-HT2A, 5-HT2C i 5-HT3 receptora, dok u još višim dozama djeluje kao blokator adrenergičkih α-2 receptora. Time se objašnjava činjenica da u nižim dozama ima sedativni učinak, dok se u višim dozama ovaj sedativni učinak gubi (Preskorn, 2000).

Modulatori unosa serotonina

Jedini pripadnik ove skupine je tianepetin. Njegov mehanizam djelovanja nije do kraja jasan. Ranije se smatralo da tianepetin povećava ponovnu pohranu serotonina u neuron i time smanjuje količinu raspoloživog serotonina, no taj je učinak upitan (Mück-Seler i sur, 2002). Danas se više pozornosti usmjerava na regulaciju odgovora na stres putem sustava hipotalamus-hipofiza (Preskorn i Ross, 2004), modulaciju

glutaminergičkog sustava (Reznikov i sur, 2007) te neuroplastičnost (Uzby, 2008). Utvrđeno je da tianeptin utječe i na transport dopamina (Preskorn i Ross, 2004). Unatoč činjenici da je mehanizam djelovanja tianeptina jedinstven ali i nedovoljno poznat, meta analiza je pokazala da je jednako učinkovit kao i SSRI (Kasper i Olié, 2002).

SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVNE POHRANE NORADRENALINA I DOPAMINA (NDRI)

Jedini pripadnik ove skupine je bupropion. Poznavajuću ulogu dopamina u kogniciji, ne iznenađuje podatak da je u bolesnika liječenih bupropionom došlo do oporavka kognitivnih funkcija (Gualtieri i Johnson, 2007). Bupropion je također i antagonist neuronalnih nikotinskih receptora (Wilkinson i sur, 2009). Također prestanak uzimanja nikotina dovodi do smanjenja razine dopamina u mezolimbickom sustavu što može imati depresogeni učinak (Domino i sur, 2009), odnosno, povisuje se prag za doživljavanje ugone (nagrade) (Paterson, 2007). Primjena bupropiona snižuje taj prag i ublažuje anhedoniju uzrokovanu apstinencijom od nikotina (Paterson, 2007). S druge strane, radi dopaminergičkog učinka je potrebno oprezno primijenjivati bupropion u osoba s psihotičnim poremećajima u anamnezi.

O mehanizmu djelovanja antidepresiva najviše spoznaja imamo zahvaljujući pretkliničkim studijama. Zajedničko je svim antidepresivima da djeluju na monoamine, povisujući razinu serotonina, i/ili noradrenalina i dopamina. To je teorija stara pola stoljeća. Međutim, danas znamo da ovim učinkom djelovanje antidepresiva mozak ne završava, nego tek počinje. Ukratko, nakon akutnog učinka, slijedi adaptacija receptora i transportera na povećanu količinu monoamina, te zapravo dolazi do smanjenja broja receptora, odnosno, transportera („down-regulacija“). Nakon 3 do 4 tjedna primjene duloksetina

i fluoksetina došlo je do smanjenja gustoće serotoninskog transportera u korteksu za oko 40%, što se povezuje s istodobnim nastupom anksiolitičkog učinka u miševa (Mirza i sur, 2007). Međutim, za razliku od fluoksetina i paroksetina, duloksetin je doveo i do smanjenja gustoće transportera i za noradrenalin, što ukazuje direktno na njegov dodatni učinak i na noradrenergički sustav (Mirza i sur, 2007). Upravo se desenzitizacija, za koju je potrebno nekoliko tjedana, smatra ključnom za nastup antidepresivnog učinka, ali i za ublažavanje akutnih nuspojava antidepresiva. Daljnja posljedica desenzitizacije jest promjena signalizacije unutar neurona. Dolazi do promjene aktivnost tzv. „drugog glasnika“, protein-kinaze, enzima koji kataliziraju fosforilaciju proteina unutar stanice. Na taj način se aktivnost proteina unutar neurona povećava ili smanjuje. Radi se o složenom nizu reakcija. Krajnji rezultat može biti i promjena ekspresije gena-npr, za različite faktore rasta, poput BDNFa. Slijedi modulacija ekspresije, što ima ulogu u neuroplastičnosti. Neuroplastičnost je u stvari adaptacija neurona. Ukoliko, naime, dolazi do stimulacije određenih neurona dovoljno dugo vremena, dolazi do promjene funkcije dendrita, bujanja aksona, sinaptogeneze, a možda čak i do neurogeneze. Radi se, dakle, o adaptaciji mozga na početnu promjenu u koncentraciji serotonina/noradrenalina/dopamina. Iz toga proizlazi i pretpostavka da utjecaj na sva tri sustava proizvodi u konačnici sličan učinak (Hamon i Bourgoin, 2006)

KLINIČKA PRIMJENA ANTIDEPRESIVA

Budući da je poremećaj neurotransmisije monoamina utvrđen u brojnim psihotičkim poremećajima, antidepresivi se primjenjuju i u brojnim drugim poremećajima, što prikazuje tablica 3.

U liječenju OKPa i paničnog poremećaja neophodna je snažna blokada serotoninskog transportera, koja se postiže samo

Tablica 3. Poremećaj neurotransmisije monoamina i psihički poremećaji

Monoamin	Depres. porem.	Opći anks. porem	Panični poremećaj	OKP	PMDD	Fobija	Pušenje	ADHD	Debljina	PTSP
Serotonin	X	X	X	X	X	X				X
Nor-adrenalin	X	X	X			X	X	X	X	X
Dopamin	X						X	X	X	

vrlo potentnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (Richelson, 2001). Stoga su serotonergički antidepresivi učinkoviti u liječenju OKPa, ali nisu u liječenju ADHD, dok je obrnut slučaj za noradrenergičke antidepresive (Hamon i Bourgoin, 2006). S druge strane, postoje brojni dokazi da je u depresiji disfunkcionalan i serotoninski, i noradrenergički i dopaminski sustav, te se stoga u terapiji depresivnog poremećaja primjenjuju antidepresivi koji djeluju na sva tri monoaminska sustava. Međutim, iako se depresivni poremećaj, po klasifikaciji, smatra jedinstvenim poremećajem, klinička slika je vrlo raznolika. Danas znamo da svi antidepresivi nisu jednako učinkoviti na sve simptome depresivnog poremećaja, što prikazuje slika 2.

Stoga, ovisno o ciljnim simptomima, odabiremo i antidepresive. Dok je pore-

mećaj i serotonina i noradrenalina i dopamina utvrđen u sniženom raspoloženju, ostali simptomi povezuju se s poremećajem nekog od navedenih monoamina. Stoga danas odabiremo antidepresiv s ciljem djelovanja na dominantne simptome. Također, biramo antidepresiv i prema nuspojavama koje želimo izbjeći, odnosno, u želji da umanjimo nuspojave koje bolesnik već ima, što je prikazano u tablici 4.

Također se primjenjuju kombinacije antidepresiva s različitim mehanizmima djelovanja, a u cilju poboljšanja učinkovitosti na što veći broj simptoma depresije, što prikazuje tablica 5.

Stječe se dojam da se antidepresivi u kliničkoj praksi često kombiniraju, a da o tome ima malo podataka u literaturi. Gore navedene studije uglavnom su otvorene, uključuju mali broj bolesnika, uglavnom rezistentnih na monoterapiju. Količina do-



Slika 2. Poremećaji monoamina u pojedinim simptomima depresivnog poremećaja (Nutt, 2008)

Tablica 4. Nuspojave koje želimo izbjeći/umanjiti i izbor antidepresiva

NUSPOJAVA	ANTIDEPRESIV IZBORA
Seksualna disfunkcija	Bupropion, mirtazapin, tianeptin
Nesanica	Mirtazapin, escitalopram
Hipersomnija	Venlafaksin, reboksetin, MAO I, bupropion
Mučnina	Bupropion, mirtazapin, moklobemid, reboksetin
Inhibiranost, umor	Venlafaksin, SSRI, duloksetin, bupropion,
Tjelesna težina	Fluoksetin, sertralin, bupropion, duloksetin < 60 mg/dan
Tjelesna težina	Mirtazapin, paroksetin

(Schatzberg, 2007; Papakostas, 2008)

kaza je premala da bi se donio zaključak da su te kombinacije uistinu sigurne i djelotvorne. U svakom slučaju, kod primjene kombinirane antidepresivne terapije mora se pridržavati dva pravila:

1) Uvijek se kombiniraju lijekovi s različitim, ali komplementarnim mehanizmi-ma djelovanja

2) Ne kombiniraju se lijekovi kod kojih očekujemo farmakokinetičke interakcije

Danas vrlo dobro znamo da ne postoji jedinstven uzrok depresivnog poremećaja, već mnogo nepovoljnih čimbenika djeluje sinergistički. Ako imamo na raspolaganju više antidepresiva različitih mehanizama djelovanja, veća je vjerojatnost da ćemo

Tablica 5. Opisane kombinacije antidepresiva nove generacije

OPISANE KOMBINACIJE	REZULTAT	AUTORI
Escitalopram + Bupropion	Dobra učinkovitost i podnošljivost	Leuchter i sur, 2008
Mirtazapin + Paroksetin	Dobra učinkovitost i podnošljivost, bolja učinkovitost kombinacije nego monoterapije mirtazapinom ili paroksetinom	Blier i sur, 2009
Mirtazapin + Venlafaksin	Dobra učinkovitost i podnošljivost	Mahli i sur, 2008
Duloksetin + Bupropion	Dobra učinkovitost	Papakostas i sur, 2006
Citalopram + Bupropion	Bolja učinkovitost kombinacije nego monoterapije citalopramom ili bupropionom, nema razlike u podnošljivosti	Lam i sur, 2004
Duloksetin + Reboksetin	Dobra učinkovitost, noradrenergičke nuspojave	Seguí i sur, 2009
Mirtazapin + Reboksetin	Dobra učinkovitost i podnošljivost	López-Muñoz i sur, 2006
Sertralin + Reboksetin	Slična učinkovitost i podnošljivost kao monoterapija venlafaksinom	Yazicioglu i sur, 2006

moći utjecati na poremećaj koji se dogodio u pojedinog bolesnika, a koji ne mora biti isti kao u nekog drugog bolesnika.

Literatura

1. Berrocoso E i Mico JA (2007) In vivo effect of venlafaxine on locus coeruleus neurons: Role of opioid, α 2-adrenergic and 5-hydroxytryptamine1A receptors. *J Pharmacol Experim Ther.* 322: 101-107
2. Blier P, Gobbi G, Turcotte JE, de Montigny C, Boucher N, Hébert C, Debonnel G (2009) *Eur Neuropsychopharmacol*, u tisku
3. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Wong DT (2001) Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol* 25 (6): 871-880
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JPT, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa
5. A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C (2009) Comparative efficacy and acceptability of new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 373: 746-758
6. Daws LC (2009) Unfaithful Neurotransmitter transporters: Focus on serotonin uptake and implications for antidepressant efficacy. *Pharmacology & Ther* 121: 89-99
7. Domino EF, Tsukada H, Harada N (2009) *Psychopharmacology* 204(1):149-53
8. Freo U, Merico A, Ermani M, Ori C (2008) cerebral metabolic effects of fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline in the conscious rat. *Neuroscience Lett* 436: 148-152
9. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeough-Geiss A, Krebs EE, Moore CG, Morgan L, Lohr KN (2008) Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 18; 149(10):734-50
10. Gillman K (2006) A review of serotonin toxicity data: implications for the mechanisms of antidepressant drug action. *Biol Psychiatry* 59: 1046-1051
11. Greist J (2008) Depression and pain. *J Clin Psychiatry* 69 (12): 1970-1978
12. Gualtieri CT i Johnson LG (2007) Bupropion Normalizes Cognitive Performance in Patients With Depression. *Medscape General Medicine.* 2007;9(1):22
13. Hajüs M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EHF. The selective norepinephrine reuptake antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drog Rev* 2004; 10 (1): 23-44
14. Hamon M i Bourgoin S (2006) Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects? *Eur Neuropharmacol* 16: 625-632
15. Henkel AV, Sperling W, Rotter A, Reulbach U, Reichardt C, Bönsch D, Maler JM, Kornhuber J, Wiltfang J. Antidepressant Drugs Modulate Growth Factors in Cultured Cells. *BMC Pharmacol* 2008: 8:6
16. Invernizzi RW i Garattini S (2004) Role of presynaptic α 2-adrenoreceptors in antidepressant action: recent findings from microdialysis studies. *Progress neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry* 28: 819-827
17. Kasper S i Olié JP (2002) A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression. *Eur Psychiatry.* 17 Suppl 3:331-40
18. Lam RW, Hossie H, Solomons K, Yatham LN (2004) Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 65(3):337-40
19. Leuchter AF, Lesser IM, Trivedi MH, Rush AJ, Morris DW, Warden D, Fava M, Wisniewski SR, Luther JF, Perales M, Gaynes BN, Stewart JW (2008) An open pilot study of the combination of escitalopram and bupropion-SR for outpatients with major depressive disorder. *J Psychiatr Pract.* 2008 Sep;14(5):271-80
20. López-Muñoz F, Rubio G, Alamo C, García-García P, Pardo A (2006) *Clin Neuropsychopharmacol* 29(4):192-6
21. Malhi GS, Ng F, Berk M (2008) *Aust N Z J Psychiatry* 42(4):346-9
22. Mayer EA, Tillisch K, Bradesi KS (2006) Modulation of the Brain-Gut Axis as a Therapeutic Approach in Gastrointestinal Di-

- sease. *Aliment Pharmacol Ther* 24(6):919-933
23. Millan MJ (2009) Dual- and triple-acting agents for treating core and co-morbid symptoms of major depression: novel concepts, new drugs. *Neurother* 6: 53-77
 24. Mirza NR, Nielsen ER, Troelsen KB (2007) Serotonin transporter density and anxiolytic-like effects of antidepressants in mice. *Progress Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry* 31: 858-866
 25. Mück-Seler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljević M, Mihaljević-Peles A (2002) The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26(7-8)
 26. Nutt D. Relationship of the neurotransmitters to the symptoms of major depression. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (Suppl E1): 4-7
 27. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CJ. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. 2001; 50 (1): 345-350
 28. Papakostas GI, Worthington JJ 3rd, Iosifescu DV, Kinrys G, Burns AM, Fisher LB, Homberger CH, Mischoulon D, Fava M (2006) The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 23(3):178-81
 29. Papakostas G. Tolerability of modern antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 (Suppl E1): 8-13
 30. Paterson NE (2007) *Eur J Pharmacol* 28;603(1-3):1-11
 31. Preskorn SH (2000) Imipramine, Mirtazapine, and Nefazodone: Multiple Targets. *Journal of Practical Psychiatry and Behavioral Health*, March 2000, 97-102
 32. Preskorn SH, Ross R (2004) Other antidepressants. U: Preskorn SH, Feighner JP, Stanga CY, Ross R. *Antidepressants: Past, present and future*, Springer: 263-325
 33. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians (2008) Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 18;149(10):725-33
 34. Rajkumar R, Pandey DK, Mahesh R, Radha R (2009) 1-(m-Chlorophenyl)piperazine induces depressogenic-like behaviour in rodents by stimulating the neuronal 5-HT(2A) receptors: proposal of a modified rodent antidepressant assay. *Eur J Pharmacol* 17;608(1-3):32-41
 35. Reznikov LR, Claudia CA, Piroli GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fade J (2007) Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur J Neurosci* 25 (10): 3109-3114
 36. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 511-527
 37. Schatzberg A (2007) Safety and tolerability of antidepressants: Weighing the impact on treatment decisions. *J Clin Psychiatry* 68 (Suppl 8): 26-34
 38. Seguí J, López-Muñoz F, Alamo C, Camarasa X, García-García P, Pardo A (2009) *J Psychopharmacol u tisku*
 39. Stahl S i Felker A (2008) Monoamine oxidase inhibitors: A modern guide to an unrequited class of antidepressants. *CNS Spectrum* 13 (19): 2-15
 40. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E (1997) pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporter. *Eur J Pharmacol* 340: 249-258
 41. Thompson JH. Serotonin and the alimentary tract. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1971; 2: 687-781.
 42. Thor KB, Kirby M, Viktrup L (2007) Serotonin and Noradrenaline Involvement In Urinary Incontinence, Depression and Pain: Scientific Basis for Overlapping Clinical Efficacy from a Single Drug, Duloxetine. *Int J Clin Pract*. 2007;61(8):1349-1355
 43. Tohda M, Nomura M, Nomura Y (2006) Molecular pathopharmacology of 5-HT_{2C} receptors and the RNA editing in the brain. *J Pharmacol Sci* 100: 427-432
 44. Uzbay TI (2008) Tianeptine: Potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. *Progress Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32 (4): 915-924
 45. Westenberg HGM, Sandner C (2006) Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract* 60 (4): 482-491



46. Wilkinson J, Carroll F, Bevins R (2009) An investigation of bupropion substitution for the interoceptive stimulus effects of nicotine. *J Psychopharmacol* 33(1):1-10
47. Yazicioglu B, Akkaya C, Sarandol A, Akgoz S, Saygin Eker S, Kirli S (2006) A comparison of the efficacy and tolerability of reboxetine and sertraline versus venlafaxine in major depressive disorder: a randomized, open-labeled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30(7):1271-6
48. Zetin M, Hoepner CT, Bjornson L (2006) rational antidepressant selection: Applying evidence-based medicine to complex real-world patients. *Psychopharmacol Bull* 39 (1): 38-39

Kako odabrati najuspješniju antidepresivnu terapiju?

Miro Jakovljević

Unatoč dostupnosti relativno velikog broja djelotvornih, sigurnih i dobro podnošljivih antidepresiva, kao i značajnim multiperspektivnim spoznajama o etiopatogenezi depresije, antidepresivna terapija u veoma visokom postotku ne ostvaruje ni željene ni očekivane rezultate. Prema nekim podacima svega 1/3 bolesnika kojima se prvi put propiše antidepresiv podignu lijek, a od onih koji uzimaju antidepresiv trećina prestaje uzimati lijek nakon 3 mjeseca (Mitchell 2006). Tijekom terapije održavanja čak i do 70% bolesnika prije vremena prestaje uzimati antidepresivnu terapiju, čak i kad su im propisani novi antidepresivi. Većina bolesnika, čak i do 60% njih, čak i nema potrebu obavijestiti liječnika o neuzimanju lijekova (Mitchell 2006). Uz uvid bolesnika u prirodu bolesti i njezino liječenje, kvaliteta odnosa liječnik-bolesnik, povjerenje bolesnika u liječnika konkretno i psihijatriju općenito, stav bolesnika prema lijekovima i liječenju, te njegov subjektivni doživljaj antidepresivne terapije bitno utječu na pridržavanje uputa o uzimanju antidepresiva i konačni ishod liječenja. Rezultati poznate STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) studije također nisu nimalo optimistični. U ovoj studiji depresivni bolesnici liječeni su inicijalno citalopramom, selektivnim inhibitorom ponovnog unosa serotonina, a kod bolesnika kod kojih se ne uspostavi remisija, liječenje se moglo nastaviti sertralinom, bupropionom ili venlafaksinom ili pak kognitivnom terapijom (Trivedi i sur. 2006). Svega oko 30% depresivnih bolesnika ušlo je u remisiju nakon 8 tjedana liječenja, pri čemu su najbolji rezultati liječenja dobiveni kod žena koje su imale jak osobni poriv za postignućem (Fle-

ischhacker & Goodwin 2009). Najlošiji ishod terapije citalopramom bio je u bolesnika čija je indeksna depresivna epizoda dulje trajala, koji su imali veći psihijatrijski (anksiozni poremećaji, zlouporaba droga) ili somatski komorbiditet, lošije funkcioniranje pri uvođenju terapije i lošiju kvalitetu života. Nakon prelaska na novi antidepresiv ili kognitivnu terapiju, oko 30% depresivnih bolesnika je ušlo u remisiju u svim ispitivanim skupinama (Rush i sur. 2006, Trivedi i sur. 2006, prema Fleischhacker & Goodwin 2009), pri čemu je terapijski uspjeh bio nešto slabiji u skupini bolesnika liječenih kognitivnom terapijom, ali bez statističke značajnosti (Thase i sur. 2007, prema Fleischhacker & Goodwin 2009).

TEMELJI USPJEŠNE ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

Uspješna antidepresivna terapija temelji se na racionalnom, kreativnom, sistemskom i holističkom mišljenju i procesiranju informacija, a ne samo na statističkom mišljenju i terapijskim algoritmima. Racionalna psihofarmakoterapija uključuje racionalne kombinacije lijekova koji imaju sinergistički terapijski učinak, smanjuju izraženost i broj nepoželjnih nuspojava, pokrivaju sve aspekte kliničke slike i dovode do brzog poboljšanja i zadovoljavajuće remisije (vidjeti Jakovljević 2004). Učinak antidepresiva ne ovisi samo o njihovim farmakodinamskim i farmakokinetičkim svojstvima, već i o kontekstu u kojemu ih liječnik propisuje, a bolesnici uzimaju. Uz stručnost i iskustvo liječnika, poznavanja farmakodinamike i farmakokinetike antidepresiva (Stahl 2008, Schatzberg & Nemeroff 2006), te rezultata kontroliranih dvostruko slijepih, ali i pragmatičnih i naturalističkih stu-

dija, što omogućuju racionalan izbor anti-depresivne terapije, iznimno je važno kreiranje terapijskog konteksta u kojemu će primjenjena farmakoterapija ostvariti optimalni učinak. Kreativna psihofarmakoterapija (vidjeti: Jakovljević 2009) temelji se na multiperspektivnom, personaliziranom i individualiziranom pristupu liječenju s ciljem iznalaženja najuspješnije terapije za konkretnog bolesnika s kojom će on biti zadovoljan i uz koju će moći uspješno funkcionirati u obitelji, na radnom mjestu i u društvenom životu.

TRANSDISCIPLINARNA HOLISTIČKA INTEGRATIVNA NA OSOBU USMJERENA TERAPIJA

Racionalna i kreativna psihofarmakoterapija depresije samo je temelj multiperspektivnog, holističkog i integrativnog liječenja depresije, koje uključuje biološku (tjelesnu), psihološku, socijalnu i duhovnu dimenziju (vidjeti Lake 2007, Jakovljević 2008). Transdisciplinarna, holistička, integrativna, na osobu usmjerena terapija depresije ima za cilj ne samo zaustavljanje patogenetskih procesa i propadanja mozga, već i poboljšanje neuroplastičnosti i salutogenetskih procesa. U prvoj fazi liječenja, tijekom akutne epizode bolesti, primarna perspektiva koja određuje primarni terapijski izbor je perspektiva bolesti (poremećaj neuroplastičnosti, disfunkcija mozga, mentalna disfunkcija), a primarna terapija je racionalna psihofarmakoterapija u kombinaciji s primjerenim psihoterapijskim tehnikama. U fazi stabilizacije sve veću ulogu imaju bihevioralna, dimenzionalna i kognitivna perspektiva s ciljem poticanja pozitivnog mišljenja, promjene ponašanja i životne filozofije, izbjegavanja štetnih situacija i aktivnosti. U fazi prevencije nove epizode, ako se želi postići potpuno izlječenje, narativna (perspektiva životna priče ili skripta), kibernetičko-sistemska i duhovna perspektiva, određuju terapijsku strategiju s ciljem novog životnog (life coaching i well-being) i profesionalnog (professional coaching) učenja, prepoznavanja prave životne misije

i autentičnog smisla življenja, te proaktivnog kreiranja novih životnih okolnosti i uspješne životne priče (vidjeti Jakovljević 2008). Terapijski paket zdravog životnog stila uključuje još i psihoedukaciju, zdravu prehranu, tjelesne aktivnosti i raznovrsnu rekreaciju.

Literatura

1. Fleischhacker WW & Goodwin GN: Effectiveness as an outcome measure for treatment trials in psychiatry. *World Psychiatry* 2009; 8:23-27.
2. Jakovljević M: Depresivni poremećaji – Od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Pro Mente d.o.o., Zagreb, 2004.
3. Jakovljević M: Contemporary psychopharmacotherapy in the context of brave new psychiatry, well-being therapy and life-coaching. *Psychiatria Danubina* 2007; 19:195-201.
4. Jakovljević M: Integrative brave new psychiatry of the person, for the person, by the person and with the person: The postmodern turn. *Psychiatria Danubina* 2008; 20:2-5.
5. Jakovljević M: Transdisciplinary holistic integrative psychiatry – a wishful thinking or reality? *Psychiatria Danubina* 2008; 20:341-348.
6. Jakovljević M: The side-effects of psychopharmacotherapy: conceptual, explanatory, ethical and moral issues – Creative psychopharmacotherapy instead toxic psychiatry. *Psychiatria Danubina* 2009; 21:86-90.
7. Lake J: Integrative management of depressed mood. U knjizi Lake J: *Textbook of Integrative Mental Health Care*, 141-179. Thieme, New York 2007.
8. Mitchell AJ: High medication discontinuation rates in psychiatry. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 26:109-112.
9. Shatzberg AF, Nemeroff CB: *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, 2006.
10. Stahl SM: *Stahl's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press, 2008.
11. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR i sur.: Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D – Implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163:28-40.

Anksiozni poremećaji, antidepresivi i kognitivno-bihevioralna terapija

Dražen Begić

UVOD

Anksioznost je najčešća ljudska emocija. Ona se javlja u dva oblika: normalna i patološka anksioznost. Normalna se anksioznost pojavljuje u realno opasnim situacijama (gdje su vrste opasnosti različite, mnogobrojne i za neku osobu individualno određene). Ona omogućuje izbjegavanje ili suprotstavljanje opasnosti. Evolucijski gledano realna anksioznost je omogućila preživljavanje ljudske vrste. Glavna je karakteristika ove anksioznosti da ju možemo kontrolirati.

Kada se dogodi suprotno (anksioznost kontrolira nas, naše emocije, misli, postupke, cjelokupno ponašanje) govorimo o patološkoj anksioznosti. Obično se spominju slijedeći kriteriji koji određuju kada normalna prelazi u patološku anksioznost:

- anksioznost se javlja dugo nakon prestanka realne opasnosti
- javlja se mimo opasnosti
- ometa funkcioniranje pojedinca i njegove okoline.

Ona se javlja u gotovo svih psihijatrijskih entiteta. Anksioznost treba promatrati kao kontinuum, na čijem je jednom kraju normalna, svakodnevna anksioznost, a na drugom patološka koja se nalazi u gotovo svim psihopatološkim poremećajima. Kod anksioznih poremećaja ona dominira kliničkom slikom, dok se kod ostalih poremećaja (depresija, shizofrenija, paranoidni poremećaji, bolesti ovisnosti, poremećaji ličnosti) javlja kao sekundarni simptom.

Anksioznost se liječi na različite načine. Farmakoterapija i psihoterapijski postupci su najprimjenjivani. Lijekovi koji se kori-

ste su anksiolitici (benzodiazepinski, nebenzodiazepinski), antidepresivi (SIPPS – selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i ostali), te drugi lijekovi (propranolol i sl.). Psihoterapijski su postupci brojni i dolaze iz područja svakog psihološkog paradigmatškog modela. Suvremeni koncept liječenja srednje teških i teških anksioznih poremećaja obuhvaća kombiniranu racionalnu farmakoterapiju i kognitivno-bihevioralnu psihoterapiju. O tome će biti govora u ovom tekstu.

ETIOLOGIJA ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Psihoanalitička tumačenja

Ove su hipoteze brojne i većinom se temelje na učenju S. Freuda koji na početku svoga rada postavlja teoriju o *transformaciji libida u strah*, a kasnije smatra da se anksioznost javlja kao odgovor *ega* na nesvjesne impulse iz *ida* (tzv. *signalna teorija straha*). Anksioznost tu predstavlja signal buduće opasnosti.

S. Cameron i J. Bowlby izgrađuju teoriju o *strahu od separacije*. Strah od odvajanja se javlja u situacijama kada pojedinac doživljava da se odvaja od bliske osobe ili kada je ova zanemaruje.

H. S. Sullivan misli da je rana veza između majke i djeteta odgovorna za kasniji nastanak straha kod djeteta. Majčina se anksioznost „prenosi“ na dijete.

Bihevioralne teorije

Bihevioralni model počiva na teorijama učenja. Anksiozni je poremećaj kondicio-

nirana reakcija na okolinske uvjete. Radi se o uvjetovanju (*kondicioniranju*) podražaja i reakcija. Npr. dijete pri čitanju naglas doživi neko neugodno iskustvo (smiju mu se drugi učenici) te svaki idući puta kada čita naglas osjeća neugodu. Moguće je da se tjeskoba, putem *generalizacije*, proširi i na svako govorenje pred drugim ljudima. Tako se u konačnici javi socijalna fobija.

Bihevioralne teorije su našle svoju potvrdu u vrlo učinkovitim terapijskim intervencijama, koje uključuju ponavljano suočavanje s izvorom straha, relaksacijske tehnike, probe ponašanja i slično. U kombinaciji s kognitivnim intervencijama one su najmoćniji psihoterapijski okvir za liječenje anksioznih poremećaja.

Kognitivne teorije

Anksiozni su poremećaji uvjetovani pogreškama u percepciji opasnosti. Anksiozni pojedinci opažaju opasnosti ondje gdje ih zapravo nema ili preuveličavaju negativne posljedice realno postojećih opasnosti.

Genetska uvjetovanost

Značajno češće se anksiozni poremećaj javlja u obiteljima kod kojih je taj poremećaj već postojao. Cohen M.E. (1951.) utvrđuje da je rizik obolijevanja od anksioznog poremećaja 0,9 %, a 16 % ako je bliski rođak ima isti poremećaj. Crowe R.R. (1983.) ponavlja ovo istraživanje i izvješćuje o riziku od 1,8 % i 17 %.

Studije na blizancima su malobrojne, ali konzistentnih rezultata i ukazuju na veću zastupljenost ovih poremećaja kod monozigotnih blizanaca. Još uvijek se ne zna koji je temelj genskog prijenosa: poligen-ski, model dominantnog gena, autosomno dominantni model.

Hiperfunkcija autonomnog živčanog sustava: Stimulacija autonomnog živčanog sustava dovodi do anksioznih fenomena (ali i popratnih kardiovaskularnih, gastro-intestinalnih i respiratornih simptoma). Mnogi bolesnici s anksioznim poremećaji-

ma pokazuju povećanje funkcije autonomnog živčanog sustava.

Neurotransmitterski model

Noradrenergička funkcija u nastanku anksioznosti vidi se iz činjenice da stimulacija noradrenergičkih područja (poglavito *locus coeruleus*) dovodi do anksioznih fenomena. Većina istraživanja potvrđuju povećanje metabolita norepinefrina u urinu anksioznih bolesnika (manji broj istraživanja ne daje ovakve rezultate).

Poznat je utjecaj pojedinih adrenergičkih agonista i antagonista na ljudsko ponašanje. Tako isoproterenol (β adrenergički agonist) i johimbin (2 adrenergički antagonist) uzrokuju anksioznost, a klonidin (2 adrenergički agonist) smanjuje anksioznost.

Serotonin se smatra bitnim za nastanak anksioznih (i depresivnih) simptoma. Na animalnom je modelu dokazano da primjena serotonina dovodi do anksioznog ponašanja. Dobri terapijski rezultati koji se postižu primjenom selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) ukazuju na značenje promijenjene serotoninske ravnoteže u anksioznim poremećajima.

GABA (amino maslačna kiselina) je najznačajniji inhibitorni neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu. Benzodiazepinski anksiolitici djeluju na GABA-er-gičke receptore podskupine A.

Drugi neurotransmiteri koji se povezuju s etiopatogenezom anksioznosti su dopamin, histamin, acetilkolin, sustav endogenih opijata. Njihova uloga nije pojedinačna već u međuodnosu pojedinih neurotransmitera kojim je narušena početna ravnoteža.

VRSTE ANKSIOZNIH POREMEĆAJA

Ako je anksioznost jedini ili glavni (vodeći) simptom govorimo o anksioznom poremećaju. Zajedničke karakteristike

ovih poremećaja su bimodalno javljanje (oko 20. i krajem 30. godina života), veća učestalost u žena, stres kao jedan od najvažnijih trigera, sve češća pojava ovih poremećaja (živimo u „eri anksioznosti“).

Panični poremećaj bez agorafobije

Napadaji (atake) paničnog straha, koji nastaju spontano i nisu uvjetovani životno opasnom situacijom, niti prisustvom drugih psihijatrijskih i/ili somatskih poremećaja. Dva puta češći kod žena. Prevalencija je 1.5–3 %. S obzirom na dob najčešće je bimodalna distribucija (javlja se u adolescenciji i kasnim tridesetim godinama).

Klinička slika: Počinje naglo u obliku kratkotrajnih napada intenzivnog straha te osjećaja užasa i nadolazeće propasti. Prisutni su: lupanje srca, gušenje, vrtoglavica, nesvjestica, strah od smrti, strah od infarkta, strah „da će se poludjeti“.

Terapija: Farmakoterapija (anksiolitici: niskopotentni vs. visokopotentni benzodiazepini, SIPPSS i drugi antidepresivi); kognitivno-bihevioralna terapija.

Panični poremećaj s agorafobijom

Poremećaj koji se manifestira intenzivnim strahom od otvorenog prostora, javnih mjesta i od prisustva mnoštva ljudi, kada se bolesnik ne može brzo skloniti na sigurno mjesto. Tri puta češće kod žena.

Klinička slika: Napadi straha kada se bolesnik nalazi izvan kuće odnosno područja koje osjeća „još sigurnim“. Javlja se nemir, nelagoda, panična ataka, lupanje srca, vrtoglavica, opća slabost.

Terapija: Farmakoterapija (anksiolitici, SIPPSS antidepresivi); kognitivno-bihevioralna terapija.

Agorafobija bez prethodne anamneze paničnog poremećaja

Strah od mjesta ili situacije i izbjegavanje mjesta ili situacije iz kojih bi bijeg bio otežan ili nemoguć.

Klinička slika: Agorafobični strah javlja se u karakterističnim situacijama (osoba je sama izvan doma, na putovanju, u gužvi, u redu). Bolesnik izbjegava takve situacije ili zahtjeva stalnu prisutnost drugih ljudi.

Terapija: Racionalna farmakoterapija, kognitivno-bihevioralna terapija.

Specifična fobija

Naziva se i *izolirana fobija* (prije se koristio termin *jednostavna fobija*). To je strah od specifičnih situacija i objekata, koji djeluju zastrašujuće pa ih bolesnik izbjegava i zbog toga postoji radna i socijalna disfunkcija. Osoba prepoznaje da je strah pretjeran i nerazuman. Prevalencija tijekom života kreće se oko 10 %.

Klinička slika: Očituje se kao strah od životinja (zmijske, pauke); strah od prirodnog okoliša (grmljavina, visina, voda); strah od krvi, injekcije, povrede; situacijski tip (zatvoreni prostor).

Terapija: Bihevioralna terapija i farmakoterapija (anksiolitici, β adrenergički blokatori).

Socijalna fobija (socijalni anksiozni poremećaj)

Strah od ljudi i socijalnih situacija, odnosno socijalnog izlaganja gdje bi osoba mogla doživjeti neugodnost, poglavito kod javnog nastupa (više slušača, nepoznati ljudi). Bolesnici misle da ih druge osobe pažljivo promatraju te da ih mogu poniziti i uvrijediti. Češće kod žena, prevalencija 10 – 13 %. Postoji obiteljska sklonost pojavljivanju ovoga poremećaja (više nego kod nekih drugih anksioznih poremećaja).

Klinička slika: Značajan i trajan strah zbog jedne ili više socijalnih situacija ili javnih nastupa. Osoba prepoznaje da je strah pretjeran i nerazuman. Pojavljuju se poteškoće u socijalnom funkcioniranju, na radnom mjestu, u emocionalnoj vezi.

Terapija: Bihevioralna terapija, farmakoterapija (anksiolitici).

Opći (generalizirani) anksiozni poremećaj

Karakteriziran slobodno lebdećim, neodređenim strahom, tjeskobom, strepnjom, strašljivim iščekivanjem, psihomotornom napetošću, hipereaktivnošću autonomnog živčanog sustava.

Nešto je češći kod žena, prevalencija je do 5 %.

Klinička slika mora zadovoljiti ove kriterije:

- pretjerana zabrinutost i anksioznost
- osoba s teškoćom kontrolira zabrinutost
- tri ili više od slijedećih simptoma: nemir; osjećaj kao da je "na rubu živaca"; lako umaranje; teškoće koncentracije; razdražljivost; poremećaji spavanja.

Terapija: Farmakoterapija (anksiolitici, β adrenergički blokatori), psihoterapija (KB, tehnike relaksacije).

Akutni stresni poremećaj

Radi se o akutnoj reakciji na stres (bolje rečeno stresor) koja se javlja u roku nekoi-ko minuta ili sati (rjeđe dana) nakon izlaganja stresogenom događaju.

Klinička slika: Poremećaj svijesti, dezorijentacija, smanjenje pažnje, nesposobnost shvaćanja, depersonalizacija, derealizacija, disocijativna amnezija. Ovi se simptomi povlače u roku od mjesec dana. Ako simptomi traju dulje postavlja se dijagnoza posttraumatskog stresnog poremećaja (ako su ispunjeni ostali kriteriji za taj poremećaj).

Terapija: Simptomatska (farmakoterapija, suport, kratka psihoterapija).

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP)

Ovaj je poremećaj odgođeni ili produženi odgovor na stresni događaj.

Osnovni preduvjet za pojavu PTSP-a je izlaganje ekstremnom traumatskom iskustvu (bilo da je ugrožena sama osoba ili je

ona svjedok ugrožavanja drugih). Traumatski događaji mogu biti izazvani od drugih ljudi (rat, otmica, zarobljavanje, mučenje, fizičko i spolno zlostavljanje), u prometu, u stanju teških bolesti, kod prirodnih nepogoda (potres, poplava, požar).

Osjećaj bespomoćnosti je ključan za razvitak PTSP-a.

Klinička slika: Za dijagnozu PTSP-a moraju biti prisutni simptomi iz sve tri skupine:

- izbjegavanje svega onoga što podsjeća na traumatski događaj
- ponovno proživljavanje traumatskog iskustva (*flash back* epizode, „ružni“ snovi)
- simptomi pojačane pobudenosti.

Težina poremećaja ovisi o intenzitetu i karakteru samog traumatskog događaja, premorbidnom funkcioniranju, (ne)postojanju drugog psihijatrijskog poremećaja, ranijim zlostavljanjima i agresivnom ponašanju, socioekonomskom statusu, inteligenciji.

Procjena stupnja traumatičnosti nekog događaja je uvijek individualna.

Postoje barem dva različita podtipa PTSP-a (impulzivni, heteroagresivni, sa simptomima trajne pobudenosti i depresivni, autoagresivni sklon samookrivljanju).

Terapija: Psihofarmaci (anksiolitici, hipnotici, antidepresivi, antipsihotici – ne nužno tim redosljedom), psihoterapija (u svim raspoloživim varijantama), socioterapija.

Opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP)

Prisutnost prisilnih misli i pokreta (radnji). Podjednaka spolna zastupljenost. Prevalencija oko 2.5 %. Prisilne misli u okviru ovog poremećaja treba razlikovati od onih u istoimenom poremećaju ličnosti. Također treba misliti na mogućnost da shizofrenija može započeti prisilnim mislima.

Klinička slika: Prisilne misli nameću se mimo volje oboljelog, on shvaća njihovu besmislenost, ali se ne može njima odupri-

jeti. Uz misli (opsesije), mogu se javiti i prisilne radnje (kompulzije). Nakon što učini prisilnu radnju bolesnik ne osjeća zadovoljstvo ni smirenje (kao kod impulzivnih reakcija).

Terapija: Farmakoterapija (anksiolitici, SIPPS, selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina, rijetko i antipsihotici), bihevioralna terapija.

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT)

Ova terapija sastoji se iz dva različita modela koji se nadopunjuju. Ako se primjenjuje kognitivna terapija ona primarno djeluje na kognitivne procese, ali kasnije pokaže pozitivne promjene i u ponašanju bolesnika. I obratno, bihevioralna terapija će u konačnici dovesti i do kognitivnih promjena. Najbolji se rezultati postižu ako se ove dvije terapije primjenjuju kombinirano i istovremeno.

Kognitivna terapija (KT)

Polazi od pretpostavke da su u osnovi psihičkih poremećaja promijenjeni kognitivni procesi. Da bi djelovali na simptom moramo pronaći i ispraviti negativne automatske misli, kognitivne distorzije i pogrešna bazična vjerovanja.

Automatske misli su brze, kratke, evaluacijske misli kojih obično nismo svjesni. One su pratilac svih naših doživljavanja, emocija i ponašanja. Problem su *negativne automatske misli*. **Bazična uvjerenja i pretpostavke** su rano nastala vjerovanja o sebi, drugima, svijetu oko nas. Ova uvjerenja čine tzv. *kognitivnu shemu*. Teško je do njih doprijeti i teško ih je mijenjati. O njima ovise naše automatske misli.

Kognitivne distorzije su iskrivljena mišljenja koja utječu na svaki naš doživljaj, osjećaj, odnos s drugima. To su: razmišljanje tipa „sve“ ili „ništa“, pretjerana generalizacija, preuveličavanje, minimiziranje, arbitrarno zaključivanje, selektivna apstrakcija.

Indikacije za KT

- depresivnost
- generalizirana anksioznost
- napadaji panike
- socijalna anksioznost
- hipohondrija
- poremećaji hranjenja
- opsesivno-kompulzivni poremećaj
- posttraumatski stresni poremećaj.

Kognitivne tehnike

- tehnike za mijenjanje i kontrolu ponašanja
- identifikacija i izazivanje automatskih misli
- refokusiranje pažnje
- zaustavljanje misli (stop tehnika)
- otkrivanje i uklanjanje kognitivnih distorzija
- reatribucija
- kognitivna proba
- mijenjanje bazičnih uvjerenja i pretpostavki.

Bihevioralna terapija (BT)

Temelji na teoriji učenja i modelima eksperimentalne psihologije. Osnovna ideja ovog pristupa je da je svako ponašanje naučeno, te da je svaki psihički simptom također naučen. BT model izdvaja, mjeri i mijenja odstupajuće ponašanje.

Indikacije za BT

1. Problem

- jasno izdvojeno ponašanje
- može se uočiti što mu prethodi i što mu slijedi (A, B, C shema)
- monosimptomatski poremećaji

2. Klijent (aktivna suradnja, je li motiviran)

3. Okolina (“medijatori”)

4. Terapeut: Zna, hoće i može raditi s određenom osobom i određenim problemom.

Cilj tretmana u BT mora biti: specifičan i jasan; mjerljiv; realističan; formuliran u pozitivnim terminima; cilj samog klijenta;

u skladu sa stavovima i vrijednostima (klijentovim i našim); planiran i dostiživ u razumnom vremenu.

Bihevioralne tehnike

- Sistematska desenzitizacija (postupno i s relaksacijom)
- Tehnike izlaganja (preplavljanje)
- Pozitivno potkrepljivanje
- Modeliranje
- Averzivna terapija
- Biofeedback
- Probe ponašanja.

KBT predstavlja kombinaciju ova dva terapijska modela. U praksi se KBT kombinira i s drugim terapijskim pristupima (tehnikama relaksacije, farmakoterapija). Tehnike relaksacije dovode do smirujućeg učinka na klijenta, bez obzira dominiraju li anksioznost, napetost, uznemirenost kao vodeći ili sekundarni simptom psihijatrijskog poremećaja. Ovih tehnika ima puno, a najpoznatije su tehnika dubokog disanja, progresivna mišićna relaksacija, vođeno zamišljanje.

Antidepresivi

Antidepresivi su lijekovi koji uklanjaju ili smanjuju depresivne simptome. Oni se tradicionalno primjenjuju u terapiji poremećaja raspoloženja (depresija, distimija, bipolarni poremećaji raspoloženja u depresivnim fazama). Primjenjuju se i u drugim poremećajima: poremećaji hranjenja (i u drugih bihevioralnih sindroma udruženih s fiziološkim poremećajima), kronični bolni sindrom, ovisnosti, premenstrualni sindromi, poremećaji ličnosti, shizofrenija, PTSP, OKP. U novije vrijeme otvoreno je novo veliko indikacijsko područje za antidepresive – to su anksiozni poremećaji (dakle ne samo PTSP i OKP, nego fobije, panični poremećaji, generalizirani i drugi anksiozni poremećaji). U tu svrhu koriste se SIPPS, ali i drugi antidepresivi. Osnovni razlozi za ovu primjenu su:

- pokazali su se učinkoviti(ji)
- ne stvaraju ovisnost

- relativno manje nuspojave.

Katkada će antidepresivi na početku dovesti do pogoršanja kliničke slike anksioznog poremećaja. Naime, radi se o paradoksalnom javljanju uznemirenosti i pojačane anksioznosti kao ranoj nuspojavi antidepresivne terapije. To se vidi kod bolesnika s različitim psihijatrijskim poremećajima, ali kod anksioznih bolesnika to je posebno značajno jer jedna trećina ih zbog toga prekida uzimanje terapije. Na ovu mogućnost treba misliti, te educirati bolesnika (i njegovu obitelj) o toj situaciji, intenzivirati psihoterapijski proces te dodati anksiolitik (benzodiazepinski npr.). Drugim riječima ne treba zazirati od kombinacije antidepresiva i anksiolitika. Nakon kraćeg vremena ta pojačana anksioznost se povlači i tada možemo smanjivati ili u potpunosti ukloniti anksiolitik a ostaviti samo antidepresiv.

SIPPS (SSRI)

Oni su prvi izbor u terapiji velikih depresivnih epizoda, ali i u mnogih anksioznih poremećaja. Djeluju povećavajući koncentraciju serotonina u sinaptičkoj pukotini. Najznačajniji su predstavnici fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram, escitalopram. U različitim anksioznim poremećajima pokazuju značajnu učinkovitost.

- OKP: U polovice bolesnika smanjuju 25 – 35% simptoma poremećaja u prvom razdoblju. Učinkovitiji su kod kompulzija i tikova nego kod drugih simptoma OKP-a. Fluvoksamin se najčešće preporučuje kao prvi izbor.
- Panični poremećaj: Neka su istraživanja (ne sva) pokazala da se zadovoljavajuće stanje postiže višim terapijskim dozama (većim nego što su uobičajene za depresivne poremećaje).
- Fobije: SIPPS su se pokazali učinkoviti kod različitih fobičnih poremećaja (uključujući agorafobiju i socijalnu fobiju). Kod bolesnika sa socijalnom fobijom uočeni su češći relapsi pa se u toj indikaciji preporuča produljena terapija

- (više od godinu dana) te kombinacija s kognitivno-bihevioralnom terapijom.
- PTSP: Kod žrtava zlostavljanja u dječjoj dobi ovi lijekovi su pokazali najmanju učinkovitost. Kod civilnog PTSP-a (osobito u žena) učinkovitim se pokazao sertralin. U ratnom PTSP-u najviše se preporučuju fluoksetin, paroksetin, sertralin,
 - GAP: Najučinkovitiji su paroksetin, sertralin, escitalopram.
 - Anksiozni poremećaji u djece (OCD, fobije, anksiozno-depresivne smetnje): Preporučuje se fluoksetin.

SNRI

Inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina su potentniji od inhibitora serotonina.

Venlafaksin je vrlo učinkovit u kratkom i dugom tretmanu u bolesnika s GAP-om, te u socijalnoj fobiji.

NDRI

Inhibitori ponovne pohrane norepinefrina i dopamina.

Bupropion HCL se preporučuje u miješanim anksiozno-depresivnim poremećajima.

NaSSA

Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi.

Mirtazapin se pokazao učinkovitim u paničnom poremećaju, GAP-u, OKP-u, te nekada i u PTSP-u.

Triciklički antidepresivi

Imipramin: Panični poremećaj, agorafobija, GAP.

Doksepin: Miješani anksiozno-depresivni poremećaji.

Klomipramin: Panični poremećaj, OKP.

Inhibitori monoaminoooksidaze (MAO)

Moklobemid: Neka istraživanja (ne sva) su pokazala učinkovitost u socijalnim fobijama.

Fenelzin i tranilcipromin za panične poremećaje i OKP.

Razlozi za kombiniranu primjenu antidepresiva i KBT-a

Brojni su dokazi koji potvrđuju identično djelovanje KBT i psihofarmaka, u ovom slučaju antidepresiva.

Baxter K.R. (1992.) koristeći PET u bolesnika s OKP-om utvrdio smanjenje metaboličke aktivnosti u *n. caudatus* nakon primjene fluoksetina i KBT.

Schwartz J.M. (1996.) utvrdio da PET pokazuje istovjetne metaboličke promjene u bolesnika s OKP-om po primjeni antidepresiva i KBT.

Tiihonen J. (1997.) je pokazao kako KBT povećava razinu serotonina u SZS-u (kao i antidepresivi).

Brody H. (2001.) koristi PET i opisuje metaboličke promjene u bolesnika s anksiozno-depresivnim poremećajima. Ove se promjene normaliziraju nakon primjene serotoninergičkih antidepresiva ili KBT-a.

Furmark T. (2002.) je pronašao značajno smanjenje metaboličke aktivnosti u *amigdalama* i *hipokampusu* anksioznih bolesnika tretiranih KBT-om ili citalopramom.

Mnoga istraživanja pokazuju sličnu učinkovitost KBT-a i antidepresiva u različitim poremećajima.

Eng W. (2001.) istražuje učinkovitost KBT-a u socijalnoj fobiji. KBT je podjednako učinkovit kao i lijekovi u tretmanu socijalne anksioznosti, ali je jeftiniji.

Nemeroff C.B. (2003.) je utvrdio podjednako učinkovito djelovanje nefazodona i KBT-a.

Najbolji rezultati u anksioznim poremećajima postižu se kombiniranom primjenom antidepresiva i KBT-a.

Greist J.H. (1998.) uspoređuje klomipramin i KBT u bolesnika s OKP-om. Kod lakših poremećaja podjednako su dobri lijek ili psihoterapija. Kod srednjih i teških oblika kombinacija je bolja od samostalne th.

Keller M.B. (2000.) promatra je uspješnost nefazodona, KBT-a i kombinirane th. u 681 depresivnog bolesnika. Učinak samog lijeka i same psihoterapije je podjednak, ali značajno manji nego u kombinaciji ovih tretmana.

ZAKLJUČAK

Rezultati dosadašnjih istraživanja i svakodnevna klinička praksa daju nam za pravo tvrditi da se kod anksioznih poremećaja (poglavito srednje teških i teških) najboljom pokazala kombinirana primjena anti-depresiva i KBT-a.

Razlozi za ovakvu kombiniranu terapiju su: postizanje brže remisije; remisija je kvalitetnija i dulja; troškovi liječenja su manji.

Pri kombiniranoj terapiji slijede se ovi osnovni principi:

1. Ni jedna terapija ne gubi na svojoj autentičnosti.
2. Glavni farmakoterapijski zahtjev (primjena lijeka u dovoljnoj dozi, dovoljno dugo) vrijedi i dalje.
3. Principi KBT su isti u samostalnoj i kombiniranoj primjeni.

Literatura

1. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1992;49:681-689.

2. Brody AL, Saxena, S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME, Baxter LR. FDG-PET predictors response to cognitive-behavioral therapy versus pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. Psych Res Neuroimaging 1998;84:1-6.
3. Eng W, Coles ME, Heimberg RG, Safren SA. Quality of life following cognitive behavioral treatment for social anxiety disorder: preliminary findings. Depress Anxiety 2001;13:192-193.
4. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Långström B, Fredrikson M. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. Arch Gen Psychiatry 2002; 59:425-433.
5. Greist JH. The comparative effectiveness of treatments for obsessive-compulsive disorder. Bull Meninger Clin 1998;62:A65-81.
6. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Gelemborg AJ et al. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. N Engl J Med 2000;342:1462-1470.
7. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100:14293-14296.
8. Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR Jr, Martin KM, Phelps ME. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1996;53:109-113.
9. Tiihonen J, Kuikka JT, Bergström KA, Karhu J, Viinamäki H, Lehtonen J et al. Single-photon emission tomography imaging of monoamine transporters in impulsive violent behaviour. Eur J Nucl Med 1997; 24:1253-1260.

Antidepresivi u liječenju kronične boli, onkologiji i palijativnoj medicini

Marijana Braš

1. UVOD

U suvremenoj se medicini sve više naglašava međupovezanost duše i tijela u zdravlju i bolesti pretpostavlja se da će ovo stoljeće obilježiti povratak holističkom pristupu bolesniku. Rezultati brojnih znanstvenih istraživanja ukazuju na povezanost između tjelesnih i emocionalnih simptoma, a nagli razvoj psihoneuroimunologije i genetike stvara pretpostavke za osmišljavanje novih terapijskih koncepata u liječenju somatskih bolesti.

Međupovezanost somatskog i psihološkog izrazito je važna kod bolesnika s kroničnom boli, tako da su psihijatri gotovo obvezan dio multidisciplinarnog tima u centrima za liječenje boli u svijetu, a edukacija iz medicine boli je samostalna sub-specijalizacija ali i sastavni dio specijalizacije iz psihijatrije u brojnim zemljama širom svijeta.

Bol je značajan simptom i uzrok patnje i kod onkoloških bolesnika koji se moraju suočiti i s brojnim drugim problemima i strahovima koje sa sobom nosi dijagnoza karcinoma. Budući da su depresivni poremećaji vrlo česti kod onkoloških bolesnika i bolesnika s kroničnom boli, a uz poznatu činjenicu da depresija negativno utječe na ishod liječenja ovih bolesnika, izrazito je važna racionalna farmakoterapija depresivnih poremećaja i boli. Kod značajnog broja onkoloških i drugih teških bolesnika potrebno je primjenjivati pravila moderne palijativne medicine. U tom je kontekstu cilj ovog rada prikazati osnovne spoznaje o mjestu antidepresiva u liječenju kronične boli, onkologiji i palijativnoj medicini. Na početku novog milenija, u „stoljeću uma“ i

„desetljeću boli“, sveobuhvatna briga za ove bolesnike jedna je od najvažnijih humanih poruka za generacije koje dolaze.

2. KRONIČNA BOL

2.1. Kronična bol i psihijatrijski poremećaji

Kronična bol je psihosomatski poremećaj s tjelesnom, psihičkom, socijalnom i duhovnom komponentom te jedan od najegzaktnijih primjera međupovezanosti duše i tijela u kliničkoj medicini. Ovo je desetljeće u SAD-u proglašeno „Desetljećem kontrole i istraživanja boli“, a gotovo smo svakodnevno svjedoci novih neurobioloških i farmakoterapijskih spoznaja o ovom kompleksnom fenomenu (Keefe FJ i sur., 2004). Bol prema tipu dijelimo na somatsku, visceralnu i neuropatsku. Danas se bol uz temperaturu, puls, krvni tlak i frekvenciju disanja smatra petim vitalnim znakom.

Službena definicija boli Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (IASP) upućuje na važnost psihološke dimenzije boli, naglašavajući da je bol neugodno osjetno i emocionalno iskustvo, udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, ili opisano u vrijeme takvog oštećenja.“ (Keefe FJ i sur, 2004). Simptom boli je najčešći razlog u medicini zbog kojeg se bolesnik obraća liječniku za pomoć, povezana je s brojnim medicinskim i kirurškim stanjima, a pod određenim okolnostima postaje bolest sama za sebe (Bouckoms AJ, 1999).

Patofiziologija akutne boli prilično je jasna, ali je kronična bol još uvijek velika

enigma i uključuje brojne neurotransmitere (GABA, glutamat, NA, serotonin, neurokinin 1, NO, tvar P, glicin, opiodi itd.). Stanje kronične boli povezano je sa „centralnom senzitivacijom” ,gdje stalna aktivacija perifernih neurona u putovima boli djeluje na “neuroplastičnost ovisnu o aktivnosti”. Nova istraživanja ukazuju da sami emocionalni poremećaji mogu uzrokovati ovu centralnu senzitivaciju, tj. da događaj u CNS-u može pokrenuti doživljaj kronične boli, a bez oštećenja tkiva (funkcionalni somatski sindromi).

U kliničkoj praksi postoji znatna međupovezanost boli i psihičkih smetnji, pa je bol moguć simptom u gotovo svim psihijatrijskim poremećajima, a velik broj bolesnika s kroničnom boli ima i neku od pridruženih psihijatrijskih dijagnoza. Suvremene psihijatrijske klasifikacije uvode i bolni poremećaj kao poseban entitet. Tako MKB-10 razlikuje perzistirajući somatoformni bolni poremećaj (F45.4) u sklopu somatoformnih poremećaja, kada je kod bolesnika prisutna stalna perzistirajuća mučna bol koja se ne može u potpunosti objasniti fiziološkim procesima ili tjelesnim poremećajem. Bol se u ovom poremećaju javlja u svezi s emocionalnim konfliktom ili psihosocijalnim problemima, koji su dovoljni da se može zaključiti o njihovom glavnom uzročnom utjecaju. Za razliku od boli u sklopu somatoformnog poremećaja, MKB-10 opisuje i trajne promjene ličnosti zbog kronične boli (F 62.8 - Sindrom ličnosti s kroničnom boli.) (Folnegović-Šmalc V., 1999). DSM-IV uvodi kategoriju bolnog poremećaja kao jednog od pet somatoformnih poremećaja, a također opisuje i kronični bolni sindrom (Kaplan HI , 1998).

Znatan broj bolesnika s kroničnom boli razvija i kronični bolni sindrom, koji se očituje intenzivnom boli, patnjom, naglašenim promjenama u ponašanju, smanjenom aktivnošću, poremećajem spavanja, anksioznošću, depresijom, suicidalnim idejama, socijalnim povlačenjem, raz-

dražljivošću, umorom, kognitivnim smetnjama, smanjenom seksualnom aktivnošću, beznađem, bespomoćnošću i izbjegavajućim ponašanjem.

Suvremena literatura sve više ukazuje na povezanost između depresije i kronične boli, kako na neurobiologijskoj, tako i na kliničkoj razini, a tek suvremene klasifikacije predstavljaju pokušaj formalne dijagnostičke taksonomije (Keefe FJ i sur, 2004). Bol ima veliku važnost unutar kompleksa simptoma zvanog depresija. Depresija je puno češća kod pacijenata s kroničnom boli nego u općoj populaciji, što je potvrđeno brojnim istraživanjima. S druge strane, među vegetativnim i somatskim simptomima depresije, bol je na drugom mjestu, nakon nesanice. Postoje studije koje podupiru tezu da bol uzrokuje depresiju, jer trenutne depresivne epizode počnu nakon početka boli (Brown GK. 1990). Međutim, puno pacijenata s kroničnom boli često imaju epizode depresije godinama prije početka boli (Katon W, 1985). Postoje pretpostavke o tome da je depresija kod pacijenata s kroničnom boli manifestacija osobnosti, koja je rezultat ranih razvojnih konflikata krivnje, ljutnje i mazohizma. S te perspektive gledajući, kronična bol je simptom depresije (von Knorring L i sur, 1983). Bol može biti konverzivni simptom koji prevenira razvoj još ozbiljnije depresije. Bihevioralne teorije ukazuju da pacijent s kroničnom boli mijenja ponašanje i zbog toga ima manje pozitivnih potkrepljenja te postaje depresivan, a kognitivne ukazuju na kognitivne distorzije. Sociološke teorije ukazuju da je u puno kultura bol prihvatljiviji simptom nego depresija, pa se depresija manifestira s kroničnom boli.

Hipoteza o međupovezanosti kronične boli i depresije se danas objašnjava zajedničkim biokemijskim obilježjima, kao što su uključenost noradrenergičkog i serotoninergičkog sustava hiperkortizolemija i subnormalna supresija stvaranja kortizola u odgovoru na deksametazon (Atkinson

JH i sur., 2004). Silazni putovi modulacije boli u CNS-u utječu i na afekt i pažnju te je poznato da se bol može smanjiti putem silaznih inhibitornih putova, u kojima vodeću ulogu među ostalima imaju noradrenalin i serotonin.

Prisutnost depresije pogoršava ostale medicinske bolesti, interferira s terapijom i pojačava negativan utjecaj na kvalitetu života bolesnika, uz veći intenzitet boli, duže trajanje boli, manju životnu kontrolu, korištenje pasivnih strategija suočavanja te intenzivnim promjenama u ponašanju. Bolesnici s dugotrajnom kroničnom boli imaju više suicidalnih ideja, misli i pokušaja. Depresija je najčešća psihijatrijska dijagnoza kod žrtava suicida (Conwell Y, 1996).

Psihološki mehanizmi povezanosti anksioznosti i kronične boli nisu potpuno razjašnjeni, a uobičajene komponente anksioznosti kod bolesnika s kroničnom boli su tendencija prema hipervigilitetu i katastrofiziranje (Symreng I, 2004). Nove metode prikaza mozga pokazale su velika preklapanja aktivnosti pojedinih regija u mozgu kod anksioznosti i kronične boli (Symreng I, 2004). Među anksioznim poremećajima, unazad nekoliko godina sve su brojnija istraživanja o povezanosti između PTSP-a (posttraumatskog stresnog poremećaja) i kronične boli. Klinička praksa i istraživanja ukazuju da se kronična bol i PTSD često zajedno pojavljuju, uz negativnu interakciju na tijek, ishod i liječenje svakog od njih. Novija istraživanja ukazuju na intenzivnu bol kao direktni uzrok PTSP-a, odnosno na neizdrživu bol kao traumatsko iskustvo (Otis, J.D, 2003).

2.2. Antidepresivi u liječenju kronične boli

U bolesnika s kroničnom boli, suradni psihijatar će primjenjivati psihofarmake bilo kao adjuvantnu (pomoćnu) analgetsku terapiju, ili kao specifičnu terapiju za liječenje psihijatrijskog komorbiditeta. Budući da su se određeni psihofarmaci pokazali i kao analgetici, potrebno je pravo

umijeće u njihovom optimalnom propisivanju, a osobito u kombinaciji sa analgeticima, gdje su moguće neugodne interakcije.

U liječenju komorbiditetnih psihijatrijskih poremećaja primjenjuju se psihofarmaci koju su za to inače incidirani, ali se mora paziti na njihovu sigurnost i podnošljivost, osobito zbog činjenice da su pacijenti sa kroničnom boli često starije dobi, uz već prisutne teške somatske bolesti, a često uzimaju i niz drugih lijekova, pa su moguće neželjene interakcije.

Općenito se lijekovi koji se primjenjuju u liječenju kronične boli dijele u tri velike skupine: ne-opioide (kao što su aspirin i drugi NSAR-i), opioide i druge narkotike (prirodne i sintetske), te adjuvantnu (pomoćnu) terapiju, u koju spadaju anti-depresivi, antikonvulzivi, anksiolitici, kortikosteroidi, antihistaminici i dr. Termin „adjuvantni analgetici“ opisuje one psihotropne lijekove čija primarna indikacija nije bol, ali su analgetici u određenim stanjima, a uz to liječe i psihijatrijski komorbiditet. Psihofarmaci kao adjuvantna terapija postaju sve značajnija skupina lijekova, korisna kako zbog mogućeg smanjenja doza opioida i drugih analgetika, tako i zbog njihove dokazane efikasnosti u određenim bolnim entitetima, a osobito kod neuropatske boli i fibromijalgije. Neurobiologija boli sugerira potencijalnu efikasnost antidepresiva u liječenju kronične boli. Analgetski efekt antidepresiva primarno je zbog blokade ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, povećavajući tako njihovu razinu, a time pojačavajući aktivaciju descendentnih inhibitornih neurona, iako su danas poznati i brojni drugi mehanizmi koji stvaraju antinociceptivni efekt. Periferne bolne senzacije dolaze u mozak preko ascendentnih putova prijenosa boli u leđnoj moždini, a silazni putovi moduliraju ove signale, inhibiraju prijenos boli i djeluju kao endogeni analgetski sustav. Serotonin i noradrenalin su ključni modulatori u silaznim putovima boli, uz važnu ulogu glutamata, opijatnog sustava i dr. Abnormalnosti u serotoninergičkom i

noradrenergičkom sustavu koje dovode do depresije mogu utjecati i na funkcioniranje silaznih inhibitornih putova odnosno percepciju boli. Stalne su rasprave o tome da li su antidepresivi inherentno antinociceptivni, da li mogu potencirati opioidnu antinociceptiju, ili je zapravo oboje točno. Brojni ekperimenti ukazuju da antidepresivi mogu inducirati oslobađanje endogenih opioidnih peptida (važan delta opioidni receptor), a BDNF (brain-derived neurotrophic factor), koji se povećava liječenjem antidepresivima, utječe na regulaciju raspoloženja i percepciju boli.

Osim djelovanja na same putove boli, komorbidni psihijatrijski poremećaji mogu pogoršati percepciju boli, interferirati s načinima suočavanja i uzrokovati dodatni morbiditet. Zato antidepresivi smanjuju bol ako je ona simptom npr. PTSP-a ili depresije a isto tako smanjuju depresiju ako je ona nastala zbog boli. Antidepresivi smanjuju i druge sptome povezane s kroničnom boli (poremećaji apetita, spavanja itd), a koji značajno doprinose cjelokupnom distresu, psihološkom morbiditetu i tjelesnoj onesposobljenosti.

Triciklički antidepresivi (TCA) često se koriste kod neuropatske boli, ali imaju brojne nuspojave, kao što su sedacija, konstipacija, suha usta, retencija urina, posturalna hipotenzija, tahikardija, kardiovaskularne nuspojave itd. Analgetski efekt TCA neovisan je o prisutnosti depresije, javlja se uz niže doze i s ranijim nastupom djelovanja. Brojna istraživanja i klinička praksa ukazuju na efikasnost tricikličkog antidepresiva (TCA) amitriptilina, dok dezipramin i nortriptilin imaju manje nuspojave i u tom smislu su još sigurniji i podnošljiviji (Ruoff GE , 1996).

Premda su selektivni imnhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) općenito podnošljiviji i sigurniji od TCA, oni nisu tako efikasni u uklanjanju kronične boli kao TCA, pa njihova primjena ima smisla samo onda ako je bol simptom u sklopu depresivnog poremećaja. Potrebno je pa-

ziti na moguće interakcije SSRI s MAO inhibitorima, tramadolom ili triptanima kako se ne bi razvio centralni serotoniniski sindrom.

Kod kroničnih bolnih sindroma praćenih depresijom puno su učinkovitiji antidepresivi sa dualnim učinkom na noradrenergičke i serotoniniske receptore, što ima objašnjenje u patofiziologiji boli, jer su upravo ovi transmitteri važni i u patogenezi depresije i u percepciji boli, obzirom na silaznu kontrolu boli.

Tako novija istraživanja na životinjama i ljudima ukazuju da antidepresivi s dualnim djelovanjem (NA, S) bolje smanjuju bol od onih koji djeluju samo na jedan neurotransmitter. *Tako je na primjer venlafaksin obećavajući za pacijente s boli i depresijom ili PTSP-om, a doveo je do značajne redukcije boli kod pacijenata s dijabetičkom polineuropatijom i migrenom.* Niže doze venlafaxina su dominantno sa serotoninergičkim učinkom, a više doze s noradrenergičkim učinkom, dok dnevne doze od 150-225 mg imaju slab do umjeren analgetski učinak (30-50% redukcije boli). Duloksetin, koji je dualni antidepresiv dobro izbalansiran u svim dozama, učinkovit je u ublažavanju kronične boli s dozama istim onima u liječenju depresije (Sharma A i sur, 2000). Tako je duloksetin odobren od FDA za bolnu dijabetičku perifernu neuropatiju, pokazao je efikasnost u fibromijalgiji i dobra je alternativa ostalim antidepresivima (Briley M ., 2004, Leo RJ,2003, Goldstein DJ i sur,2005)

Mirtazapin (NaSSA) je pokazao efikasnost u liječenju fantomske boli i poremećaja spavanja (Todd A. i sur,2005); Kao potencijalni antagonist 5-HT2 i 5-HT3 serotoniniskog receptora, mirtazapin ima potencijal kao adjuvantni analgetik i antiemetik, kao blokator H1 receptora djeluje sedativno i potiče apetit. U manjim dozama (7,5 mg), primarno djeluje na H1 receptore, a u većim na NA. Efikasan je u slučajevima terapijski rezistentne depresije, a koristi se i kod anksioznih poremećaja, pruritusa,

kroničnih bolnih sindroma, u onkoloških bolesnika itd. Nema antikolinergički učinak i nuspojave povezane sa serotoninom, nema adrenergičke nuspojave i ne uzrokuje seksualnu disfunkciju. Djeluje i na opioidne receptore (kapa 3 i mu eceptore). Pokazana je efikasnost mirtazapina i u kroničnoj tenzijskoj glavobolji (Bendtsen i sur,2004), kao i kod fibromijalgije.

Bupropion (inhibitor ponovne pohrane dopamina i NA) ima dobar analgetski potencijal, jedinstven profil mogućih nuspojava, a pokazao se učinkovit kod smanjenja umora u onkoloških bolesnika. Modulatori serotonina (trazodon, nefazodon) su korisni u liječenju nesanice uz izražen analgetski efekt.

Pokazana je i pojačana opioidna analgezija uz primjenu antidepresiva, tako da očigledno biogeni amini imaju kritičnu ulogu u endogenoj modulaciji boli.

Kod dualnih antidepresiva, NA i S učinci na leđnoj moždini su raniji nego u prefrontalnom korteksu (npr. male doze amitriptilina su efikasne za liječenje boli, niže od onih za depresiju).

S obzirom na veliko preklapanje skupina lijekova koji su se pokazali kao pomoćni analgetici s onima koji su indicirani za liječenje psihijatrijskih poremećaja, novi lijekovi (npr. pregabalin, duloxetine) daju nadu da će biti moguća njihova primjena u istovremenom liječenju oba poremećaja. Također je jako zanimljivo djelovanje analgetika tramadola, koji uz opioidno ima i djelovanje na noradrenergičke i serotoninске receptore, pa postoje radovi o njegovom mogućem antidepresivnom učinku, uz određene sličnosti sa venlafaksinom. (+/-)-Tramadol je sintetski analog kodeina, centralni analgetik sa slabim afinitetom za opioidne receptore, selektivan za mu receptore (afinitet za mu receptor je 6000 puta manji od onog koji ima morfin), sa puno rjeđim javljanjem ovisnosti i efikasnošću kod brojnih bolnih stanja.

Analgetsko djelovanje tramadola samo je parcijalno inhibirano opioidnim antago-

nistom naloksonom, što ukazuje na drugi mehanizam djelovanja – **inhibiciju ponovne pohrane NA i S**, odnosno značajni doprinos analgetskog djelovanja blokiranjem nociceptivnih impulsa na spinalnoj razini. Novije studije ukazuju na efikasnost tramadola u liječenju neuropatske boli.

Danas je u liječenju kronične boli naglasak na tzv. racionalnoj polifarmaciji. Integralnim psihijatrijskim liječenjem, odnosno farmakoterapijom uz psihoterapijske intervencije, postiže se brži i kvalitetniji oporavak, manja stopa pogoršanja, uz smanjenje troškova liječenja. U suvremenom svijetu se prakticira zajednička procjena i liječenje anesteziologa i psihijatra („joint clinic“), što je upravo prihvaćanje jedinstva duše i tijela, i prirodno prihvaćanje prirode boli sa svojom fizičkom i psihološkom komponentom.

3. ANTIDEPRESIVI U ONKOLOGIJI

3.1. Psihološki problemi onkoloških bolesnika

Suvremena istraživanja i klinička praksa ukazuju da otprilike polovina onkoloških bolesnika ima i razne psihijatrijske/psihološke komorbiditetne poremećaje koji zahtijevaju optimalnu dijagnostiku i terapiju. Razvoj medicinskih znanosti omogućava sve više spoznaja o malignim bolestima, njihovoj etiopatogenezi, kliničkim slikama i prognozama. Sve je očitija i činjenica da na uspjeh liječenja ne utječu samo početni stadij, histološki tip, stupanj malignosti i način liječenja već i psihički faktori. Istraživanja ukazuju da pod utjecajem stresa dolazi do slabljenja obrambenih snaga organizma (prije svega endokrinološkoga i imunološkoga sustava), pri čemu nije važan samo intenzitet stresora, već i sposobnost osobe da se s njim suoči (Reiche EM, 2005).

Brojni su istraživači i kliničari analizirali povezanost karcinoma i određene strukture ličnosti, dok s druge strane geni predstavljaju temeljni element u našoj osobnoj

biologiji i imaju značajnu ulogu u nastanku malignih bolesti. Psihičke posljedice dijagnostike i liječenja karcinoma (kirurško liječenje, kemoterapija, radioterapija, hormonalna terapija) mogu biti izrazito značajne. Na tjelesnoj razini, karcinom može uzrokovati značajne promjene u tijelu i doživljaju tijela od strane bolesnika. Tip karcinoma, njegov stupanj, biološke karakteristike i utjecaji liječenja su važni u različitim emocionalnim odgovorima bolesnika. Onkološki bolesnici moraju se suočiti i s brojnim drugim psihološkim problemima, kao što su emocionalna nestabilnost, neizvjesnost, promjena perspektive o budućnosti, prijetnja mogućom smrti, osjećaji usamljenosti, napuštenosti, marginalizacije, stigmatizacije, interpersonalni problemi, a svi se oni mogu javiti tijekom različitih faza bolesti i tijekom liječenja s vrlo različitim psihološkim posljedicama. Postoje brojni predisponirajući faktori za psihijatrijske poremećaje kod onkoloških bolesnika, kao što su, na primjer, priroda bolesti, utjecaji liječenja, smanjen fertilitet, razniorganski faktori, prijašnji stresori i psihijatrijski poremećaji, komunikacija s obitelji itd.

Psihijatrijski/psihološki problemi koji se uobičajeno susreću kod onkoloških bolesnika, prije svega su depresivni poremećaji, poremećaji prilagodbe i posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) te ostali anksiozni poremećaji, seksualne disfunkcije, kao i delirij i drugi kognitivni poremećaji. (Kadan-Lottick NS, 2005)

Anksioznost povezana s karcinomom pojačava osjećaj boli, interferira sa spavanjem, uzrokuje mučninu i povraćanje te negativno utječe na kvalitetu života bolesnika (Stark DP, 2000). Ukoliko ostaje neliječena, ozbiljna anksioznost može utjecati i na duljinu života bolesnika. Simptomi anksioznosti uobičajeni su nakon inicijalne dijagnoze karcinoma, tijekom donošenja odluka o liječenju, kao i tijekom zabrinutosti o povratku ili progresiji bolesti, ali stopa potpuno razvijenih anksioznih

poremećaja nije značajno veća od one u općoj populaciji. Suprotno pretpostavkama, pacijenti s uznapredovalim karcinomom manje imaju strah od smrti, a puno je veći strah od nekontrolirane boli, stanja u kojima će ostati sami ili ovisni o drugima. Iskustvo životno ugrožavajuće bolesti, kao što je karcinom, također može dovesti do razvoja PTSP-a. Dosta je studija pratilo razvoj PTSP-a kod bolesnika s karcinomom, a rezultati su vrlo raznoliki i ukazuju da će 0-32% pacijenata s karcinomom razviti PTSP. Neki od rizičnih faktora za razvoj PTSP-a nakon karcinoma uključuju: bivše iskustvo stresnih životnih događaja, povijest psiholoških poteškoća, visoku razinu distresa prije postavljanja dijagnoze karcinoma, suočavanje putem izbjegavanja, lošu socijalnu podršku, lošije tjelesno funkcioniranje.

Još je Galen uočio da „melankolične žene“ puno češće obolijevaju od karcinoma u odnosu na „sangvinične“. Od toga vremena pa sve do današnjih dana istraživači i kliničari pokušali su objasniti moguću povezanost između psiholoških faktora, a osobito depresije, i razvoja i progresije karcinoma (Spiegel D. i sur, 2003). Postoji jako puno znanstvenih istraživanja o ovoj povezanosti, često s vrlo različitim rezultatima i kontradiktornim zaključcima. Postoje snažni dokazi o povezanosti karcinoma i depresije, s prevalencijom depresije kod solidnih tumora od 20 do 50%. Oko 25% pacijenata s karcinomom ima ozbiljne depresivne poremećaje, a kod uznapredovalih stadija i do 77% bolesnika je depresivno. Istraživanja ukazuju da su depresivni simptomi povezani s većom učestalošću karcinoma i većim rizikom za smrt od karcinoma. Depresija je povezana i sa slabijom kontrolom boli, lošijom suradljivošću i manjom željom za dugotrajnom terapijom. Depresivni simptomi mogu biti „normalna reakcija“, psihijatrijski poremećaj ili tjelesna posljedica samoga karcinoma ili liječenja. Budući da sam karcinom može uzrokovati anoreksiju, gubitak

težine, umor i druge vegetativne simptome, dijagnoza kliničke depresije više se povezuje sa psihološkim simptomima, kao što su socijalno povlačenje, anhedonija, disforično raspoloženje, osjećaj beskorisnosti ili krivnje, sniženo samopouzdanje i suicidalne misli. Važno je, dakle, naglasiti da u procjeni depresivne simptomatologije postoji rizik od njezina neprepoznavanja (procjena depresivnih simptoma kao normalne reakcije) ili pretjeranoga dijagnostičiranja (procjena normalnih emocionalnih reakcija ili simptoma povezanih s karcinomom kao dijela depresije). (Bailey RK i sur., 2005) Povećan suicidalni rizik kod karcinoma povezan je s uznapredovalim stadijem bolesti, lošom prognozom, delirijem, neadekvatno kontroliranom boli, depresijom, prijašnjim psihijatrijskim liječenjem, zloporabom tvari, prijašnjim pokušajima suicida i socijalnom izolacijom. Kod karcinomskih bolesnika puno su učestalije pasivne suicidalne misli od prave suicidalnosti iako i ona može biti prisutna u nekih nesuradljivih bolesnika ili u onih koji odbiju liječenje. Postoji nekoliko studija o psihoneuroimunološkim mehanizmima i karcinomu. Još su uvijek nejasni i podaci o povezanosti između poremećaja raspoloženja, NK stanica, citokina, razvoja karcinoma i preživljenja (Dantzer R, 2005). Pretpostavlja se da psihološki status utječe na dužinu preživljenja kod nekoliko tipova karcinoma, kao što su melanom, neki karcinomi pluća, karcinom dojke i bubrega, a studije ukazuju da je ovaj utjecaj važan i deset godina nakon dijagnoze. Utjecaj depresije na mortalitet još nije definitivno potvrđen iako se depresija povezuje s bržom progresijom bolesti (Prieto JM i sur., 2005) Mogući su razlozi neuroimunološke promjene, smanjena suradljivost u liječenju, promijenjeno ponašanje i utjecaj depresije na socijalno, radno i obiteljsko funkcioniranje. Najvažnije je u liječenju karcinomskih bolesnika ne smatrati depresivni poremećaj „normalnim“ pratiteljem karcinoma ili poremećajem

koji se ne može liječiti. Zato je potrebna stalna edukacija onkologa, uz važnu ulogu liaison psihijatra koji će primjenjivati farmakoterapijske i psihoterapijske intervencije s ciljem liječenja depresije.

3.2. Mjesto antidepresiva u onkologiji

Unatoč visokoj prevalenciji psihijatrijskih poremećaja kod onkoloških bolesnika, samo je nekoliko studija detaljno istraživalo što se zapravo može učiniti u prevenciji i liječenju ovih poremećaja. Klinička iskustva ukazuju na potrebu i korisnost antidepresiva u onkologiji za liječenje anksioznih poremećaja, poremećaja prilagodbe i depresivni poremećaja, kao i za stanja i lijekove koji mogu uzrokovati ili oponašati anksioznost ili depresiju. Međutim, budući da su antidepresivi prerijetko testirani u onkologiji, njihova upotreba je ovisna o progresu kliničkih istraživanja.

Za liječenje depresivnih poremećaja samo je nekoliko antidepresiva testirano u onkologiji (mianserin, fluoksetin, reboksetin, mirtazapin). Gotovo uopće nema studija o učinkovitosti antidepresiva kod poremećaja prilagodbe.

Važno je naglasiti da proinflamatorni citokini mogu stvoriti simptom i ponašanje bolesti koje je često kod onkoloških bolesnika: anksioznost, depresiju, umor, bol, slabost i kognitivna oštećenja. Depresija i anksioznost mogu biti povezani s citokinima odnosno imunološkim sustavom. Utjecaj antidepresiva u ovim stanjima treba još ispitivati, a pokazano je npr. da antidepresivi mogu prevenirati ili smanjiti simptome depresije nakon terapije alfa-interferonom. Nedavno je objavljeno i da interakcije između CYP2D6 polimorfizama i primijenjenih antidepresiva mogu biti povezane s promijenjenom aktivnošću tamoksifena. Antidepresivi sa slabom inhibicijom CYP2D6 trebaju se propisivati kako bi se izbjegle ove situacije. Antidepresivi koji mogu interferirati s drugim lijekovima koji se često propisuju (karbamazepin, NSAR

itd.) treba primjenjivati s oprezom. Suvremena istraživanja ukazuju na važnost antidepressiva u borbi s karcinomom kroz brojne mehanizme, a osobito kroz imunološke mehanizme. Antidepressivi pomažu u smanjivanju nuspojava kemoterapije, kao što su nesаница, smanjen apetiti, djeluju analgetski i liječe depresivne poremećaje. Međutim, antidepressivi utječu i na razinu prostaglandina, za koje se danas zna da reguliraju svaku komponentu stanične mikroanatomije i fiziologije, uključujući organele, citoskelet, proteine, enzime, nukleinske kiseline i mitohondrije. Prostaglandini su paradoksalno odgovorni za staničnu funkciju i disfunkciju. Ekcesivna sinteza prostaglandina smanjuje imunološko funkcioniranje i može inducirati nastanak karcinoma (J. Lieb, 2007). Idealni antikarcinozni lijek treba inhibirati stvaranje prostaglandina na način da sprječava patogenezu karcinoma, a novija istraživanja ukazuju da upravo antidepressivi imaju ova svojstva. Pretpostavlja se antidepressivi imaju potencijal prevencije i direktnog učinka na karcinom, kao i brojne druge učinke kod onkoloških bolesnika (Lieb, 2008). Antidepressivi mogu smanjiti učestalost i ozbiljnost valunga kod bolesnika liječenih kemoterapijom, a venlafaksin se pokazao učinkovitim u remisiji akutnih neurosenzornih simptoma nastalih sekundarno nakon kemoterapije oxaliplatinom (Durand, 2003). Mirtazapin je efikasan u poboljšanju brojnih simptoma kod bolesnika s karcinomom (**depresija, bol, apetit, tjelesna težina, agitacija, anksioznost, poboljšanje kvalitete spavanja, kvaliteta života, antiemetički učinak**) (Van Gool i sur, 2007) Inhibitori MAO deprenil i klogilin čuvaju nemaligne stanice od toksičnosti ionizirajućeg zračenja i kemoterapije (C.B. Seymour, 2003), a antidepressiv nefazodon može spriječiti povraćanje uzrokovano kemoterapijom (H.R. Khouzam, 1998) Budući da je odgovor na antidepressiv visoko specifičan, puno bolesnika zahtijeva multiple pokušaje prije terapijskog odgovora. Potrebna su

svakako i daljnja istraživanja o učinku na prostaglandine odnosno sprječavanju mogućeg pro-kancerogenog učinka. Epidemiološke studije nisu potvrdile sumnju da antidepressivi mogu uzrokovati Ca dojke. Antidepressivi imaju i samostalan analgetski učinak te uz to pojačavaju djelovanje narkotika, a također poboljšavaju spavanje, apetiti i energiju. Njihovo imunostimulativno i antimikrobno djelovanje može pomoći u rješavanju infekcija nastalih nakon kemoterapije ili zračenja. Samanjenje anksioznosti, depresije, i straha od smrti liječenjem antidepressivima može biti jako korisno. Istraživanja naglašavaju da korisnost upotrebe antidepressiva značajno nadmašuje negativne učinke (Barriere J i sur, 2008).

U kontinuiranoj suportivnoj skrbi onkoloških bolesnika antidepressivi imaju važno mjesto, iako ih onkolozi često ne primjenjuju ili nedovoljno poznaju. Nekoliko novijih studija ukazuju na negativan učinak depresije na ukupno preživljenje onkoloških bolesnika. Liječenje depresije kod onkoloških bolesnika zahtijeva prije svega rano prepoznavanje simptoma i optimalnu primjenu antidepressiva, iako su antidepressivi i važno terapijsko sredstvo u liječenju boli, valunga i drugih simptoma. Efikasnost antidepressiva u blažim depresivnim epizodama i u liječenju umora povezanog s karcinomom još nije dokazana. Psihološki distress povezan s karcinomom pojavljuje se u više od trećine bolesnika. Psihološki faktori važni su u prevenciji karcinoma (povezanost pušenja i depresije), a sve je jasniji i utjecaj psihijatrijskoga komorbiditeta na pojavljivanje i progresiju bolesti te preživljavanje. Izrazito je važan odnos liječnika i bolesnika, multidisciplinarni i multimodalni pristup liječenju, s važnom ulogom suradnoga (liaison) psihijatra u svim fazama procjene i liječenja individualno skrojeno prema potrebama bolesnika.

4. ANTIDEPRESIVI U PALIJATIVNOJ MEDICINI

4.1. Psihološki problemi u palijativnoj medicini

Ljudski je život jedan i neponovljiv i svaki čovjek ima pravo da ga u dostojanstvu završi. Dostojan završetak omogućuju mu postupci i stavovi moderne palijativne medicine. Imperativ je mnogih vlada financiranje i razvoj plana zdravstvenih aktivnosti koje uključuju preventivno, kurativno i palijativno liječenje. Palijativna medicina je aktivna totalna skrb bolesnika čija bolest ne odgovara na kurativno liječenje. Osnovni je cilj kontrola boli i drugih simptoma te psiholoških, socijalnih i duhovnih problema. Cilj palijativne skrbi je postizanje najbolje kvalitete života za pacijente i njihove obitelji. Brojni aspekti palijativne medicine primjenjivi su i ranije tijekom bolesti, tako da se danas smatra da palijativno liječenje treba obuhvatiti razdoblje od dijagnoze neizlječive bolesti do razdoblja žalovanja nakon smrti bolesnika. Palijativna skrb nastoji zadovoljiti tjelesna, psihološka, socijalna i duhovna očekivanja i potrebe, ostajući osjetljiva prema osobnim, kulturalnim i religijskim vrijednostima, vjerovanjima i praksi (Kanadska udruga za palijativnu skrb, 1995).

Palijativna skrb je osnovno ljudsko pravo na zdravstvenu zaštitu, a kao integralan dio zdravstvenih službi ima zadatak postići i održati najbolju moguću kvalitetu života teških bolesnika. Organizacija palijativne medicine potrebna je na svim razinama zdravstvene zaštite (kućni posjeti palijativnog tima, bolnički palijativni timovi, ustanove za palijativnu medicinu, klinike, odjeli, hospiciji i dr.), a više od 120 zemalja u svijetu imarazličite modele organizirane palijativne medicine. U Hrvatskoj još ne postoji nijedna ustanova za palijativnu medicinu iako je ovo područje regulirano Zakonom o zdravstvenoj zaštiti još iz 2003. godine.

Brojna i kompleksna pitanja s kojima se mora suočiti bolesnik sa životno ugrožavajućom bolesti, kao i obitelj koja se mora prilagoditi na bolest i moguću smrt bolesnika, prelaze mogućnost i stručnost samo jednog specijaliste (pružatelja pomoći). Zato se palijativni tim izrazito razlikuje od tradicionalnog multidisciplinarnog tima prisutnog u većini medicinskih okružja te bez stroge hijerarhije okuplja razne stručnjake koji međuovisno i zajednički razvijaju programe i ciljeve liječenja.

U palijativnoj medicini neobično je važna i sveobuhvatna psihijatrijska skrb kao nužna i integralna komponenta, jer brojna istraživanja ukazuju da su psihološki simptomi prisutni u istoj mjeri pa i više nego bol i drugi tjelesni simptomi. Psihijatrijske komplikacije na kraju života mogu se liječiti, ali su često neprepoznate i neliječene.

Pravovremena dijagnoza i liječenje depresije može pomoći u boljim mehanizmima suočavanja bolesnika i obitelji. Psihološki distres oštećuje sposobnost bolesnika za komunikaciju, uživanje i pronalaženje smisla, oštećuje kvalitetu života (Grassi L, 1996), pojačava bol i druge simptome (Breitbart W, 1995), smanjuje sposobnost bolesnika da emocionalno proradi odvajanje i opraštanje i uzrokuje nemir kod članova obitelji i prijatelja (Cassileth i sur, 1985). Depresija je i najveći rizični faktor za suicid i želju za ubrzanom smrću (Akechi i sur, 2002). Iako je depresija dobro dokumentirana kod terminalnih bolesnika, često je neprepoznata i neliječena zbog brojnih barijera (Stiefel FC i sur, 1990). Depresija i drugi poremećaji raspoloženja prisutni su kod oko 25% terminalnih bolesnika. Neliječeni poremećaji raspoloženja imaju značajan negativan utjecaj na bolesnika i njegovu obitelj (Akechi i sur., 2004).

Psihijatar kao kliničar i dio tima treba liječiti psihijatrijske komorbiditetne poremećaje integralnim pristupom, u smislu **kombinacije farmakoterapijskih, psihote-**

rapijskih i socioterapijskih intervencija, ali i uz važnu ulogu u rješavanju socijalnih, etičkih, pravnih i duhovnih pitanja koji kompliciraju skrb umirućeg bolesnika. Psihijatar pomaže bolesniku i da se nosi sa egzistencijalnom krizom povezanom sa terminalnom dijagnozom, kao i u rješavanju mogućih konflikata između bolesnika, obitelji i osoblja, kako otvaranjem putova komunikacije, tako i pomažući obitelji da se nosi sa snažnim emocijama povezanim sa umiranjem voljene osobe. Važna je uloga psihijatra i u podučavanju osoblja o psihološkim pitanjima uključenim u brigu o umirućem bolesniku te uz spomenuti rad sa samim osobljem na njihovim mogućim psihološkim problemima. Izrazito su važne psihoterapijske intervencije za bolesnike i obitelji koje doživljavaju anticipatorno žalovanje.

Depresija se u tih bolesnika često **ne prepoznaje zbog pretpostavke da je to prirodna reakcija na bolest, ili se povezuju tjelesni simptomi samo s tjelesnom bolešću. Pacijenti često ne govore o depresivnim simptomima, a nažalost i značajan broj liječnika pacijente ne pita o ovim problemima.** Osobito su vulnerabilni pacijenti u uznapredovalom stadiju bolesti kada velik broj njih ima depresivne simptome, uz često prisutan delirij i intenzivnu bol. Tako je kod uznapredovalih stadija i do 77% onkoloških bolesnika depresivno. Povećan suicidalni rizik kod ovih bolesnika povezan je s uznapredovalim stadijem bolesti, lošom prognozom, delirijem, neadekvatno kontroliranom boli, depresijom, prijašnjim psihijatrijskim liječenjem, zlouporabom stvari, prijašnjim pokušajima suicida i socijalnom izolacijom. Prvi korak u procjeni i liječenju depresije je kontrola boli, jer je neliječena bol glavni rizični faktor za depresiju i suicid među bolesnicima s karcinomom (Breitbart W, 1990) Āak 60-90% bolesnika s karcinomom trpi zbog boli tijekom zadnje godine života a više od 90% pacijenata s karcinomskom boli dobro odgovori na jednostavne analgetske postup-

ke. Depresivni se poremećaji mogu liječiti i kod terminalnih bolesnika.

4.2. Mjesto antidepresiva u palijativnoj medicini

Antidepresivi imaju izrazito važno mjesto u palijativnoj medicini. Osim što se primarno koriste njihova antidepresivna i analgetska svojstva, koriste se i kao sedativi/hipnotici, anksiolitici i antipanicici (Block, 2000). Upotreba antidepresiva u liječenju depresije i anksioznih poremećaja nedovoljno je istraživana u palijativnoj medicini (Miller i sur., 2006). U propisivanju antidepresiva važno je naglasiti poteškoće u dijagnosticiranju depresije kod teško bolesnih somatskih bolesnika, a zbog preklapanja tjelesnih i psihičkih simptoma. Ovisno o metodologiji, istraživanja ukazuju na učestalost depresije kod 8-20% palijativnih bolesnika, a kod 30-50% ovih bolesnika dijagnoza ostaje neprepoznata. Prilikom primjene antidepresiva i drugih lijekova, potrebno je provjeriti renalnu i hepatalnu funkciju te provjeriti koje sve ostale lijekove pacijent uzima. U liječenju depresije gotovo su svi antidepresivi podjednako efikasni u adekvatnim dozama (oko 60-70% efikasnosti nakon 4 tjedna) te gotovo svi imaju odgođen početak kliničkog djelovanja i manju efikasnost kod reaktivnih depresija. Međutim, antidepresivi se razlikuju po svojim dodatnim djelovanjima i profilu nuspojava, pa se u okruženju palijativne medicine posebno stavlja naglasak na izbor antidepresiva sukladan profilu nuspojava i dodatnim učincima osim antidepresivnog.

Što se tiče tricikličkih antidepresiva (TCA), kod tjelesnih bolesnika potrebne su niže doze, a početna doza mora biti mala uz postupno i polaganu titraciju. Preporučuje se davanje lijeka navečer zbog njihovog sedativnog učinka. Nuspojave uključuju sedaciju, antikolinergičke efekte, ortostatsku hipotenziju, kardiovaskularnu toksičnost i neke interakcije s drugim lijekovima (npr. cimetidin pojačava razinu

TCA u krvi). U palijativnoj medicini TCA često neće biti lijek izbora, jer će npr. još više pojačavati opstipaciju nastalu nakon davanja opijatnih analgetika ili će pojačavati konfuziju kod već teških tjelesnih bolesnika. Ponekad se propisuju upravo u cilju sedativnog i anksiolitičkog učinka.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina se često propisuju kod palijativnih bolesnika, uz prilagodbu doza tjelesnom stanju bolesnika. Npr. fluoksetin ima vrlo dug poluživot i često se daje 20 mg dnevno ali čak i svaki drugi dan u slučaju značajne jetrene disfunkcije ili jako kahektičnog bolesnika. Iako se često dobro podnose, uz SSRI su također pojavljuju i neželjene nuspojave (subjektivni osjećaj agitacije kod već anksioznog bolesnika, mučnina, gubitak apetita, nesanica itd.) Ponekad uzrokuju i EPS pa često nisu dobri kod bolesnika encefalopatijom povezano s HIV-om. Osobito se naglašava da su paroxetin i sertralin dobro tolerirani od strane terminalnih bolesnika jer imaju manje aktivnih metabolita koji se mogu akumulirati. SSRI i TCA su temelj liječenja depresivnih terminalnih bolesnika, a osobito su korisni kod ozbiljno bolesnih koji ne mogu sudjelovati u psihoterapijskim intervencijama.

Tianeptin (modulator glutamata) se pokazao dobro podnošljivim i sigurnim kod ovih bolesnika. Moklobemid (RIMA) se 90% izlučuje bubregom pa je dobar za bolesnike s uznapredovalom jetrenom bolešću.

Budući da su lijekovi uglavnom dobro podnošljivi, stručnjaci preporučuju da kliničari započnu s liječenjem depresije što ranije, a pokazano je da su antidepresivi bili učinkoviti kod više od 80% bolesnika (Block, 2000). Iako nema kontroliranih studija o efikasnosti kombinirane terapije, većina stručnjaka preporučuje pristup koji kombinira suportivnu psihoterapiju, edukaciju bolesnika i obitelji te antidepresive. U palijativnim centrima najčešće su specijalisti upoznati s profilom nekoliko antide-

presiva iz svake skupine, a pacijente kod kojih ne dolazi do poboljšanja upućuju psihijatru. Općenito je u propisivanju lijekova kod ovih bolesnika važna racionalna polifarmacija, kako se pri često istovremenom propisivanju opioidnih analgetika, citostatika i drugih lijekova ne bi dogodile značajnije nuspojave.

5. ZAKLJUČAK

Psihijatar kao važan dio tima u sklopu multidisciplinarnog pristupa liječenju bolesnika s kroničnom boli i onkoloških bolesnika mora izvršiti detaljnu procjenu bolesnika, uz integralno psihijatrijsko liječenje u smislu kombinacije farmakoterapijskih, psihoterapijskih i socioterapijskih intervencija. Cilj je liječenja smanjenje boli, redukcija psihijatrijskog komorbiditeta te sveobuhvatna pomoć bolesniku u cilju lakšeg nošenja s problemima s kojima je suočen. Također, suradni psihijatar ostalim članovima tima mora pomoći u razumijevanju psihološke dimenzije boli ili karcinoma kod svakog pojedinog bolesnika, uz edukaciju ostalih zdravstvenih profesionalaca o određenim terapijskim intervencijama koje oni sami kasnije mogu provoditi.

Literatura

1. Akechi T, Okamura H, Nishiwaki Y, et al.: Predictive factors for suicidal ideation in patients with unresectable lung carcinoma: A 6-month follow-up study. *Cancer* 95:1085-1093, 2002
2. Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, et al.: Major depression, adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: Associated and predictive factors. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1957-1965.
3. Atkinson JH, Meyer JM, Slater MA. Principles of Psychopharmacology in Pain Treatment. U: Dworkin RH, Breitbart WS: Psychosocial Aspects of Pain: A Handbook for Health Care Providers. IASP Press, Vol 27, Seattle, 2004: 231-260.
4. Bailey RK, Geyen DJ, Scott-Gurnell K, Hippolito MMS, Bailey TA, Beal JM :Under-

- standing and treating depression among cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2005, 15:203-208;
5. Barrière J, Cherikh F, Pringuey D, Milano G, Ferrero JM. Antidepressants in oncology: issues and clinical perspectives. 2008 Nov;95(11):1103-1
 6. Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 004;62:1706-1711
 7. Block SD: Assessing and managing depression in the terminally ill patient. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 209-218.
 8. Bouckoms AJ. *Chronic Pain: Neuropsychopharmacology and Adjunctive Psychiatric Treatment.* U: Rundel J, Wise M: *Textbook of Consultation-Liaison Psychiatry*, American Psychiatric Press Inc, Washington, 1999; 41:1006-1036;
 9. Breitbart W. Cancer pain and suicide. In: Foley KM, Bonica JJ, Ventafridda V, eds. *Advances in Pain Research and Therapy.* New York: Raven; 1990.
 10. Breitbart W, Bruera E, Chochinov H, Lynch M. Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:131-41.
 11. Cassileth BR, Lusk EL, Strouse TB, et al: A psychological analysis of cancer patients and their next-of-kin. *Cancer* 55:72-76, 1985
 12. Conwell Y, Duberstein PR, Herrmann JH, et al: Relationship of age and axis I diagnoses in victims of completed suicide: a psychological autopsy study. *American Journal of Psychiatry* 153:1001-1008, 1996.
 13. Dantzer R :Somatization: A psychoneuro-immune perspective. *Psychoneuroendocrinology* 2005, 30:947-952.
 14. Durand JP, Brezault C , Goldwasser F. Protection against oxaliplatin acute neurosensory toxicity by venlafaxine, *Anticancer Drugs* 14 (6) (2003), pp. 423–425.
 15. Folnegović-Šmalc V. MKB-10 klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja - klinički opisi i dijagnostičke smjernice; Hrvatsko izdanje, Medicinska naklada, Zsagreb, 1999, str 140.
 16. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al.: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005; 116(1-2): 109-118.
 17. Grassi L, Indelli M, Marzola M, et al: Depressive symptoms and quality of life in home-care-assisted cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 12:300-307, 1996
 18. Kadan-Lottick NS, Vanderwerker LC, Block SD, Zhang B, Prigerson HG :Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer. *Cancer* 2005, 104(12):2872-81
 19. Kaplan HI, SadockBJ: *Synopsis of Psychiatry*, 8th Ed., 1998, Lippincott Williams & Wilkins: 629-645.
 20. Keefe FJ, Rumble ME, Scipio CD, Giordano LA, Perri LM. Psychological Aspects of Persistent Pain: Current State of the Science, Invited Commentary, *The Journal of Pain*, 2004; 5(4):195-211.
 21. Khouzam HR, Monteiro AJ, Gerken ME. Remission of cancer chemotherapy-induced emesis during antidepressant therapy with nefadazone, *Psychosom Med* (1998), p. 60.
 22. von Knorring L, Perris C, Eisemann M, et al. Pain as a symptom in depressive disorders. II. Relationship to personality traits as assessed by means of KSP. *Pain* 1983;17:377-384.
 23. Symreng I, Fishman SM. Anxiety and Pain. *Pain Clinical Updates, IASP*, 2004; 12(7).
 24. Leo RJ, Barkin RL: Antidepressant use in chronic pain management: Is there a role for duloxetine? *Prim Care Comp J Clin Psychiatry.* 2003; 5: 118-123.
 25. Lieb J. Antidepressants, prostaglandins and the prevention and treatment of cancer, *Med Hypotheses* 69 (2007), pp. 684–689.
 26. Lieb J. The multifaceted value of antidepressants in cancer therapeutics. , January 2008, Pages 172-174
 27. Miller K, Adams S, Miller M. Antidepressant medication use in palliative care. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, Vol. 23, No. 2, 127-133 (2006)
 28. Otis, J.D., Keane T.M., Kerns R.D. An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder, *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 2003; 40: 397-406.
 29. Prieto JM, Atala J, Blanch J, Carreras E, Rovira M, Cirera E, Espinal A, Gasto C Role of Depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2005, 23:6063-6071.

30. Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM :Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry* 2005, (6):515-27.
31. Saarto T, Wiffen PJ: Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3)CD005454
32. Saiz-Ruiz J, Ibanez A, Diaz-Marsa M, et al.: Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002; 26(6): 1129-1134.
33. Seymour CB, Mothersill C, Mooney R, Moriarty M, Tipton F. Monoamine oxidase inhibitors l-deprenyl and clorgyline protect nonmalignant human cells from ionizing radiation and chemotherapy toxicity, *Br J Cancer* 89 (10) (2003), pp. 1979–1986.
34. Spiegel D, Giese-Davis J :Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003, 54:269-282.
35. Stark DP, House A. Anxiety in cancer patients. *Br J Cancer* 2000; 83: 1261-7
36. Stiefel FC, Kornblith AB, Holland JC. Changes in the prescription patterns of psychotropic drugs for cancer patients during a 10-year period *Cancer*. 1990; 65:1048-53.

Odnos liječnik-bolesnik i liječenje lijekovima

Rudolf Gregurek

Bolesnik je osoba koja traži pomoć ili osoba za koju se traži pomoć. Nema oštre granice između zdravlja i bolesti. Svaki čovjek ima neke smetnje i poteškoće. Od rođenja počinju procesi starenja i propadanja organizma. O integraciji somatskih, psihičkih i socijalnih faktora ovisit će kada će i kako doći do simptoma ili znakova koji će osobu natjerati da traži pomoć, odnosno da za nju bude tražena pomoć. Kako će se bolesnik odnositi prema svojoj bolesti, koje će biti vodeće emocije u njegovoj reakciji na bolest, da li će je odbiti ili prihvatiti, ponajprije ovisi o razvoju njegove ličnosti. Isto tako, važnu ulogu u odnosu bolesnika prema bolesti ima njegova obitelj; koliko će obitelj pomagati ili odmagati u aktivnom stavu bolesnika prema bolesti ovisi ponajprije o emocionalnim odnosima unutar obitelji. Bolest jednog člana remeti ravnotežu u obitelji i dovodi do brojnih emocionalnih reakcija među članovima kojima bolest jednog člana može biti samo povod. Ne smije se zaboraviti niti ulogu liječnika, emocionalnog odnosa između bolesnika i liječnika, koji se također realizira kroz međuljudske odnose i koji predstavlja važan oblik međuljudskog razumijevanja (Gregurek, 2006.).

U osnovi, bolest narušava individualnu psihološku ravnotežu time što znači prijetnju ili gubitak, time što ugrožava osnovne izvore i putove gratifikacije i tako aktualizira intrapsihičke konflikte. Ne treba zaboraviti niti da u određivanju individualnog značenja bolesti sudjeluju i oni aspekti bolesti koji proizlaze iz socijalne uloge bolesnika. Naime, socijalna uloga bolesnika, između ostalog, oslobađa bolesnika obveze izvršavanja dosadašnje uloge, pošteduje

ga najrazličitijih društvenih obveza i zadataka. U toj dimenziji krije se moguća dobit od bolesti, o čemu svakako treba voditi računa. Međutim, bolest je praćena s nizom stresogenih situacija koje u značajnoj mjeri mijenjaju kvalitetu života bolesnika, njegove najbliže okoline, ali i medicinskog tima koji sudjeluje u liječenju.

Odnos bolesnik-liječnik ima mnoštvo različitosti, ali u osnovi je karakteriziran osobnostima i liječnika i bolesnika. Predispozicija za reakcije osoba u odnosu na druge osobe ugrađena je u njihove osobnosti. Činitelji koji stvaraju predispoziciju za određenu reakciju jesu njihova prošlost i sadašnjost. Sudjeluju, dakle, svi činitelji njihove osobnosti, problemi koji izviru iz ostataka njihovih simbiotskih veza, separacijskih strahova te objektnih odnosa, odnosno odnosa s drugim osobama (Balint, 1960.).

Osnovne spoznaje o psihološkim proživljavanjima bolesnika kao i spoznaje o odnosu liječnik-bolesnik vrlo su važne za cjelokupan medicinski pristup svakom bolesniku. Od liječnika se očekuje da uz liječenje osnovne, organske bolesti koristi i psihoterapijski pristup koji je pomoćno, ali značajno terapijsko sredstvo. Kako je odnos liječnik-bolesnik rezultat međusobnog djelovanja tri dinamička sustava koji čine: bolest pacijenta, osobna reakcija bolesnika na bolest i liječnika te reakcije liječnika na bolesnika i njegovu bolest, zadatak je liječnika da prateći ovaj odnos, otkloni nastale poremećaje u ovim sustavima, da bi terapijski cilj, a to je uspješno liječenje bolesnika, bio što potpunije postignut.

Uočljivo je da svi bolesnici, bez iznimke, regrediraju do određene razine. Ponovno proživljene emocije iz ranog djetinjstva sada se usmjeruju prema liječnicima i članovima tima, što daje naznake prijenosnih reakcija. Sve pojave regresije koje se zapažaju u ovakvoj situaciji doimaju se kao dječje ponašanje. Možemo zaključiti da je regresija neminovnost svake terapijske situacije. Intenzitet njezine pojave i oblici ovisit će o bolesniku i članovima tima koji strukturiraju terapijsku situaciju. Situacija terapijskog postupka je vrlo zamršena zbog pojave mnogostrukih transfernih odnosa između bolesnika i članova tima, o čemu treba voditi računa.

Najveći broj bolesnika ima prema liječniku pozitivan transferni (prijenosni) odnos. Takav odnos ima svoje korijene u ranom odnosu djeteta-roditelji. U bolesti, svaki čovjek doživljava psihološku regresiju, te od liječnika koji mu pruža konkretnu medicinsku pomoć očekuje i emocionalnu podršku i razumijevanje. Zbog toga je psihološka priprema bolesnika, ali i edukacija članova medicinskog tima od velike važnosti.

Elementi kvalitetnog terapijskog pristupa postižu se kreiranjem međusobnog ozračja razumijevanja i povjerenja pri prvom pregledu i tijekom procesa dijagnostičiranja, obrade i liječenja. Zainteresiranost za verbalnu komunikaciju s bolesnikom, i za ono na što se tuži, koliko trpi, što ga brine važni su elementi terapijskog pristupa. Isto tako strpljivo slušanje bolesnika i uvažavanje njegovih patnji, uočavanje da bol što ga bolesnik doživljava ili pak fizička i psihička nelagoda imaju značajan odraz na odnos bolesnik-liječnik, kao i kontinuirano praćenje razvoja odnosa bolesnika i liječnika i obrnuto. No, na kraju ne smije se zaboraviti analizirati i pratiti reakcije okoline na bolesnikove tegobe i reakcije bolesnika na okolinu.

Kao što se u svakom terapijskom odnosu javljaju prijenosne reakcije, redovito se i u liječniku javljaju protuprijenosne reak-

cije, pobuđene verbaliziranjem i vladanjem bolesnika. Protuprijenos ne treba smatrati samo nužnim zlom. Ako je liječnik sposoban svoje reakcije prepoznati i nadzirati, te posebice ako mu one omogućuju prepoznavanje zbivanja u bolesnika, protuprijenos zapravo postaje pomoć u terapijskom odnosu. U odnosu bolesnika i članova tima bolesnik doživljava liječnike kao autoritativne, gotovo magične, ličnosti. Taj stav bolesnika može u liječnicima pobuditi fantazije svemoći, što se nepovoljno odražava na liječenje ako ih se ne prepozna (Gregurek, 2007.). Slabije motivirani bolesnici frustriraju liječnike, pa ovo treba prepoznati i pokušati otkloniti.

Kontratransfer je uvijek prisutan u većem ili manjem stupnju u svakom terapijskom odnosu i kod svakog liječnika - terapeuta. Liječnik ne može potpuno eliminirati vlastite kontratransferne osjećaje, kao što ni pacijent ne može eliminirati svoje transferne osjećaje (Kernberg, 1965. i 1981.). Radi toga liječnik mora imati stav tolerancije, čak i znatiželje prema osjećajima sa svoje strane. Zadatak liječnika nije da nema takve osjećaje, nego da ih bude svjestan, primijeti ih, istraži njihovo značenje, ograniči njihov negativni učinak u radu s pacijentom i da ih, ako je moguće, upotrijebi kao terapijsku prednost.

Liječnik mora naučiti ne samo tolerirati neugodne kontratransferne osjećaje prema pacijentima i prepoznavati ih kao neizbježni dio terapijskog odnosa, nego mora i cijeliti kontratransfer kao važan medij komunikacije između liječnika i pacijenta koji može dovesti do terapijskog pomaka, ali isto tako, ako ostane neprepoznat, može značajno omesti terapijski proces (Racker, 1957.). Na taj način liječnik prilazi svojim kontratransfernim mislima, osjećajima i fantazijama sa stavom strpljivosti i znatiželje, a ne s osjećajem krivnje i srama (Agell, 2003.).

Psihijatrija je medicinska grana koja objedinjava biološke i psihološke poglede i u dijagnostici i u liječenju. Izazov u objedin-

javanju psihološkog i biološkog razumijevanja pacijenta je znatan. Širina psihijatrije kao medicinske grane zahtijeva od psihijataru znanje o neurotransmiterima, najnovijim psihofarmakološkim agensima i o granici između genetike i okoline. U isto vrijeme psihijatri moraju biti upoznati s intrapsihičkim sukobima, obrascima odnosa i psihološkim značenjima simptoma (Gabbard, 1996.).

Biološki pristup u terapiji duševnih poremećaja koristi se brojnim biološkim metodama liječenja kao što su psihofarmakoterapija, elektrokonvulzivna terapija, deprivacija spavanja, terapija svjetlom, kronoterapija, itd. U potrazi za biološkom osnovom duševnih poremećaja upotrebljavaju se različite metode i postignuća mnogih drugih znanosti (Gabbard, 2000.).

Ambivalenciju prema lijekovima ne vidi se samo kod psihotičnih pacijenata, već je ona opće prisutna, a izražena je već u djetinjstvu u odnosu na hranu, na stvari koja se unose u tijelo. Tako stvari koje se unose u organizam mogu predstavljati opasnost, kao otrov, loša hrana ili, nasuprot tome, mogu predstavljati izvor života i snage. U odnosu prema tome tko hranu daje i u kakvoj situaciji, ovi suprotni stavovi u različitim oblicima mogu se kod iste osobe smjenjivati. Svakako da su ovi stavovi u dobrom dijelu nastali u toku razvijanja objektnih odnosa i odražavaju rane odnose s objektom. Nešto kasnije u naše stavove prema unošenju hrane i drugih stvari utječu vjerovanja i ponašanja obiteljske grupe. Na stav prema lijekovima utječe i strah od očuvanja osobne autonomije i kontrole tjelesnog i psihičkog statusa.

Propisivanje lijekova može imati brojna značenja, a jedno od značenja može biti i doživljaj lijeka kao poklona i brige za bolesnika. Važno je poznavanje bolesnika i njegova odnosa prema lijekovima, što može značiti i mogućnost da je lijek koji je prepisan već poznat bolesniku iz obiteljske ili neke druge relacije. Neki bolesnici vide lijek kao brigu liječnika za njega, ili kao

dio liječnika kojeg uvijek ima na taj način uz sebe, ali isto tako može biti i suprotno, odnosno bolesnik može lijek osjetiti kao znak liječnikova udaljavanja. U razvijanju dobrog terapijskog odnosa s pacijentom od bitnog je značenja njegova dobra obaviještenost o efektima lijeka, njegovim nuspojavama, a posebno pružanje mogućnosti pacijentu da terapeuta upozna sa strahovima i fantazijama koje je uzimanje lijeka kod njega pokrenulo (Krupnick, 1996.). Posebno je značajno da čak oko 50% bolesnika u ambulantnom liječenju ne uzima lijekove koji su mu propisani, pa u tom kontekstu paralelni psihoterapijski pristup može pomoći u primjerenijem uzimanju ordinirane terapije.

Kombiniranje lijekova i psihoterapije dovodi do složene situacije u kojoj su od bitnog značenja: bolesnik, psihoterapeut, lijek i sociokulturna sredina, a sve te činitelje treba dobro poznavati. Lijekovi se danas propisuju češće nego je to potrebno, zbog nedovoljnog psihoterapijskog iskustva, preopterećenosti psihijataru i nedostatka strpljenja, nemogućnost da se sačeka hoće li podrška upućena *egu* tijekom psihoterapijskog procesa, uz pacijentovu unutrašnju snagu, biti dovoljna za razriješenje krize (Kernberg, 1981.).

Međutim, danas je evidentno da sam lijek i cjelokupni napredak u medicini ne dovodi do adekvatnih rezultata bez pristupa u liječenju koji podrazumijeva i uključuje kako edukaciju bolesnika (psihoedukacija) tako i rad s obitelji bolesnika, pa čak i sa širom zajednicom.

Brojne su kliničke studije pokazale kao najefikasniji pristup kombinaciju farmakoterapije i psihoterapije. Primjerice, kolaborativno istraživanje Nacionalnog instituta za mentalno zdravlje SAD-a pokazalo je izuzetan značaj dobre terapijske alijanse na uspjeh liječenja depresije, ali isto tako ovo istraživanje ukazalo je i na važnost dobre terapijske alijanse na završni ishod kako farmakoterapijskog tako i psihoterapijskog pristupa (Blatt, 1995.). Posebno je

važno naglasiti da je kombinacija psihoterapije i farmakoterapije daleko prihvatljivija i značajno smanjuje opasnost od prekidanja svakog pojedinačnog terapijskog pristupa (de Jonghe, 2000., de Jonghe, 2001.).

Psihoterapija i farmakoterapija nisu konkurentni oblici liječenja već se uzajamno nadopunjuju i prožimaju. Psihofarmaci proširuju indikaciju za psihoterapiju, ali istovremeno nužno je poznavanje farmakoloških karakteristika lijeka kao i njihovo psihološko značenje za bolesnika. Kombiniranje lijekova i psihoterapije dovodi do složene situacije u kojoj su od bitnog značenja: bolesnik, psihoterapeut, lijek i sociokulturna sredina, a sve te činitelje treba dobro poznavati (Rosse, 2005.).

Svaki terapijski pristup ima svoju biopsihosocijalnu osnovu. Lijekovi imaju svoj psihološki učinak, kao što psihoterapija ima svoje biološke korelate. Dapače, psihodinamska psihoterapija i farmakoterapija mogu imati sinergistički efekt kreirajući bolji završni učinak.

Literatura

1. Agell, I, Kumar M. An attachment in liaison psychiatry for hospital doctors. *Br Med J*. 2003; 326(7403):s207.
2. Balint, M. *The Doctor, his Patient and the Illness*. Pitman, London, 1960.
3. Blatt, S.J., Quinlan, D.M., Pilkonis, P.A., Shea, M.T.: Impact of Perfectionism and Need for Approval on the Brief Treatment of Depression: The National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program revisited. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63: 125-142.
4. de Jonghe P, Huyse, F.J, Ruinemans, G.M, Stiefel, F.C, Lyons, J.S, Slaets, J.P. Timing of psychiatric consultations: the impact of social vulnerability and level of psychiatric dysfunction. *Psychosomatics* 2000; 41:505-11.
5. de Jonghe, F., Kool, S., van Aalst, G., Dekker, J., Peen, J. Combining Psychotherapy and Antidepressants in the Treatment of Depression. *J Affect Dis* 2001; 64: 217-229.
6. Gabbard, G.O. A Neurobiologically Informed Perspective on Psychotherapy. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 117-122.
7. Gabbard, G.O., Godwin, F. *Clinical Psychiatry in Transition: Integration Biological and Psychosocial Perspectives*. In: *Review of Psychiatry*, American Psychiatric Press, 1996.
8. Gregurek, R. Psihoterapija depresije. *Medicus* 13; 95-100; 2004.
9. Gregurek, R. *Suradna i konzultativna psihijatrija*. Školska knjiga, Zagreb, 2006.
10. Gregurek, R. Internal and External Boundaries of Supervision. *Group Analysis* 2007; 40: 167-177
11. Kernberg, O.F. Notes on countertransference. *J Am Psychoanal Assoc* 1965; 13:38-56.
12. Kernberg, O.F. Structural interviewing. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:169-95.
13. Krupnick, J.L., Sotsky, S.M., Simmens, S., et al. The Role of the Therapeutic Alliance in Psychotherapy and Pharmacotherapy Outcome: Findings in the National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64: 532-539.
14. Rosse, S.P., Cabaniss, D.L. *Psychoanalysis and psychopharmacology*. U: *Textbook of psychoanalysis*, Ur.: E.S. Person, A.M. Cooper, G. O. Gabbard. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, 2005.

Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju

Saša Jevtović, Marina Šagud i Alma Mihaljević-Peješ

U psihijatriji se u razdoblju unatrag nekoliko desetljeća intenzivno osmišljavaju i modificiraju ocjenske ljestvice, koje su dizajnirane na način da kliničke simptome vrednuju i prevode u numeričke podatke pogodne za statističku obradu. Primjena ocjenskih ljestvica, u počecima bila je usmjerena na znanstvenoistraživački rad i kliničke studije, no danas su mnoge od njih sve češće u uporabi i u rutinskoj kliničkoj praksi. Stoga danas gotovo za sve psihičke poremećaje u psihijatriji postoje ocjenske ljestvice koja sumiraju težinu i/ili frekvenciju karakterističnih simptoma (1). Psihijatri-terapeuti se više ne oslanjaju samo na svoj klinički dojam, već prilikom liječenja nastoje dobiti što vjerodostojnije podatke glede dijagnostike, težine i frekvencije simptoma te terapijskog odgovora, kako bi bili učinkovitiji u svom kliničkom radu.

Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju ("Hamilton rating scale for depression" - (HAM-D)) je mjerni instrument koji sumira težinu depresivnih simptoma. Ponekad se koristi naziv Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) ili Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Osmislio ju je Max Hamilton 1960. godine kao mjerni instrument za težinu depresivnih simptoma, a revidirana je i modificirana 1966., 1967., 1969. i 1980. godine (2,3,4,5,6).

Hamiltonova ocjenska ljestvica za depresiju ("Hamilton rating scale for depression" - (HAM-D)) (2), je najupotrebljavanija ocjenska ljestvica za depresiju. Ova ocjenska ljestvica postoji u dvije verzije - verzija koja uključuje 21 i verzija od 17 čestica. Verzija sa 17 čestica je od uvijek mnogo više u primjeni. HAM-D-17

verzija se najčešće i danas rabi za kvantifikaciju težine depresije. U kliničkoj praksi prihvaćeno je da:

- kod blage depresije (F32.0) HAM-D-17 ukupan zbroj ne prelazi 18 bodova
- u umjereno teškoj depresivnoj epizodi (F32.1) zbroj bodova na HAM-D-17 ljestvici kreće se između 18 i 25 bodova
- u teškoj depresivnoj epizodi (F32.2) zbroj bodova na ovoj ocjenskoj ljestvici prelazi 25 bodova (7).

HAMILTONOVA OCJENSKA LJESTVICA ZA DEPRESIJU (HAM-D-17)

1. Depresivno raspoloženje

(tuga, beznadnost, bespomoćnost, bezvrijednost)

0 Nije prisutno

1 Ovakvo emocionalno doživljavanje iskazano je samo na izravni upit

2 Govorno izražava i bez upita

3 Emocionalno doživljavanje iskazuje neverbalno, tj. zaključuje se iz ponašanja, izrazom lica, držanjem tijela, glasom i sklonošću plaču

4 Bolesnik gotovo isključivo govori o tome u svojoj spontanoj verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji

2. Osjećaj krivnje

0 Nije prisutan

1 Samopredbacivanje, osjeća da je iznevjerio okolinu

2 Osjećaj krivnje ili stalno razmišljanje o proteklim greškama i propustima

3 Sadašnju bolest smatra kaznom. Sumanutosti krivnje

4 Čuje optuživačke ili prijeteće glasove i/ili prisutnost vidnih halucinacija prijetećeg sadržaja

3. Samoubilački porivi

0 Nisu prisutni

1 Osjeća da život nema vrijednosti, da nije vrijedan življenja

2 Želja za smrću ili bilo koje misli o mogućoj smrti

3 Samoubilačke misli ili geste

4 Pokušaji suicida

4. Smetnje usnivanja

0 Bez teškoća kod uspjavanja

1 Žali se na povremene teškoće kod uspjavanja koje traju dulje od pola sata

2 Žali se na svakodnevne teškoće kod uspjavanja

5. Smetnje spavanja (prosnivanja)

0 Nisu prisutne

1 Bolesnik se žali na nemir i isprekidan san

2 Buđenje tijekom noći - svako ustajanje iz kreveta dobiva ocjenu 2 (osim u svrhu pražnjenja, dakle ustajanje zbog mokrenja se isključuje)

6. Jutarnje smetnje spavanja

0 Nisu prisutne

1 Budi se rano ujutro, ali ponovno zaspi

2 Ne može ponovno zaspati ako rano ustane iz kreveta (budi se rano bez ponovnog usnivanja)

7. Rad i aktivnost

0 Nema teškoća

1 Osjeća se nesposobnim, umornim ili slabim kod radnih i slobodnih aktivnosti

2 Gubitak zanimanja za rad i aktivnosti - bilo da je izravno iskazano od strane pacijenta, ili indirektno u nedostatku agilnosti,

u neodlučnosti i kolebljivosti (osjećaj da se mora prisiljavati na rad ili aktivnost)

3 Skraćenje vremena potrošenog na aktivnosti ili smanjenje produktivnosti. U bolnici: ocjena 3 je za slučaj kada bolesnik nije u stanju provoditi najmanje tri sata na dan u aktivnostima (bolesnička zanimanja ili slobodne aktivnosti i hobiji) izuzev dužnosti na odjelu

4 Prestanak rada zbog sadašnje bolesti. U bolnici: ocjena 4 je ako se bolesnik ne uključuje ni u kakve aktivnosti osim svojih dužnosti na odjelu, ili ako bolesnik ne ispunjava dužnosti na odjelu bez pomoći

8. Usporenost (psihomotorna inhibicija)

Pitanja nisu potrebna: ocjene su rezultat promatranja. (*Usporenost misli i govora; smetnje u sposobnosti koncentracije; smanjena motorička aktivnost*)

0 Uredni govor i mišljenje

1 Blaga usporenost kod pregleda (razgovora)

2 Očita usporenost kod pregleda (razgovora)

3 Pregled/razgovor izrazito otežan

4 Stupor

9. Agitacija

0 Nije prisutna

1 Uznemirenost

2 Igra se rukama, kosom i slično

3 Kreće se uokolo, ne može mirno sjediti

4 Lomi ruke, grize nokte, čupa kosu, grize usnice

10. Anksioznost - psihička (psihički strah)

0 Nije prisutna

1 Unutarnja napetost i razdražljivost

2 Zabrinutost oko sitnica

3 Izraz ustrašenosti u govoru i licu

4 Izražava strah i bez upita

11. Anksioznost - somatska (tjelesni strah)

(Fiziološke popratne pojave anksioznosti, kao što su: gastrointestinalne: suha usta, nadutost, probavne smetnje, proljev, grčevi, podrigivanje; kardiovaskularne: lupanje srca, glavobolje; respiratorne: hiperventilacija, uzdisanje; urinarne: češće mokrenje; znojenje)

- 0 Nije prisutna
- 1 Neznatna
- 2 Umjerena
- 3 Jaka
- 4 Onesposobljuje bolesnika

12. Gastrointestinalni simptomi

- 0 Nisu prisutni
- 1 Nedostatak apetita, ali jede bez nagovaranja
- 2 Jede samo uz nagovaranje i nudenje

13. Opći tjelesni simptomi

- 0 Nisu prisutni
- 1 Osjećaj težine ili boli u udovima, leđima, glavi.
- Gubitak tjelesne snage i lako zamaranje
- 2 Svaki od gornjih simptoma ako je jako izražen

14. Genitalni simptomi

(npr. gubitak libida, menstrualni poremećaji)

- 0 Nisu prisutni
- 1 Umjereni
- 2 Jako izraženi

15. Hipohondrijski simptomi

- 0 Nisu prisutni
- 1 Pojačano tjelesno samopromatranje
- 2 Zabrinutost za svoje zdravlje
- 3 Česte pritužbe na smetnje, traženje pomoći itd.
- 4 Hipohondrijske sumanutosti

16. Gubitak tjelesne težine

(Osoblje gubitak težine bilježi redovito kod tjednog mjerenja promjena u tjelesnoj težini)

- 0 Manje od pola kilograma gubitka tjelesne težine u jednom tjednu
- 1 Više od pola kilograma, ali manje od kilograma gubitka tjelesne težine u tjedan dana
- 2 Više od kilograma tjelesne težine izgubljeno tijekom tjedan dana

17. Uvid u bolest

- 0 Uviđa (potvrđuje) da je depresivan i bolestan
- 1 Uviđa bolest, ali je pripisuje lošoj prehrani, klimi, prenapornom radu, infekciji, potrebi za odmorom itd.
- 2 Potpuno negira bolest

Literatura

1. Dennis M, Ferguson B, Tyrer P. Rating instruments. U: Freeman C, Tyrer P, ur. Research methods in psychiatry: a beginner's guide. 2. izd. London: Gaskell; 1995, str. 98-134.
2. Hamilton M. A rating scale for depression. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1960;23:56-62.
3. Hamilton M. Assessment of change in psychiatric state by means of rating scales. Proceedings of the Royal Society of Medicine 1966;59 (Suppl. 1): 10-13.
4. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. British Journal of Social and Clinical Psychology 1967; 6: 278-96.
5. Hamilton M. Standardised assessment and recording of depressive symptoms. Psychiatria, Neurologia, Neurochirurgia 1969; 72:201-205.
6. Hamilton M. Rating depressive patients. Journal of Clinical Psychiatry 1980;41: 21-24.
7. Jakovljević M. Depresivni poremećaji - od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja. Zagreb: Pro Mente; 2003.

Spolne razlike i liječenje depresije

Alma Mihaljević-Peješ i Marina Šagud

Više od 99 posto genetskog koda žena i muškaraca posve je jednako. U usporedbi s 30 tisuća gena u ljudskom genomu, razlika među spolovima je neznatna i iznosi manje od jedan posto. No taj postotak utječe na svaku pojedinu stanicu u našem tijelu i čine ženski i muški mozak potpuno različitim. Muški mozak je za 9 posto veći od ženskog mozga, ali žene i muškarci posjeduju jednak broj moždanih stanica. Glavni razlog razlika između ženskog i muškog mozga je u strukturi i kemiji mozga, koji pod uplivom hormona imaju različit način i u različitim područjima mozga obrađuju jednu te istu emociju. Pod utjecajem testosterona tijekom razvoja kod muškarca se smanjuje centar za komunikaciju i slušni korteks, a dio mozga zadužen za spolni nagon se udvostručuje. Žene će pak u moždanim centrima za govor i slušanje imati 11 posto više neurona nego muškarac. Glavno središte oblikovanja emocija i sjećanja hipokampus, bit će značajno veći u žena, kao i moždani krugovi za jezik i zapažanje emocija. To će u životu značiti da žene bolje izražavaju emocije i pamte pojedinosti o emocionalnim događajima, a muškarci će mnogo puta tijekom dana pomisliti na seks. Hormonalni čimbenici uz druge biološke, psihološke i sociokulturalne utjecaje, glavni su uzročnici tih razlika. Obzirom da se razlike u strukturi i funkciji mozga najviše očituju kod depresije, pokušat ćemo kroz prizmu ove bolesti ukazati na nekoliko važnih elemenata gdje su te različitosti osobito vidljive.

EPIDEMIOLOŠKI POKAZATELJI

Žene imaju statistički značajno veći rizik obolijevanja od depresije u odnosu na muškarce (Šagud et al, 2002.). Epidemio-

loške studije su već odavno ukazale da je velika depresija dva puta češća u žena nego u muškaraca, te da je ovakav omjer prisutan bez obzira na etničku i nacionalnu pripadnost. Udio distimije također je veći u žena nego u muškaraca (5% : 3%). Osim toga 80% bolesnika koji pate od sezonske depresije su žene (Leibenluft et al. 1995.) Spolne razlike u prevalenciji depresivnih epizoda očituju se već u ranom pubertetu (oko 10 godina) i traju do srednjih godina, značajno korespondirajući s generativnim životnim razdobljem žene.

KLINIČKI IZRAŽAJ DEPRESIJE

Klinički izražaj simptoma druga je važna različitost depresije u žena i muškaraca. Muškarci pokazuju tipične neurovegetativne simptome poput insomnije i gubitka težine. Nasuprot tome žene često imaju atipične simptome poput porasta apetita i porasta tjelesne težine. Depresivne žene nadalje često iznose tjelesne simptome i anksioznost, te veći broj depresivnih simptoma. Žene također imaju snažniji subjektivni doživljaj težine svojih simptoma. Premda žene češće pokušavaju suicid, muškarci imaju veći broj dovršenih suicida. Muškarci također češće koriste violentne metode pri pokušajima suicida kao npr. vatreno oružje i vješanje. Upravo zbog izbora metoda suicida, uz podatak da manje traže pomoć i češće koriste sredstva ovisnosti (alkohol i droge), muškarci češće uspješno dovršavaju suicid (Isometsa et al.1994.)

Treća važna različitost depresije u muškaraca i žena očituje se u različitosti komorbiditeta. Žene u većoj mjeri imaju komorbidnu bolest i to najčešće anksiozne poremećaje i poremećaje hranjenja, a

muškarci ovisnosti. Neke studije sugeriraju da tjelesne bolesti poput bolesti štitnjače i migrenozne glavobolje su čest pratilac depresije u žena.

Mnoge studije nastoje dokazati i različitost u tijeku bolesti. Tako se na primjer opisuje raniji početak bolesti u žena. Dulje trajanje epizoda, veći rizik za ponavljajuće epizode i kronicitet također je češće nađen u žena.

HORMONALNA RAZLIČITOST

Kada promatramo žensku bolesnicu, uvijek je vrlo važno voditi računa o utjecaju menstrualnog ciklusa na razvoj depresije (Endicott,1993.). Depresija se također veže za vulnerabilne faze u fertilnom razdoblju: premenstrualni sindrom i premenstrualni disforički poremećaj, zatim depresija u trudnoći, postpartalna depresija i depresija u menopauzi. Danas zbog toga govorimo o specifičnim psihičkim poremećajima u žena (Mihaljević-Peješ i Hotujac, 2006.).

Poremećaji vezani uz menstrualni ciklus

Najveće zanimanje zadnjih godina s psihijatrijskog aspekta izazivaju poremećaji vezani uz **menstrualni ciklus**. tu se spominju dva poremećaja: **predmenstrucijski sindrom (pms)** i **predmenstrucijski disforični poremećaj (pmdp)**. ovi poremećaji ne spominju se u MKB-10. Bitna obilježja oba poremećaja su tri skupine simptoma: 1. *simptomi promjene raspoloženja*, 2. *tjelesni simptomi* i 3. *radna i socijalna nefunkcionalnost*. Simptomi se moraju redovito javljati tijekom posljednjeg tjedna luteinske faze u većini menstruacijskih ciklusa tijekom posljednje godine. navedeni simptomi prestaju nekoliko dana nakon početka menstruacije (folikularna faza) i nikad ih nema tijekom prvog tjedna nakon menstruacije.

Predmenstrucijski sindrom je blaža varijanta poremećaja u kojem su prominentni

tjelesni simptomi (napetost u grudima i osjećaj napuhnutosti). Promjenjivost raspoloženja je znatno slabije izražena, a radno-socijalna funkcionalnost rijetko je umanjena. U tom smislu **pms** zapravo i ne smatramo pravim poremećajem, jer su žene radno funkcionalne. Prevalencija poremećaja je od 20% do 80%.

Predmenstrucijski disforični poremećaj razlikuje se od **pms-a** u prvom redu s jako izraženim simptomima promjene raspoloženja depresija, anksioznosti, iritabilnost, anergijom, poremećajem sna i apetita. radno-socijalno funkcioniranje je narušeno, a somatski simptomi su ovdje slabije izraženi. Prevalencija poremećaja je od 3% do 5%.

Da bi se postavila dijagnoza **pmdp**, potrebna je prisutnost pet ili više od slijedećih simptoma, koji se pojavljuju većinu vremena tijekom posljednjeg tjedna luteinske faze, a prisutan je barem jedan od prva četiri navedena simptoma:

1. osjećaj tuge, beznada i samosažaljenja
2. osjećaj napetosti i zabrinutosti
3. primjetna labilnost raspoloženja s čestom plačljivošću
4. stalna razdražljivost, bijes i međuljudski konflikti
5. smanjeno zanimanje za aktivnosti i povlačenje iz društva
6. teškoće koncentracije
7. osjećaj umora, letargije i nedostatka energije
8. znatne promjene apetita (mogu biti faze "žderanja" ili želja za posebnom hranom)
9. hipersomnija ili insomnija
10. subjektivni osjećaj nemogućnosti kontrole
11. somatski simptomi (osjetljive grudi, glavobolje, osjećaj natečenosti, bolovi u zglobovima i mišićima)

Navedene simptome mogu pratiti i suicidalne misli.

Po ozbiljnosti simptomi pmdp mogu se usporediti s velikim depresivnim poremećajem, premda je trajanje sasvim različito. Napominjemo da u tim danima uočljiva su oštećenja društvenog i socijalnog funkcioniranja. Golema je razlika između depresivnih osjećaja žene, te poteškoća u funkcioniranju tijekom tih dana i njenih raspoloženja i sposobnosti tijekom ostatka mjeseca. Simptomi **pmdp** mogu se nadovezati na neki drugi poremećaj, međutim to nisu samo pojačani simptomi nekog drugog poremećaja (npr. paničnog poremećaja, velike depresivne epizode i sl.), već je to samostalni poremećaj. Etiologija ovog poremećaja još uvijek je nejasna. Endokrinološka istraživanja nisu demonstrirala jasnu endokrinološku pozadinu ovih simptoma. Spominju se cikličke promjene koncentracije gonadalnih hormona. neka istraživanja ističu važnu ulogu estrogena i serotonina u etiopatogenezi ovog poremećaja. Dobiveni rezultati nisu konzistentni, ali nas upućuju na važnost tzv. biološke predispozicije za ovakvo reagiranje.

Liječenje ovih poremećaja je kompleksno. U prvom redu treba dobro procijeniti kada krenuti s psihofarmakološkom terapijom, a kada se odlučiti za druge metode liječenja. U principu primjenju su tri metode liječenja:

a) psihofarmakološko liječenje (uglavnom SSRI antidepressivi i anksiolitici),

b) druga farmakoterapija (hormoni, bromkriptin i sl.)

c) druge metode liječenja (promjene stila života, dodaci hrani, terapija svjetlom, operativni zahvati i sl.).

Premda su depresivni i anksiozni simptomi dosta izraženi, djelovanje antidepressiva je značajno različito od onog u depresiji. naime, pokazalo se da učinak antidepressiva (SSRI) nastupa znatno brže, a da ih se s podjednakim uspjehom može davati samo u drugoj polovini ciklusa.

Poremećaji u trudnoći i poslijeporođajni duševni poremećaji

Ova kategorija trebala bi uključivati poremećaje vezane uz razdoblje trudnoće i razdoblje od šest tjedana nakon poroda (tzv. babinje). Moramo međutim istaći da u redovitoj kliničkoj praksi se često ne držimo strogo tih 6 tjedana, već je praktički cijela prva godina iza poroda za ženu vrlo osjetljiva. To nije samo pitanje hormonalnih poremećaja vezanih za babinje, već je tu i različito dugo razdoblje dojenja djeteta, koje također donosi određene hormonalne promjene. U tom razdoblju žena proživljava jedno sasvim novo iskustvo u životu, a to je uloga majke u njezi i brizi oko dojenčeta. To je iskustvo jedinstveno za svaku ženu, jer donosi različite izazove, koji nisu uvijek jednostavno rješivi.

Trudnoća. U poremećaje vezane uz trudnoću ubraja se depresija u trudnoći. Ovaj poremećaj nije nigdje posebno specificiran u MKB-10. Premda je to razdoblje u životu žene kada bi se ona trebala najbolje osjećati, ipak se kalkulira da postoji 10% depresije tijekom trudnoće. Depresija u trudnoći nosi rizik preranog porođaja, a djece takvih majki i sama nose depresivna obilježja.

Liječenje ovog poremećaja poseban je izazov za psihijatre, jer je primjena psihofarmaka u trudnoći nepoželjna. Ovisno o težini poremećaja procjenjuje se trenutak uvođenja psihofarmaka s tendencijom primjene medikacije u što višem stadiju trudnoće, kako bi se izbjegla organogeneza fetusa. Nezamjenjiva je uloga supruga i pomoć obitelji u tijeku liječenja ovih bolesnica, te je rad s njima od iznimne važnosti.

Poslijeporođajno razdoblje – babinje u poslijeporođajnim poremećajima koji su u MKB-10 razvrstani pod F 53 (tablica 1.), najčešće se spominju depresija i psihoza.

Već iz same Tablice 1. vidljivo je da je MKB-10 ne pokriva cijeli spektar različitih poremećaja koji se mogu pojaviti nakon

Tablica 1. duševni poremećaji u svezi s babinjama

f 53.0	blagi duševni poremećaji i poremećaji ponašanja u vezi s babinjama koji nisu drugamo svrstani depresija
mf 53.1	teški duševni poremećaji i poremećaji ponašanja u vezi s babinjama koji nisu drugamo svrstani psihoza
f 53.8	ostali duševni poremećaji i poremećaji ponašanja koji nisu drugamo svrstani
f 53.9	poslijeporođajni duševni poremećaji nespecificirani

porođaja. Bolesnice s određenom biološkom predispozicijom ili s pozitivnom obiteljskom anamnezom za psihijatrijski poremećaj mogu razviti svaki psihijatrijski poremećaj npr. veliku depresivnu epizodu, maničnu epizodu, miješanu epizodu, depresiju s psihotičnim obilježjima ili pravu shizofreniformnu psihozu.

Američka klasifikacija psihičkih poremećaja (DSM-IV), čak ide tako daleko da ne odvaja depresiju od psihoze, već govori samo o afektivnim poremećajima, najčešće depresivnim, koji u određenim okolnostima imaju psihotičan karakter.

“**Baby-blues**” događa se u 70 do 85% žena nakon poroda. Traje oko dva tjedna, a javlja se nekoliko dana po porodu. Simptomi uključuju blagu depresiju, strahove, umor, iritabilnost i plačljivost. Treba biti oprezan jer ovo stanje može biti predznak dublje postpartalne depresije.

Depresija promjenjivi tijek i labilnost raspoloženja često su obilježje postaportalnih depresija. Samoubilačke ideje, prisilne misli koje se odnose na nanošenje zla novorođenčetu, gubitak koncentracije i psihomotorička agitacija često su prisutne u nepsihotičnih, ali i u psihotičnih poslijeporođajnih depresija. Mnoge žene muči teški osjećaj krivnje zbog depresivnih osjećaja u vrijeme kada one vjeruju da bi trebale biti vesele.

Psihoza. Čedomorstvo je često povezano s poslijeporođajnim psihotičnim epizodama, koje su obilježene naređujućim haluci-

nacijama da se ubije dijete ili sumanutosti-ma da je dijete opsjednuto. Čedomorstvo se međutim isto tako može dogoditi kod težih poslijeporođajnih depresija, bez takvih sumanutosti ili halucinacija. Stoga još jednom ističemo da nema jasne granice između depresivnog poremećaja i psihotičnog poremećaja u poslijeporođajnom razdoblju i da će tek daljnje kliničko praćenje odrediti tijek i prognozu bolesti kod ovih bolesnica.

Liječenje ovih poremećaja bit će uvijek jako zahtjevno i kompleksno. u prvom redu ovisno o dominirajućim simptomima Upotrijebit će se gotovo uvijek kombinacije psihofarmaka (antidepresivi, neuroleptici i anksiolitici), a vrlo često koristit će se i elektrostimulativna terapija, naručito kod suicidalnih bolesnica. Ne treba zaboraviti da je ovdje od velike važnosti individualna psihoterapija s bolesnicom i rad s članovima obitelji, u prvom redu suprugom, potom s već rođenom djecom, te članovima šire obitelji koji će biti involvirani u cijelo zbivanje (bake, tete i sl.).

Poremećaji u perimenopauzi

Postoji skupina žena kod kojih postoji rizik pojave **depresije u perimenopauzi**. Žene koje u srednjim godinama pokazuju sklonost afektivnim reagiranjima, rizična su skupina za razvoj depresije u perimenopauzi. Njih treba razlikovati od velike depresije koja se javlja u perimenopauzi. kao poseban entitet. Također se ne javlja u MKB-10. Depresija u perimenopauzi hor-

monalno je uvjetovana, a *hormonalna estrogena nadomjesna terapija* predstavlja prvu liniju liječenja. Kod produljenih simptoma potrebna je i prava antidepresivna terapija.

PRIMJENA LIJEKOVA OVISNO O SPOLU

Spolne razlike postoje i u primjeni lijekove, zbog različite farmakokinetike. Fiziološke osobitosti temelj su ovih razlika. Sporije pražnjenje želuca, niža gastrička sekrecija, manji volumen krvi, veći udio masti, snižena jetrena biotransformacija i niži bubrežni klirens odlike su ženske populacije, što uzrokuje više koncentracije i dulji poluživot antidepresiva.

Istraživanja su pokazala da u generativnoj dobi žene bolje reagiraju na SSRI antidepresive, a muškarci na tricikličke antidepresive. Ulaskom u menopauzu te se razlike gube. Ovakav rezultat posljedica je vjerojatno niže serotoninergičke funkcije

u žena koja je pod uplivom cikličke gonadalne funkcije u generativnoj dobi. Gubitkom te cikličke hormonalne stimulacije, nestaju i te razlike.

Sve spoznaje vezane za spolne razlike u depresiji, nedvojbeno će u nadolazećim godinama značajno uplivirati na različiti terapijski pristup u liječenju ove bolesti kod žena i muškaraca.

Literatura

1. Šagud M, Hotujac Lj, Mihaljević-Peš A, Jakovljević M: Gender Differences in Depression, Coll Antropol, 2002, 26:149-157.
2. Leibenluft, E., Hardin, T.A., Rosenthal, N.E., Depression., 3 (1995) 13.
3. Isometsa, E.T., Henriksson, M.M., Aro, H.M., Heikkinen, M.E., Kuoppasalmi, K.I., Lonnquis, T., Am J Psychiatry., 151(1994) 530
4. Endicott, J., J Affect Dis., 29(1993) 193.
5. Mihaljević-Peš A., Hotujac Lj.: Specifični psihički poremećaji u žena, Psihijatrija (ur. Lj. Hotujac i sur.), Medicinska naklada, Zagreb, 2006.

Uporaba antidepresiva u drugim psihijatrijskim dijagnozama

Bjanka Vuksan-Ćusa

Uporaba antidepresiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi nije vezana samo za liječenje depresivnih poremećaja u užem smislu, nego se oni rabe i u liječenju anksioznih i depresivnih simptoma u sklopu drugih psihijatrijskih poremećaja kao što su: ostali afektivni, psihotični, anksiozni, somatoformni, disocijativni, kognitivni poremećaji, poremećaji hranjenja i kontrole impulsa, te različiti tipovi poremećaja osobnosti.

ANTIDEPRESIVI I BIPOLARNI AFEKTIVNI POREMEĆAJ

Uporaba antidepresiva u bipolarnom afektivnom poremećaju kontroverzna je tema u psihijatriji.

Bipolarni afektivni poremećaj je ozbiljan psihijatrijski poremećaj karakteriziran prisustvom depresivnih i/ili maničnih epizoda. Od svih psihijatrijskih poremećaja bipolarni poremećaj povezan je s najvećim suicidalnim rizikom.¹ Tijekom života 80% pacijenata pokazuje suicidalno ponašanje, a 51% pokuša suicid.² Kako se suicidalnost povezuje s depresivnim fazama, liječenje depresivne faze bipolarnog poremećaja antidepresivima s jedne strane predstavlja imperativ u cilju redukcije suicidalnosti, a s druge strane opasnost od izazivanja manične faze.

Ograničenja i rizici uporabe antidepresiva u bipolarnom poremećaju

Zanimljiva je činjenica da je bipolarni poremećaj s brzim izmjenama faza (rapid cycling) opisan tek prije nekoliko desetaka godina, točnije sedamdesetih godina

prošloga stoljeća kako bi se označili slučajevi kod kojih nije bilo odgovora na terapiju litijem. Rapid cycling bipolarni poremećaj definiran je s četiri ili više epizoda tijekom godine dana.

Jedan od mogućih objašnjenja je da brze izmjene faza u bipolarnom poremećaju nastaju jatrogeno, točnije da antidepresivi povećavaju rizik brzih izmjena faza, pogoršavaju simptome kod nekih pacijenata i zapravo djeluju kao „destabilizatori“ raspoloženja.³ U prilog toj tvrdnji idu rezultati do sada najveće objavljene randomizirane kliničke studije koja je pokazala da ukidanje antidepresivne terapije poboljšava refrakterne rapid cycling bipolarni poremećaje.⁴

STEP-BD opservacijska studija (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) je pokazala da je glavni prediktor lošeg ishoda bolesti bila upravo uporaba antidepresivne terapije, koju je primalo oko 60% pacijenata, najčešće praćeno uporabom stabilizatora raspoloženja.

Destabilizaciju raspoloženja treba razlikovati od „prebačaja“ iz depresije u akutnu maniju. Antidepresivima uzrokovana manija je kratkoročni fenomen i obično se događa unutar dva mjeseca nakon početka antidepresivne terapije. Destabilizacija raspoloženja je dugoročni fenomen koji podrazumijeva ukupno veći broj afektivnih epizoda u usporedbi s prirodnim tijekom bolesti. Kao alternativa antidepresivnoj terapiji nude se psihoterapijske intervencije za depresivne simptome bipolarnog poremećaja⁵, a uporaba antidepresiva smatra se opravdanom samo kod izrazito suicidalnih pacijenata u depresivnim epizodama.

Opravdanost uporabe antidepresiva u depresivnoj fazi bipolarnog poremećaja

Iako se u gotovo svim terapijskim smjericama za liječenje bipolarnog poremećaja polemizira o uporabi antidepresiva uopće, a pogotovo u monoterapiji, u svakodnevnoj kliničkoj praksi oni su prisutni u velikoj mjeri.⁶ S druge strane, ovo pitanje predstavlja veliki terapijski izazov i dilemu budući da depresija u bipolarnom poremećaju, bilo kronična ili ponavljajuća, uzrokuje više radne nesposobnosti, nego bilo koja druga manifestacija bolesti.⁷⁻⁹ Depresija je predominantni poremećaj raspoloženja u bipolarnom poremećaju i najčešći razlog javljanja liječniku i traženja pomoći, a u više od 60% bipolarnih pacijenata bolest započinje upravo depresivnom epizodom.

Sa stajališta kliničara, odgovor na pitanje o opravdanosti antidepresiva u bipolarnom poremećaju temelji se, s jedne strane, na procjeni rizika za destabilizaciju raspoloženja i indukciju manije te, s druge strane, koristi koja se sastoji u poboljšanju depresivnih simptoma, kvalitete života i smanjenju suicidalnog rizika. Nema jednoznačnog odgovora na pitanje imaju li antidepresivi isti učinak u bipolarnoj depresiji kao u unipolarnoj? Ako da, je li potencijalni rizik od destabilizacije raspoloženja previsok da bi opravdao njihovu uporabu? Možemo li biti sigurni da je povezanost između promjena faza i uporabe antidepresiva kauzalna, znajući da sam prirodni tijek bolesti podrazumijeva izmjenu suprotnih faza bolesti? Nadalje, treba li njihova uporaba u bipolarnom poremećaju biti rezervirana samo za kombinaciju sa stabilizatorima raspoloženja? Postoje li razlike između različitih skupina antidepresiva obzirom na antidepresivni učinak u bipolarnoj depresiji i potencijal indukcije u maniju? U kojem trenutku ćemo odlučiti da monoterapija stabilizatorima nije dovoljno učinkovita? Ova se pitanja podjednako odnose na kratkotrajnu

uporabu antidepresiva kao i na dugotrajnu terapiju održavanja u svrhu prevencije relapsa depresivnih simptoma. Depresija je vrlo ozbiljan terapijski problem u bipolarnom poremećaju, depresivne epizode su češće, dulje i praćene većom stopom mortaliteta zbog suicida u odnosu na unipolarnu depresiju. Nadalje, čak i u fazama eutimije nerijetko zaostaju subklinički izraženi depresivni simptomi koji ometaju svakodnevno funkcioniranje i smanjuju kvalitetu života.¹⁰

Prema rezultatima studija čini se da je učinak antidepresiva u bipolarnoj depresiji usporediv s učincima u unipolarnoj depresiji¹¹ i superioran u odnosu na placebo.⁶

Prema Gijsmannu i sur(2004) nema dovoljno podataka o tome da je indukcija manije uobičajena komplikacija antidepresivne terapije, naravno uz napomenu da se radi o kratkoročnoj uporabi uz prekid terapije čim to postane moguće. Inače se preporuča postupno ukidanje antidepresivne terapije u periodu od 2-6 mjeseci nakon remisije depresivnih simptoma.⁶

Prema rezultatima nerandomiziranih studija kod bipolarnih pacijenata te komparativnih studija kod depresivnih (unipolarnih) pacijenta nameće se zaključak da najveći rizik za indukciju manije imaju triciklički antidepresivi.^{12,13} Nadalje, triciklički antidepresivi, čini se, nisu ništa više učinkoviti, možda čak i manje, u odnosu na druge skupine antidepresiva, iz čega se daje zaključiti da odgovor na antidepresive i pojava manije možda uopće nisu u korelaciji. Od svih antidepresiva, triciklički antidepresivi su najmanje preporučljivi za uporabu u bipolarnom poremećaju. SSRI, bupropion, te inhibitori MAO, prema većini studija, opisuju se kao učinkoviti i sigurni u liječnju bipolarne depresije. Bupropion se spominje kao antidepresiv s najmanjim rizikom za indukciju manije. Podaci iz studija s lamotriginom u bipolarnoj depresiji kazuju da je učinak antidepresiva usporediv s učinkom lamotrigina.¹⁴

Terapijske smjernice za upotrebu antidepresiva u bipolarnoj depresiji

Prema smjernicama Američkog psihijatrijskog društva (APA) litij i lamotrigin su terapija prvog izbora u bipolarnoj depresiji.¹⁵ Ćini se medjutim da nema dovoljno uvjerljivih razloga za izbjegavanje antidepresiva u bipolarnoj depresiji, te se prema smjernicama

Britanskog psihijatrijskog društva sugerira da se pacijentima s bipolarnom depresijom koji uzimaju stabilizator raspoloženja doda antidepresiv, a pacijentima s bipolarnom depresijom aktuelno, a s manijom u povijesti bolesti koji ne uzimaju stabilizator u terapiju uključi antidepresiv u kombinaciji sa stabilizatorom.¹⁶

Prema APA smjernicama rizik od indukcije manije manji je kod uporabe antidepresiva u bipolarnoj depresiji tipa II u odnosu na tip I, te se u tom slučaju antidepresivi mogu ranije uključiti u terapiju.¹⁵

Jedno od ozbiljnih ograničenja je činjenica da su antidepresivi dokazane učinkovitosti u liječenju unipolarne depresije što je potvrđeno u brojnim studijama, dok je njihova učinkovitost nedovoljno ispitana u randomiziranim kliničkim studijama za bipolarnu depresiju. Zanimljivo je da Food and Drug Administration (FDA) nije dosada odobrila nijedan od više od 25 standardnih antidepresiva u monoterapiji za liječenje bipolarne depresije.¹⁷

Prema NICE smjernicama (NCCMH, 2005) dokazi o učinkovitosti antidepresiva u liječenju bipolarne depresije su nedostatni. U spomenutim smjernicama razmotrene su sljedeće studije koje su ispitivale učinkovitost antidepresiva u liječenju bipolarne depresije: usporedba imipramina i paroksetina kod pacijenata na istodobnoj terapiji litijem, usporedba imipramina i moklobemida te usporedba idazoksana i bupropiona. Kod pacijenata koji su na terapiji održavanja litijem nije bilo razlike u bilo kojoj mjeri ishoda nakon dodavanja paroksetina ili imipramina. Oba antide-

presiva su učinkovitija od placeba, ali razlika nije statistički ni klinički značajna. Moklobemid je učinkovitiji od imipramina, ali je više od polovine pacijenata u studiji uzimala litij te su rezultati teško interpretabilni. Nema značajne razlike između idazoksana i bupropiona, kao i između imipramina i tranilcipromina u bilo kojoj mjeri ishoda.¹⁸

Slijedeći gore navedene smjernice pacijent s depresivnim simptomima uz antidepresiv treba istodobno dobiti i antimanični lijek. Izbor antimaničnog lijeka ovisi o daljnjoj profilaktičkoj terapiji, potencijalnim nuspojavama i o tome da li se radi o pacijentima u generativnoj dobi. U slučaju da nema antimaničnog lijeka u terapiji pacijentu treba biti objašnjen rizik od indukcije manije. Pacijenti koji ne žele primati antimanični lijek trebaju biti pažljivo monitorirani. Antidepresivna terapija započinje niskim dozama uz postupno povećavanje doze. Ako pacijent upadne u depresivnu fazu za vrijeme terapije antimaničnim lijekom treba provjeriti da li je doza adekvatna i potom titrirati dozu. Pacijente koji imaju blage depresivne simptome treba pratiti svakih dva tjedna. U slučaju umjerene i teške depresije može se u terapiju uvesti antidepresiv, preporučljivo SSRI, ili u slučaju da pacijent otprije uzima antimanični lijek dodati kvetiapin. U slučaju izostanka terapijskog odgovora na adekvatnu dozu i uz adekvatnu suradljivost treba razmisliti o psihološkim intervencijama u vidu problem solvinga, psihoedukacije i poboljšanja socijalnog funkcioniranja. Antidepresive treba izbjegavati kod depresivnih pacijenata s brzim izmjenama faza raspoloženja, ako je zadnja epizoda bila manična, te ako je usljed fluktuacija raspoloženja došlo do značajnog pada funkcioniranja. U tom slučaju valja razmisliti o podizanju doze antimaničnog lijeka ili uvođenju novog antimaničnog lijeka, uključujući lamotrigin. U početku antidepresivne terapije treba razgovarati s pacijentom o mogućoj indukciji manije,

odgođenom i postupnom početku djelovanja lijeka, te o mogućem nastanku akatizije, agitacije i suicidalnih ideja, osobito u početku terapije. Kad su depresivni simptomi u remisiji ili značajno reducirani tijekom osam tjedana, valja razmisliti o ukidanju antidepresivne terapije i to učiniti postupno uz zadržavanje antimaničnog lijeka. U slučaju djelomične remisije depresivnih simptoma treba ponovno razmotriti komorbiditetne tjelesne i psihijatrijske bolesti, zlouporabu psihoaktivnih supstancija, psihosocijalne stresore i suradljivost u terapiji. Tada se preporuča povisiti dozu postojećeg antidepresiva, uvesti alternativni antidepresiv (npr. venlafaksin ili mirtazapin) ili dodati olanzapin, kvetiapin ili litij ako ga pacijent otprije ne uzima.

UPORABA ANTIDEPRESIVA U SHIZOFRENIJI

Depresija može biti simptom tijekom akutne psihoze, ali se može javiti i nakon psihotične epizode pa tada govorimo o postshizofrenoj depresiji /postpsihotični depresivni poremećaj /. Oko 25% svih shizofrenih pacijenata iskusi depresivne simptome koji zadovoljavaju kriterije za dijagnozu postshizofrene depresije. Pacijenti s postshizofrenom depresijom češće imaju lošije premorbidno funkcioniranje, značajke shizoidnog poremećaja osobnosti te šuljajući početak psihoze. Postshizofrena depresija povezana je s lošijom prognozom psihotičnog poremećaja, većom vjerojatnošću relapsa bolesti i povećanom stopom suicida. Simptomi postshizofrene depresije katkada se teško razlikuju od antipsihoticima uzrokovanih ekstrapiramidalnih nuspojava, ali i negativnih simptoma shizofrene psihoze.¹⁹

Poseban problem u terapiji shizofrenije predstavljaju negativni simptomi, jer su u velikom broju slučajeva refraktorni na terapiju. Rezultati studija pružaju ograničene dokaze o učinkovitosti antidepresiva kao „add-on“ terapije antipsihoticima kod shizofrenih pacijenata s depresivnim i

negativnim simptomima. Od svih SSRI u shizofreniji je najviše ispitivan sertralin, a rezultati su kontradiktorni.²⁰⁻²²

UPORABA ANTIDEPRESIVA U POREMEĆAJIMA OSOBNOSTI /GRANIČNI POREMEĆAJ OSOBNOSTI/

Èesto je u kliničkoj praksi teško postaviti granicu između poremećaja osobnosti i poremećaja raspoloženja, a osobito se to odnosi na slučaj graničnog poremećaja osobnosti i bipolarnog poremećaja raspoloženja.²³ Budući da se oba poremećaja prezentiraju afektivnom nestabilnošću i impulzivnošću, često je teško odrediti da li se ti simptomi događaju u kontekstu diskretne epizode ili predstavljaju dugoročni obrazac funkcioniranja ili je pak riječ o kombinaciji dvaju poremećaja. Poznato je da su depresivne epizode u okviru graničnog poremećaja osobnosti u većoj mjeri obilježene osjećajem praznine i osamljenosti te su, čini se, u većoj mjeri razvojno ili interpersonalno bazirane u odnosu na depresivne epizode u okviru poremećaja raspoloženja. Depresivni simptomi u okviru poremećaja osobnosti slabije reaguju na primjenu antidepresiva i u cjelini prisutnost obilježja poremećaja osobnosti doprinosi terapijskoj refrakternosti. Farmakoterapija u graničnom poremećaju osobnosti ima za cilj poboljšati simptome u tri dimenzije: afektivnoj, impulzivno-behavioralnoj i kognitivno-perceptualnoj. Istraživanja koja su dosada provedena uglavnom se fokusiraju na SSRI koji se u gotovo svim terapijskim smjernicama preporučuju kao prva linija u tretmanu afektivne nestabilnosti i impulzivnosti. Triciklički antidepresivi i inhibitori MAO istražuju se kao alternativni modeli liječenja, ali rizik nuspojava i toksičnost predstavljaju ograničenja njihovoj uporabi u kliničkoj praksi.²⁴

UPORABA ANTIDEPRESIVA U DEMENCIJI

Poremećaji ponašanja i raspoloženja česti su simptomima u različitim tipovima demencije. Više od 40% pacijenata s demencijom pokazuju simptome depresije, ponajviše sniženo raspoloženje i poremećaj sna.

Nekoliko manjih studija ukazuju na činjenicu da uporaba SSRI-a /fluvoksamin, fluoksetin, citalopram i paroksetin/ može poboljšati depresivne simptome kod pacijenata s Alzheimerovom demencijom, dok je jedna usporedna studija fluoksetina i amitriptilina pokazala jednak terapijski učinak, ali bolju podnošljivost fluoksetina u terapiji depresivnih simptoma u demenciji.²⁵

UPORABA ANTIDEPRESIVA U POREMEĆAJIMA HRANJENJA

Poremećaji hranjenja /bulimija nervosa i anoreksija nervosa / sve su češći psihijatrijski poremećaji u industrijaliziranim društvima. Istraživanja pokazuju da smanjena aktivnost serotonergičkog i noradrenergičkog sustava može biti triger kognitivnih i afektivnih ispada vezanih za poremećaje hranjenja. U akutnoj fazi poremećaja hranjenja koncentracija serotonina i noradrenalina su smanjene u cerebrospinalnom likvoru. Stoga, u farmakološkom tretmanu poremećaja hranjenja uglavnom se preporučaju inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina /SSRI i SNRI/.²⁶

UPORABA ANTIDEPRESIVA U POREMEĆAJIMA KONTROLE IMPULSA/PATOLOŠKO KOCKANJE/

Patološko kockanje je relativno čest poremećaj kontrole impulsa koji uzrokuje visoki stupanj dizabiliteta. Vrlo često praćeno različitim komorbiditetnim poremećajima kao što su oni iz bipolarnog spektra, zloraba ili ovisnost o psihoaktivnim

supstancama ili poremećaj pažnje i/ili hiperaktivnost/ ADHD/. Komorbiditet u značajnoj mjeri utječe na terapijski odgovor. Studije su pokazale kratkoročnu učinkovitost različitih SSRI, kao i opioidnih antagonista i stabilizatora raspoloženja u subpopulaciji patoloških kockara koji su zatražili pomoć.²⁷

Literatura

1. Baldessarini RJ, Tondo L. Suicide risk and treatments for patients with bipolar disorder. *JAMA* 2003; 290: 1517-1519.
2. Valtonen H, Suominen K, Mantere O, Lepamaki S, Arvilommi P, Isometsa. Suicide ideation and attempts in bipolar I and II disorders. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1456-1462.
3. Ghaemi NS. Treatment of rapid cycling bipolar disorder: Are Antidepressants Mood Destabilizers? *Am J Psychiatry* 2008; 165:300-302.
4. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145:179-184
5. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, Reilly-Harrington NA, Wisniewski SR, Kogan JN, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Gyulai L, Araga M, Gonzales JM, Shirley ER, Thase ME, Sachs GS: Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the STEP. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:419-426.
6. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for Bipolar depression: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1537-1547.
7. Hlastala SA, Frank E, Mallinger AG, Thase ME, Ritenour AM, Kupfer DJ. Bipolar depression: an underestimated treatment challenge. *Depress anxiety* 1997;5:73-83.
8. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:261-269.

9. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530-537.
10. Bousono M, Baca E, Alvarez E, Eguiluz I, Martin M, Roca M, Urretavizcaya M. Management of long-term depression: bipolar depression. *Actas Esp. Psiquiatr* 2008; 36(2):53-61.
11. Geddes J, Butler R, Hatcher S: Depressive disorders. *Clin Evid* 2003; 9:1034-1057.
12. Pett M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164:549-550
13. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Moller HJ. Antidepressants-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1998; 248:296-300
14. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:79-88
15. American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (April suppl)
16. Goodwin G. Evidence based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17:149-173
17. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L and al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 26;356(17):1711-22.
18. National Collaborating Centre for Mental Health. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 38.2005.
19. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Synopsis of psychiatry: behavioural sciences, clinical psychiatry .6 th ed.
20. Rocca P, Bellino S, Calvarese P, Marchiaro L, Patria L, Rasetti R, Bogetto F. Depressive and negative symptoms in schizophrenia: different effects on clinical features. *Compr Psychiatry*. 2005. 46(4):304-10
21. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68(4):604-10
22. Silver H, Chertkow Y, Weinreb O, danovich L, Youdim M. Multifunctional pharmacotherapy: what can we learn from study of selective serotonin reuptake inhibitor augmentation of antipsychotics in negative symptom schizophrenia. *Neurotherapeutics*. 2009;6(1):86-93.
23. Magill AC. The boundary between borderline personality disorder and bipolar disorder: Current concepts and challenges. *Can J Psychiatry* 2004;49(8):551-556
24. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F: Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs* 2008; 22(8):671-92
25. American Academy of Neurology: Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56:1154-1166
26. Capasso A, Petrella C, Milano W: Pharmacological Profile of SSRIs and SNRIs in Treatment of Eating Disorders. *Curr Clin Pharmacol* 2009; 4(1):78-83
27. Hollander E, Sood E, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Baker B. Pharmacological treatments of pathological gambling. *J Gambl Stud* 2005;21(1):99-100

Farmakogenetika u službi antidepresivne terapije

Nada Božina

1. UVOD

Nastojanja u pronalasku prediktora terapijskog odgovora na psihotropne lijekove uključujući i antidepresive bila su usredotočena na kliničke varijable i ograničenog su dometa. Biološki markeri u plazmi ili cerebrospinalnoj tekućini poput neurotransmitorskih metabolita i neurohormona su ograničenog dometa u predviđanju uspjeha farmakoterapije.

Farmakoterapijska varijabilnost je rezultat niza čimbenika koji uključuju dob i spol bolesnika, oštećenu funkciju jetre, bubrega ili druge bolesti, navike poput pušenja ili pijenja alkohola te međusobne interakcije lijekova. Od posebnog značenja i u najnovije vrijeme predmet istraživanja znanstvenih disciplina farmakogenetike-farmakogenomike su nasljedne predispozicije koje moduliraju farmakološki odgovor. Projekt humanog genoma te sustavna identifikacija i funkcionalna analiza humanih gena značajno doprinosi istraživanju i racionalnijoj uporabi lijekova. Molekularno-genetički pristup predstavlja novi model u razumijevanju heterogenosti terapijskog odgovora, i ima nekoliko prednosti. Prvo, pojedinačni genotip se ne mijenja, potrebno ga je odrediti samo jednom, i u bilo koje vrijeme za trajanja liječenja. Drugo, primijenjene molekularne dijagnostičke metode su pouzdane, i stoga su greške minimalne. Treće, znatno povećanje javno dostupnih genetičkih informacija osigurava potrebne podatke za provođenje opsežnih studija pojedinačnih gena i čitavog genoma. I konačno, jednostavna dostupnost uzorka za testiranje u vidu uzorka periferne krvi ili brisa bukalne sluz-

nice omogućuje rutinsku primjenu genotipizacije u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga farmakogenomski pristup osigurava mogućnost identifikacije pouzdanih bioloških čimbenika odgovora na psihotropne lijekove, i ne manje važno predstavlja novi pristup u identificiranju stvarnih molekularnih supstrata za nove lijekove s ciljem postizanja bolje učinkovitosti farmakoterapije.

2. GENETIČKA OSNOVA FARMAKOKINETSKE VARIJABILNOSTI

Varijabilnosti farmakoterapijskog odgovora mogu biti rezultat različitih genskih polimorfizama s utjecajem na farmakokinetičke parametre: apsorpciju, dispoziciju, metabolizam i izlučivanje lijeka te farmakodinamiku koja je određena ciljnim mjestom djelovanja lijeka (engl. *drug target*), najčešće receptorima. Otkriveni su i identificirani mnogi polimorfni oblici gena metaboličkih enzima, transportnih proteina, receptora i drugih mogućih modulatora.

Farmakokinetička varijabilnost je prepoznata kao važan izvor varijabilnosti terapijskog odgovora. Koncentracija lijeka na efektornom mjestu određuje učinkovitost i nepoželjne nuspojave tog lijeka. Primijenjena doza je samo neizravno povezana s tom koncentracijom i ukupnim terapijskim odgovorom. Nije moguće odrediti koncentraciju lijeka na mjestu djelovanja, ali su koncentracije u plazmi u stanju ravnoteže s perifernim odjeljcima. Koncentracija lijeka u plazmi ovisi o oslobađanju, apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i

izlučivanju. Terapijsko praćenje koncentracija lijeka (engl. *therapeutic drug monitoring-TDM*) u plazmi pomaže u eliminaciji varijabilne farmakokinetike kao uzroka neučinkovitosti i nepoželjnih reakcija u liječenju. Genetički utemeljene razlike u aktivnosti metaboličkih enzima lijekova prepoznate su kao glavni izvor farmakokinetičkih varijabilnosti između bolesnika.

2.1 Metabolički enzimi

Među važne genetičke čimbenike koji mogu modulirati učinkovitost terapije antidepressivima svakako pripadaju polimorfni metabolički enzimi - citokromi P450 (CYP), koji sudjeluje u fazi I (oksidacij-

skoj) metabolizma lijekova. Akumulacija lijeka i metabolita koji se ne mogu zbog nedostatka enzimske aktivnosti dalje metabolizirati može dovesti do različitih farmakoloških učinaka pa i toksičnih reakcija. Najveće koncentracije enzima CYP uključenih u biotransformaciju nalaze se u jetri, premda se ti enzimi mogu naći u gotovo svim tkivima i organima. Klinička važnost genetičke varijabilnosti ovisi i o učestalosti različitih alelnih varijanata enzima koji su najčešće uključeni u biotransformaciju (Tablica 1.). Iako je poznat velik broj enzima CYP za psihofarmakoterapiju su od najveće važnosti CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 i CYP2C19.

Tablica 1. Prevalencija genotipova CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 u hrvatskoj populaciji (n=200)

Genotip	wt / wt	wt / mut	mut/mut	
%				
CYP2C9				
muškarci	51.5	45.0	3.5	n = 120
žene	51.8	44.4	3.8	n = 80
ukupno	51.6	44.8	3.6	n = 200
CYP2C19				
muškarci	73.9	22.3	3.8	n = 134
žene	73.7	22.2	4.1	n = 66
ukupno	73.8	22.1	3.9	n = 200
CYP2D6				
muškarci	78.1	14.8	7.1	n = 110
žene	78.0	15.0	7.0	n = 90
ukupno	78.0	14.9	7.1	n = 200

wt / wt homozigot "divlji" tip - ekstenzivni metabolizator
 wt / mut heterozigot mutiran - intermedijarni metabolizator
 mut / mut homozigot mutiran - spori metabolizator

Prema Božina i sur. Croat Med J 2003;44(4):425-8.

2.1.1. Metabolički fenotip

Polimorfizam gena CYP određuje tri kategorije fenotipova s obzirom na intenzitet metabolizma. Fenotip dobro izraženog metabolizma (engl. *extensive metabolizer, EM*) očekivana je normalna osobina najvećeg dijela populacije. Fenotip slabog (sporog) metabolizma (engl. *poor metabolizer, PM*), koji ima osobinu nagomilavanja specifičnih lijekova-supstrata u organizmu zbog smanjene ili dokinute aktivnosti enzima, autosomno je recesivno svojstvo. Fenotip izrazito pojačanog metabolizma (engl. *ultraextensive metabolizer, UEM*), rezultat je amplifikacije odgovornog gena, s osobinom ubrzane razgradnje lijekova-supstrata, a izražen je kao autosomno dominantno svojstvo. Uz ove osnovne fenotipove čest je prijelazni oblik s jednim funkcionalnim i drugim mutiranim alelom (engl. *intermediate metabolizer IM*). Neki lijekovi se biotransformiraju putem jednog enzima CYP, dok drugi mogu biti supstrati različitih enzima. Osim bolesnikovog genotipa na metabolički kapacitet i eliminaciju lijeka značajno mogu utjecati procesi inhibicije i indukcije enzima. S obzirom na spoznaje da su antidepresivi vrlo podložni metabolički temeljenim interakcijama lijekova s drugim psihotropnim lijekovima ili lijekovima za somatsku medicinu danas je u kliničkoj praksi glavni interes pomaknut s ispitivanja utjecaja genotipa na koncentracije u ravnoteži prema utjecaju genotipa na interakcije lijek-lijek. Tako se zna da inhibicija metaboličkog enzima može promijeniti brzi metabolički fenotip u spori, a indukcija enzima može dovesti do vrlo brzog metaboličkog fenotipa. Mnogi psihijatrijski bolesnici su na politerapiji i imaju značajan rizik razvoja enzimskih inhibicijskih reakcija a s time i povećan rizik štetnih nuspojava. Komedikacija s drugim lijekovima (npr. antipsihoticima, beta blokatorima te nekim antibioticima) može značajno povisiti koncentracije antidepresiva u plazmi, a ove su interakcije posebno važne i opasne u bolesnika koji već

zbog genetičke predispozicije pripadaju fenotipu sporih metabolizatora. Drugi lijekovi poput karbamazepina fenitoina ili hiperforina mogu potencirati ekspresiju enzima CYP u jetri, i zbog ove enzimske indukcije određeni supstrati se izlučuju znatno brže. Važni inducibilni enzimi CYP koji su značajni u psihofarmakoterapiji uključuju CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (tablica 1). Interakcije gen-okoliš se također ne smiju zanemariti. Poznato je da vanjski čimbenici poput pušenja i/ili konzumiranja alkohola induciraju aktivnost enzima CYP. Različiti biljni pripravci mogu također u značajnoj mjeri modulirati aktivnost metaboličkih enzima (gospina trava, grejp, ginkgo, echinacea, ginseng) i participirati u farmakokinetičkim interakcijama.

Metabolički fenotip može se odrediti fenotipizacijom ili genotipizacijom. Fenotipizacija se izvodi s pomoću probnog lijeka (dekstrometorfan, kafein, mefenitoin) čiji metabolizam isključivo ovisi o funkciji ispitivanog enzima. Fenotip se procjenjuje prema vrijednosti metaboličkog omjera (engl. *Metabolic ratio MR*) koncentracija izvornog lijeka / metabolita. Prednost fenotipizacije je u mogućnosti praćenja interakcija lijekova koje bolesnik mora istovremeno uzimati, a nedostatak u dobivanju nepouzdanih rezultata zbog utjecaja bolesti, osobito jetre i bubrega te mogućih interakcija s drugim spojevima.

Genotipizacija podrazumijeva identifikaciju mutacija gena CYP metodama molekularne dijagnostike koje se temelje na polimeraznoj lančanoj reakciji, (engl. *PCR-polymerase chain reaction*) te prepoznavanju homozigotnih ili heterozigotnih nosioca mutiranih alela koji rezultiraju određenim fenotipom.

2.1.2. Doziranje prema genotipu

Genetička varijabilnost u metabolizmu lijeka se odražava na razlikama u klirensu, vremenu poluživota i maksimalnoj koncentraciji lijeka u plazmi. Te farmakokine-

tičke razlike su visoko replikabilne i stoga se koriste za prilagodbu doze prema genotipu. Na slici 1. i 2. su prikazane teorijski određene doze lijeka za različite genotipove CYP2D6 i CYP2C19. Teorijska prilagodba doze prema genotipu ima smisla za one lijekove za koje se pokazalo da slične koncentracije u određenom vremenu dovede do sličnih kliničkih učinaka. Za neke lijekove koncentracije u plazmi slabo koreliraju s kliničkim učincima i u tim slučajevima za optimizaciju terapije empirijska prilagodba doze ima prednost pred mjerenjem koncentracija lijeka.

Preporuke u kojim situacijama i kada treba provoditi genotipizaciju nisu jednoznačne. Za određenu farmakoterapiju kada određeni genotip dovodi do povišenog rizika štetnih nuspojava ili kada se individualiziranjem doze može očekivati znatno poboljšanje učinkovitosti lijeka farmakogenetička dijagnostika se treba provesti prije početka terapije. Za lijekove s uskim terapijskim rasponom genotipizacija je metoda izbora individualizacije terapije. Za ovu skupinu lijekova dobar primjer je terapija tricikličkim antidepressivima, koja je u velikoj mjeri ovisna o polimorfizmu gena CYP2D6. Osim toga genotipizacija se svakako preporučuje u slučaju pojave neočekivanih štetnih reakcija na lijek ili u slučaju neučinkovitosti primijenjenog lijeka, te u slučaju politerapije kada su interakcije vrlo izgledne.

2.1.3. Citokrom P450 2D6 (CYP2D6)

Otkrivene su različite varijante alela CYP2D6. Fenotip ekstenzivnog metabolizma, s homozigotnim divljim tipom alela, zastupljen je u 60-75% populacije i ima normalnu aktivnost enzima, dok heterozigotni prijelazni fenotip nalazimo u 25-40% populacije, s smanjenom aktivnošću enzima. Fenotip slabog metabolizma, koji dovodi do nagomilavanja specifičnih lijekova-supstrata u organizmu koji mogu proizvesti toksične učinke, ima učestalost 5-10% u bijeloj i crnoj-afričkoj populaciji,

dok je učestalost u azijata oko 1%. Fenotip izrazito pojačanog metabolizma u 1-10% bijele populacije, rezultat je amplifikacije odgovornog gena, s osobinom ubrzane razgradnje lijekova-supstrata, a nasljeđuje se kao autosomno dominantno svojstvo.

Enzim CYP2D6 je ključan za metabolizam velikog broja (oko 25 %) vrlo često propisivanih lijekova kao što su antidepressivi, antiaritmiци, blokatori β -adrenergičkih receptora, neuroleptici (tablica 2.). Ovaj enzim također sudjeluje u metabolizmu endogenih supstrata važnih za funkciju središnjeg živčanog sustava kao što su amini i steroidi. Još je 1987. godine jedna švedska studija na zdravim dragovoljcima pokazala značajnu razliku u osobnosti (personality) između brzih i sporih metabolizatora supstrata CYP2D6. Spori metabolizatori su bili više podložni anksioznosti i teže su se socijalizirali u usporedbi s brzim metabolizatorima. Danas postoje značajni dokazi da je CYP2D6 prisutan i aktivan u središnjem živčanom sustavu, premda mu je aktivnost niža od one u jetri. Druga istraživanja su pokazala da je regeneracija serotonina iz 5-metoksitriptamina te konverzija p- i m- tiramina u dopamin posredovana s CYP2D6, što znači da je ovaj polimorfni enzim izravno uključen u serotoninsku i dopaminsku homeostazu.

Fenotipizacija se za CYP2D6 najčešće provodi s deksmetorfanom. Općenito, pri standardnoj dozi lijeka, slabi metabolizatori mogu razviti neželjene nuspojave, dok će kod vrlo brzih metabolizatora zbog suboptimalnih terapijskih koncentracija izostati očekivana učinkovitost lijeka. Uočeno je da je pojavnost ekstrapiramidnih nuspojava, češća u bolesnika s inaktivnim CYP2D6 alelima.

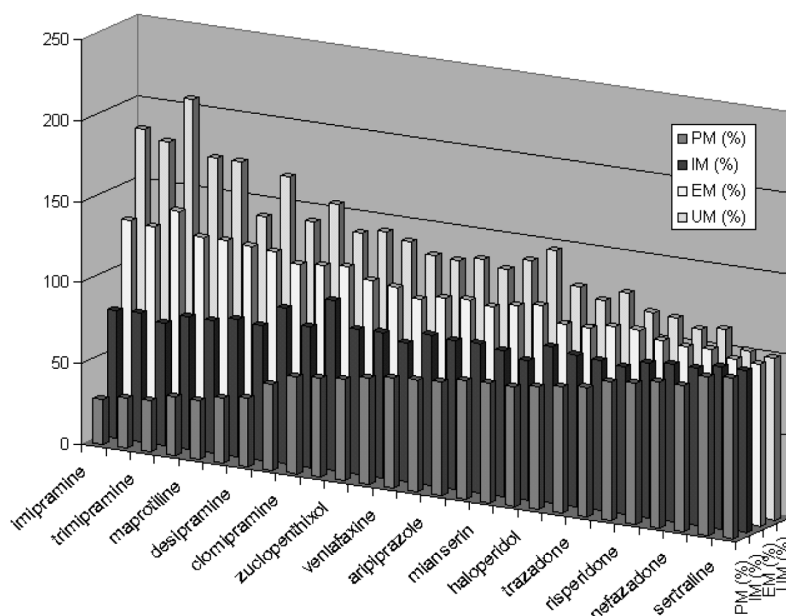
Do danas je otkriveno više od sedamdeset različitih alelnih varijanti. Najnovija podaci su dostupni na internetskoj stranici: <http://www.cypalleles.ki.se/>. U kliničkoj praksi analiza CYP2D6*3,*4,*5,*6 mutiranih alela i genskih multiplikacija osigurava s 99%-tnom sigurnošću otkrivanje

Tablica 2. Važniji supstrati CYP2D6 enzima

Skupina lijekova	
Analgetici	kodein, dekstrometorfan, fentanil, hidrokodon, meperidon, metadon, morfin, oksikodon, tramadol
Antiaritmici	amiodaron, ajmalin, flekainid, lidokain, meksiletin, propafenon
Betablokatori	alprenolol, bisoprolol, bufuralol, karvedilol, labetalol, metoprolol, pindolol, propranolol, timolol
Psihofarmaci	amfetamin, amitriptilin, aripiprazol, fluoksetin, fluvoksamin, haloperidol, imipramin, klomipramin, klorpromazin, klozapin, maprotiline, nefazadon, olanzapin, paroksetin, perfenazin, risperidon, tiordazin, trazodon, venlafaksin, zuklopentiksol
Ostali	gvanoksan, kaptopril, tamoksifen, trimetoprim

sporih i brzih metabolizatora. Postoji i „genski čip“ (AmpliChip CYP450) za analizu najvažnijih mutacija CYP2D6 i CYP2C19. Upravo se ova analiza (odobrena od FDA u SAD) u svijetu najviše koristi za genotipizaciju psihijatrijskih bolesnika jer je biotransformacija velikog broja psihotropnih lijekova ovisna o ova dva metabolička enzima. Različite studije su pokazale da su dometi interakcija lijekova

supstrata CYP2D6 ovisni o genskom polimorfizmu tog enzima. Kako psihijatrijski bolesnici često imaju komobirditet s drugim somatskim bolestima i uzimaju politerapiju, važno je znati putove biotransformacije svih tih lijekova te fenotip-genotip bolesnika da bi se pouzdano procijenili mogući učinci pojedinog lijeka te njihove uzajamne interakcije. Tablica 2. prikazuje najvažnije supstrate CYP2D6.



Slika 1. Prilagodba doze prema genotipu CYP2D6

Kirchheiner J, et al. Mol Psychiatry 2004;9:442-473. Meta analiza publiciranih istraživanja od 1970.-2003. o važnosti farmakogenetičke predispozicije u doziranju lijekova supstrata.

2.1.4. Citokrom P450 2C (CYP2C)

Polimorfizam je u obitelji CYP2C značajan za farmakoterapiju zbog nekih vrlo važnih lijekova-supstrata ovog enzima kao što su antikonvulzivi, antidijabetici, antikoagulanti, antidepresivi (tablica 3.). Polimorfizam CYP2C9 može utjecati na nuspojave lijekova s uskom terapijskom širinom kao što su fenitoin ili varfarin. Prema dosadašnjim istraživanjima učestalost fenotipa slabih metabolizatora u bijeloj populaciji varira od 2-6%. Prema istraživanjima, aleli CYP2C9*2 i CYP2C9*3 prisutni su u 85 % slabih metabolizatora, i ta dva polimorfizma se analiziraju u rutinskoj dijagnostici.

Tablica 3. Važniji supstrati CYP2C9 enzima

Skupina lijekova	
Angiotenzin II receptor blokatori	losartan, irbesartan, valsartan
Antidijabetici	tolbutamid, glibizid
Antikoagulanti	varfarin
Antikonvulzivi	fenitoin
Antimikrobni	metronidazol, sulfametoksazol
Nesteroidni antireumatici	diklofenak, ibuprofen, indometacin, naproksen
Psihofarmaci	amitriptilin, fluoksetin

2.1.5. Citokrom P450 2C1 (CYP2C1)

Uočena je značajna međuetnička varijabilnost u učestalosti pojedinih fenotipova CYP2C19: incidencija slabih metabolizatora je 1-5% u bijeloj populaciji, 13-23% u orijentalnoj populaciji. Dosadašnja istraživanja navode zastupljenost alela CYP2C19*2 i "C19*3 u 95% osoba sporih metabolizatora. Alel 2C19*2 je zastupljen u bijeloj populaciji dok alel 2C19*3 nalazimo u azijata. Važniji lijekovi

supstrati enzima CYP2C19 navedeni su u tablici 4.

Tablica 4. Važniji supstrati CYP2C19 enzima

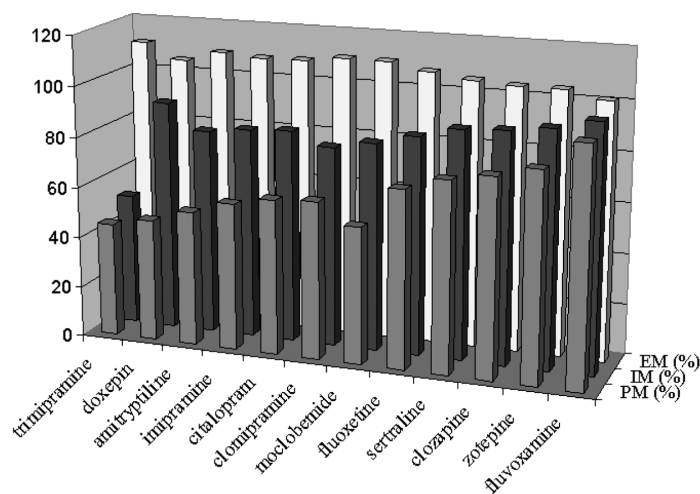
Skupina lijekova	
Antikonvulzivi	barbiturati, fenitoin, valproati
Blokatori protonske pumpe	omeprazol, lansoprazol, pantoprazol
Psihofarmaci	amitriptilin, citalopram, diazepam, doksepin, fluoksetin, fluvoksamin, imipramin, klomipramin, klozapin, sertralin,
Ostali	progvanil, propranolol, ritonavir, tolbutamid

2.1.6. Citokrom P450 3A4 (CYP3A4)

Enzim CYP3A4 kodira nifedipin-oksidadazu koja je ključna u metabolizmu endogenih spojeva i ksenobiotika. Interindividualna varijabilnost u ekspresiji enzima CYP3A4 vrlo je velika (20-40 puta), što dovodi i do interindividualnih razlika u dispoziciji lijekova supstrata CYP3A4. Unutar gena CYP3A4 opisano je dvadesetak mutiranih alela koji se u populaciji bijelaca pojavljuju s učestalošću do 7%, međutim tek je za manji broj potvrđeno da modificiraju funkciju enzima. S obzirom da su psihijatrijski bolesnici često na politerapiji a ovaj enzimski sustav ima svoje inhibitore i induktore, zbog mogućih interakcija važno je poznavati metaboličke puteve svih primijenjenih lijekova. Lijekovi supstrati enzima CYP3A4 navedeni su u tablici 5.

2.2. Transportni proteini

Superporodica transportnih proteina ABC je važan čimbenik farmakokinetike varijabilnosti jer reguliraju apsorpciju, raspodjelu i izlučivanje mnogih lijekova.



Slika 2. Prilagodba doze prema genotipu CYP2C19

Kirchheiner J, et al. Mol Psychiatry 2004;9:442-473.

Najbolje proučen transportni protein je P-glikoprotein (Pgp) kodiran genom ABCB1 ili MDR1 (engl. *multidrug resistance*). P-glikoprotein je integralni mem-

branski protein s funkcijom prijenosa tvari iz stanice i s membrane prema van. Njegova fiziološka funkcija je zaštita stanice od toksičnih tvari. Mnogi su lijekovi supstrati

Tablica 5. Važniji supstrati CYP3A4 enzima

Skupina lijekova	
Analgetici	acetaminofen, alfentanil, kodein, dekstrometorfan)
Antiaritmici	disopiramid, lidokain, kinidin
Antimikrobni	doksiciklin, eritromicin, klaritromicin, klindamicin, ketokonazol, mikonazol, troleandomicin, HIV-proteaza inhibitori
Antihistaminici	astemizol, loratadin, terfenadin
Antikonvulzivi	karbamazepin, etosuksimid
Antilipemici	atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin
Antitumorski	busulfan, ciklofosamid, doksorubicin, paklitaksel, tamoksifen, vinblastin, vinkristin
Blokatori kalcijevih kanala	amlodipin, felodipin, nifedipin, nimodipin, verapamil
Steroidi	estradiol, kortizol, progesteron, prednizon, testosteron,
Imunosupresivi	ciklosporin, sirolimus, takrolimus
Kardiotonički glikozidi	digitoksin
Narkotici	metadon, kanabinoidi, kokain, fentanil
Psihofarmaci	amfetamin, fluoksetin, haloperidol, klomipramin, klonazepam, klorpromazin, midazolam, risperidon, triazolam
Ostali	cimefidin, deksametazon, enalapril, lidokain, paracetamol, salmeterol

(Tablica 6.), stoga aktivnost P-glikoproteina utječe na njihove farmakokinetičke parametre, međusobne interakcije i terapijsku učinkovitost. P-glikoprotein je prisutan u različitim stanicama i organima poput crijeva, placente, bubrega, jetre, gušterače, testisa, krvno-moždane brane, limfocita, te makrofaga, sa ulogom moduliranja bioraspodjelivosti lijeka. Ekspresija P-glikoproteina u ovim tkivima rezultira smanjenom apsorpcijom lijeka iz gastrointestinalnog sustava, pojačanom eliminacijom lijeka u žuč i mokraću i usporenim ulaskom nekih lijekova u središnji živčani sustav. Klinički značaj uloge P-glikoproteina ovisi o lokalizaciji u tkivu, terapijskom indeksu lijeka-supstrata i intra-individualnoj varijabilnosti. S obzirom na varijabilnost, istraživanja polimorfizama gena MDR1 su pokazala značajnu korelaciju nekih genotipova i haplotipova s promjenama u dispozicijskoj kinetici i interakcijama klinički važnih lijekova. Osim toga polimorfizam može imati važnu ulogu u bolesnika koji nemaju klinički zadovoljavajući odgovor na farmakoterapiju. Neke studije su izvjestile o ulozi P-glikoproteina kao mogućeg bitnog čimbenika u razvoju refraktornih epilepsija. Sve veći broj predkliničkih i kliničkih studija pokazuje da bi polimorfizam

gena MDR1 mogao biti važan biljeg u procjeni ishoda farmakoterapije za brojne bolesti (Ieiri i sur, 2004.).

S obzirom na psihotropne lijekove pokazalo se da su mnogi od tih lijekova supstrati transportnog P-glikoproteina. Istraživanja *in vitro* i *in vivo*, su pokazala da su koncentracije psihotropnih lijekova supstrata P-glikoproteina poput paroksetina, venlafaksina i amitriptilina bile i do deset puta povećane u nedostatku P-glikoproteina. Novija istraživanja *in vitro* također dokazuju da se farmakokinetičke interakcije lijekova često dešavaju na nivou P-glikoproteina. Ispitivane su moguće interakcije novijih antidepresiva citaloprama, fluoksetina, fluvoksamina, paroksetina, reboksetina, sertralina i venlafaksina i njihovih glavnih metabolita s P-glikoproteinom. Svi ispitivani lijekovi su pokazali inhibitornu aktivnost prema P-glikoproteinu. Sertralin i paroksetin su bili najpotentniji u usporedbi s vrijednostima poznatog inhibitora P-glikoproteina kinidina.

Dosad je opisano više mutacija u genu MDR1/ABCB1, istražena njihova povezanost s ekspresijom P-glikoproteina i utjecaj na farmakokinetičke parametre klinički važnih lijekova. U populaciji bijelaca najviše su istraženi i najznačajniji polimorfiz-

Tablica 6. Poznati supstrati P-glikoproteina

Grupa lijekova	
Antibiotici	eritromicin, HIV proteaza inhibitori, flukonazol, klaritromicin, ketokonazol, mikonazol, rifampin,
Antitumorski lijekovi:	ciklofosamid, cisplatin, daunorubicin, doksorubicin, etopozid, paklitaksel, vinblastin,
Antiepileptici	fenitoin, fenobarbiton, karbamazepin, lamotrigin, felbamat
Antilipemici	atorvastatin, fluvastatin, gemfibrozil, lovastatin, simvastatin
Imunosupresivi	ciklosporin, sirolimus, takrolimus,
Blokatori kalcijevih kanala	amlodipin, felodipin, nifedipin, nimodipin, verapamil
Psihotropni	alprazolam, amitriptilin, diazepam, fluoksetin, olanzapin, paroksetin, risperidon, venlafaksin
Ostali	deksametazon, digoksin, feksofenadin, prednisolon, propafenon, probenecid, varfarin

mi C3435T na egzonu 26 povezan s polimorfizmom G2677T/A na egzonu 21. Pojedini haplotipovi rezultiraju znatno izmijenjenom funkcijom P-glikoproteina. Može se zaključiti da potencijalne mogućnosti farmakogenetičke analize P-glikoproteina mogu biti značajne u karakterizaciji patoloških mehanizama i pronalaženju učinkovitijih terapijskih pristupa jer mutacije u genu MDR-1 mogu promijeniti spektar supstrata za Pgp, interakcije lijekova, učinkovitost transporta i osjetljivost Pgp na inhibiciju sa specifičnim inhibitorima. Smanjena aktivnost P-glikoproteina može također dovesti do povećane akumulacije lijeka u mozgu i neželjenih nuspojava.

Ostali transportni proteini od mogućeg značaja za farmakokinetiku psihotropnih lijekova su ABCC2 (MRP2), ABCG2 (BCRP).

3. GENETIČKA OSNOVA FARMAKODINAMSKE VARIJABILNOSTI

Farmakodinamika je određena stanjem i funkcijom molekula koje su krajnji cilj djelovanja lijeka. Antidepresivi imaju različita ciljna mjesta djelovanja unutar središnjega živčanog sustava koja uključuju sintezu neurotransmitora, funkcije transportera i receptora i proteine prijenosa signala.

Među različitim genskim kandidatima, mogućim prediktorima učinkovitosti terapije najviše su istraženi geni iz serotonergičkog i dopaminergičkog sustava a naročito serotoninski transporter te serotoninski i dopaminski receptori.

3.1. Polimorfizam serotoninskog transportnog sustava (SERT)

SERT je u mozgu i drugim perifernim tkivima odgovoran za aktivni transport serotonina u neurone, enterokromafine stanice, krvne pločice i druge stanice. SERT također ima određenu sposobnost transporta drugih endogenih amina poput do-

pamina, a također je prijenosnik spojeva poput fenfluramina, nonfenfluramina, supstituiranih amfetamina (MDMA-“ekstazi”, i parakloroamfetamina) i drugih. Razlike u ekspresiji i funkciji serotoninskog transportera koje su produkt varijabilnosti gena SERT, povezane su s mnogim poremećajima u ljudskom organizmu. Opisana su dva česta polimorfizma gena SERT. Prvi, varijabilni broj ponavljajućih ulomaka u drugom intronu (Stin2). Najčešći aleli ovog polimorfizma označavaju se kao “l” (long) i “s” (short) alel. Drugi polimorfizam SERTPR ima najčešće zastupljene alele koji se označavaju kao “S” i “L” aleli. “L” alelu se pripisuje povećana transkripcija i viša biološka aktivnost proteina SERT. Provedena su asocijacijske studije utjecaja polimorfizama gena SERT na učinkovitost terapije antidepresivima. Rezultati ispitivanja za bijelu i azijsku populaciju su pokazivali oprečne rezultate što se uglavnom objašnjava etničkom heterogenošću, s obzirom da postoje značajne razlike u učestalosti polimorfizma oblika gena SERT u pojedinim populacijama i rasama. Učestalost “s” alela je gotovo dva puta veća u orijentalnoj u odnosu na bijelu populaciju (79 prema 42%). Rezultati za bijelu populaciju navode L alel kao molekularni biljeg boljeg odgovora na lijekove inhibitore ponovne pohrane serotonina. Neka istraživanja ukazuju da će terapija u bijeloj populaciji biti manje uspješna u bolesnika s genotipom SERTPR-S/S. Polimorfizam SERTPR se također povezuje sa bržim kliničkim odgovorom na terapiju. Neke asocijacijske studije polimorfizama SERT s neželjenim reakcijama na SSRI ukazuju na značajnu korelaciju s rizikom pojave manije. Navodi se veća učestalost hipomanije kao nuspojave terapije u bolesnika nosioca S/S genotipa u odnosu na L/L genotip. U bolesnika nosioca S/S - SERTPR genotipa, fluoksetinom inducirana insomnija bila je 3,5 puta češća a agitacija 9,5 puta učestalija u odnosu na S/L i L/L genotip. Podatci za azijsku populaciju

navode Stin2–10/12 genotip kao mogući biljeg slabijeg odgovora na terapiju sa SSRI. Osim navedenih polimorfizama najnovija literatura navodi i druge varijabilne forme gena SERT kao moguće komodulatorne učinkovitosti terapije inhibitorima ponovne pohrane serotonina.

4. ZAKLJUČCI

Postignuti su značajni naponi u farmakogenetičkim-farmakogenomskim istraživanjima s krajnjim ciljem individualizacije farmakoterapije. Usprkos postignutim rezultatima prijenos saznanja i primjena u svakodnevnoj kliničkoj praksi je spora i relativno minorna.

Postoji visok stupanj suglasja u pogledu farmakogenetike metaboličkih enzima posebno CYP, i njihove genotipizacije što bi predstavljalo značajan napredak prema individualizaciji liječenja temeljenoj na molekularnoj dijagnostici. Ove se metode još uvijek uglavnom koriste u specijaliziranim ustanovama, međutim postoje naponi da postanu svakodnevna rutina. S obzirom da već postoje komercijalizirani DNA čipovi za enzyme CYP, šira primjena genotipizacije bi svakako poboljšala učinkovitost liječenja, smanjila nepoželjne učinke lijekova i poboljšala suradljivost bolesnika.

Koncept predviđanja terapijskog odgovora na osnovi genotipizacije je svakako još na samim počecima, jer još ne postoje univerzalni algoritmi koji bi pojedinačne rezultate s genskim varijantama transmittora, receptora i transportera preveli u opće upute i preporuke. Iako postoje klinički dobro dizajnirane, prospektivne studije, provedene na velikim broju uzoraka, limitirajući faktor je teško repliciranje rezultata dobivenih u različitim populacijama, koje su i genetički često vrlo divergentne.

S druge strane, učinak lijeka je kompleksan fenomen i pojedinačne mutacije u pojedinačnim genima ne mogu objasniti svu varijabilnost psihofarmakoterapije. Gen - okoliš interakcije, su se za psihofarmakoterapiju pokazale značajnima. Teh-

nološki optimisti predviđaju da će farmakogenetika i farmakogenomika imati prospektivnu primjenu u kliničkoj medicini. Svi bolesnici će moći odrediti osobni „farmakogenetički profil“ koji će sadržavati njihove genetičke predispozicije za različite bolesti i njihov očekivani odgovor na farmakoterapiju. Bit će moguće „personalizirati“ liječenje, kreirajući lijekove za određene fenotipske skupine bolesnika, temeljene na njihovom genetičkom ustroju. Istraživanja su u tom smjeru već pokrenuta i u području psihofarmakoterapije.

Literatura

1. Bondy B, Spellmann I. Pharmacogenetics of antipsychotics: useful for the clinician? *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:126-130.
2. Božina N, Peles AM, Sagud M, Bilusic H, Jakovljevic M. Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2007 Jul 30;1-8.
3. Božina N, Granić P, Lalić Z, Tramišak I, Lovrić M, Stavljenić-Rukavina A. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population. *Croat Med J*. 2003; 44(4):425-8.
4. Božina N, Tramišak I, Medved V, Mihaljević-Peješ A, Granić P, Stavljenić-Rukavina A. CYP2D6 genotype and psychotropic drug-induced adverse effects. *Period Biolog* 2001; 103(4):309-14.
5. Božina N, Mihaljevic-Peles A, Sagud M, Jakovljevic M, Sertic J. Serotonin transporter polymorphism in Croatian patients with major depressive disorder. *Psychiatr Danub* 2006;18(1-2):83-9.
6. Božina N. Interakcije antiepileptičkih i psihotropnih lijekova - farmakogenetika enzimskog sustava CYP i transportnog P-glikoproteina. *Pediatr Croat* 2006;50:41-8.
7. Evans WE, McLeod L. Pharmacogenomics-Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med* 2003;348(6): 538-549.
8. Ieiri I, Hiroshi T, Otsubo K. The MDR1(ABCB1) Gene Polymorphism and its Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(9):553-576.

9. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetic of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9:442-473.
10. Malhotra AK, Murphy GM, Kennedy JL. Pharmacogenetics of Psychotropic Drug Response. *Am J Psychiatry* 2004; 161:780-796.
11. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch K-P. Serotonin transporter: Gene, Genetic Disorders, and Pharmacogenetics. *Mol Intervent* 2004;4(2):109-123.
12. Rouseva A, Henry C, van den Bulke D, Fournier G, Laplanche JL, Leboyer M, Bellivier F, Aubry JM, Baud P, Boucherie M, Buresi C, Ferrero F, Malafosse A. Antidepressant-induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism. *Pharmacogenomics J* 2003; 3(2):101-4.
13. Ruhé HG, Ooteman W, Booij J, Michel MC, Moeton M, Baas F, Schene AH. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(1):67-76.

Primjena antidepesiva u trudnoći i starijoj dobi

Maja Bajs, Špiro Janović

ANTIDEPRESIVI U TRUDNOĆI

Trudnoća nema zaštitni učinak od depresije. Rizik pojave depresivnog poremećaja u generativnoj dobi žene od 25. do 45. godine života iznosi 25%. Otprilike 10% trudnih žena razvija depresiju, a dodatnih 16% neke depresivne simptome. Mnoge postpartalne depresije započinju zapravo i prije rođenja djeteta. Također je povećan rizik relapsa depresije u žena koje su već ranije imale depresivnu epizodu i prekinule s liječenjem. Najveći rizik depresije je u žena i/ili trudnica s bipolarnim poremećajem.

Neliječena depresija u trudnoći uzrokuje štetne posljedice za majku zbog zanemarivanja brige se samu sebe, zanemarivanja zdravlja i zlorabe psihoaktivnih tvari, uključujući alkohol, ne traženja prenatalne skrbi ili samoozljeđivanja (suicidalne ideje i/ili pokušaji) te štetne posljedice za fetus ili novorođenče, od zanemarivanja djeteta do infanticida. Briga za mentalno zdravlje majke utječe na dobrobit fetusa, ishod trudnoće i dugoročno, razvoj djeteta.

Ženama, koje obole od lakše depresije tijekom trudnoće, treba primarno ponuditi psihoterapiju i/ili psihosocijalne intervencije. Ako taj pristup nije učinkovit ili je nedostupan, a depresija srednje teška do teška, depresiju u trudnoći treba liječiti antidepresivnom terapijom. žene, koje već uzimaju antidepresive i imaju visok rizik relapsa depresije, trebaju ostati na terapiji antidepresivima tijekom i nakon trudnoće. Nagli prekid antidepresivne terapije radi trudnoće može dovesti do pojave simptoma sustezanja ili relapsa depresije. Sim-

ptomi sustezanja, koji se javljaju par dana nakon ukidanja terapije, uključuju somatske, gastrointestinalne, afektivne smetnje i poremećaj spavanja, ali ponekad i suicidalne misli. Unutar nekoliko tjedana od ukidanja antidepresiva, može se povratiti depresija.

Odluka o izboru antidepresiva tijekom trudnoće temelji se na procjeni učinkovitosti i sigurnosti lijeka. Randomizirane kontrolirane studije antidepresiva u trudnoći nisu moguće iz etičkih razloga. Najdostupniji se pokazatelj dobivaju ekstrapolacijom iz kliničkih studija antidepresiva u koje su uključene žene koje su ostale trudne tijekom studija. Odluka o uzimanju lijekova u trudnoći zasniva se na individualnim potrebama trudnice, uključujući zajedničko mišljenje psihijatra i ginekologa, te anamnestičke i socijalne podatke.

Farmakokinetika maternalne fetalnoplacentalne jedinice

Pokazalo se da slobodna frakcija gotovo svakog lijeka prelazi placentu i ulazi u fetalnu cirkulaciju u mjerljivim količinama. Farmakokinetičkim promjenama u trudnoći doprinose:

- fiziološke promjene u majci, uključujući odgođeno gastričko pražnjenje, smanjeni gastrointestinalni motilitet, povećani volumen distribucije, smanjen kapacitet vezanja lijeka, smanjena razina plazma proteina (albumina), povećan jetreni metabolizam zbog indukcije hepatalnih enzima i povećani bubrežni klirens.
- učinak placentalnog fetalnog odjeljka

Ovi čimbenici mogu utjecati na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaci-

ju lijeka. Stoga promjene farmakokinetičkog profila lijeka u trudnoći ovise o promjenama metaboličkog puta na koji je lijek osjetljiv.

Teratogenost lijeka

Teratogenost je svojstvo lijeka da stvara karakteristične malformacije na fetusu. Smatra se da je teratogeni period ograničen i traje od 31. do 81. dana nakon zadnje menstruacije. Lijekovi koji djeluju na organske sustave u vrlo specifičnom trenutku razvoja, mogu uzrokovati malformacije tih organa. Najčešće su malformacije srce, bubrega, tvrdog nepca, uha i središnjeg živčanog sustava. S obzirom na teratogeni potencijal, antidepresivi se klasificiraju u skupine umjerenog rizika, B ili C (tablica). Triciklički antidepresivi i većina SIPPS-a, osim paroksetina, nije povezana s velikim kongenitalnim malformacijama fetusa.

Spontani pobačaji

Meta-analiza studija koje istražuju povezanost stopa spontanog pobačaja i uzimanja antidepresiva nalazi da je stopa spontanog pobačaja značajno veća, u žena koje uzimaju antidepresive (3,9 % veći rizik), no na to nije utjecala vrsta antidepresiva. No, takav porast stope pobačaja može biti povezan i sa samom depresijom.

IZBOR ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE U TRUDNOĆI

Opće smjernice

1. ako je moguće, izbjeći sve lijekove u prvom trimestru trudnoće. Najveći teratogeni potencijal nastupa u periodu od 17 do 60 dana nakon začeća.

2. suptilne funkcionalne i ponašajne smetnje (poteškoće u učenju, neurološki deficiti, zastoj u razvoju i dr.) te utjecaj na porođaj mogu nastupiti zbog izloženosti lijekovima u drugom i trećem trimestru.

3. koristiti najmanju moguću dozu održavanja antidepresiva, uz monitoriranje relapsa i nuspojava

4. u mnogim je slučajevima rizik relapsa veći od rizika od fetalnog oštećenja

5. izbjegavati kombinacije lijekova, jer može nastupiti sinergija teratogenog učinka

6. promjena farmakokinetike lijeka u trudnoći može zahtijevati prilagodbu doze

7. pratiti diskonituacijske simptome

Triciklički antidepresivi (TCA)

U liječenju depresije u trudnoći najdulja su iskustva s TCA, koji su u uporabi od šezdesetih godina prošlog stoljeća. Dosad se pokazalo da nemaju vidljiv učinak na fetus tijekom cijele trudnoće i ne uzrokuju velike fetalne malformacije. Ipak, uporaba TCA u trećem trimestru može izazvati simptome sužezanja u novorođenčeta (agitacija, iritabilnost i konvulzije). Fetalna izloženost TCA putem pupkovine i amnionske tekućine je visoka, a nema dostatnih podataka o njihovom učinku na razvoj fetusa. Mnogo godina, TCA su bili terapija izbora za liječenje depresije u trudnoći, a najveća iskustva postoje s amitriptilinom i imipraminom. No, i uz te lijekove mogu nastupiti zatvor i pretjerana sedacija majke. Neonatalna toksičnost u obliku nemira i respiratornih poteškoća može se javiti u novorođenčadi čije majke uzimaju tricikličke antidepresive tijekom trudnoće.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

SIPPS-i, s izuzetkom paroksetina, čini se da jednako nisu teratogeni niti uzrokuju velike fetalne malformacije, ako se uzimaju tijekom trudnoće. Najbrojnije su studije o uporabi fluoksetina u trudnoći, a samo jedna od njih otkriva blagi porast manjih malformacija. Uporaba SIPPS-a u trudnoći povezuju se sa smanjenom gestacijskom dobi, spontananim pobačajima i smanjenom porođajnom težinom. No, depresija nosi gotovo jednaki rizik prijevremenog

porodaja i porođajnih komplikacija. Uzimanje antidepresiva u trećem trimestru povezano je sa manjim apgar rezultatom. Uzimanje SIPPSS-a u kasnoj trudnoći može povećati rizik perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčadi, ali rizik je mali. Ispitivanja neurorazvojnog ishoda nakon fetalnog izlaganja SIPPSS-ima sugeriraju da su ti lijekovi sigurni, ali podaci još nisu završeni. Vjerojatno je sertralin najmanje prisutan u placenti.

Paroksetin treba izbjegavati u trudnoći. Ukoliko žena uzima paroksetin u prvih nekoliko mjeseci trudnoće, preporuča se fetalna ehokardiografija radi monitoriranja razvoja fetalnog srca. Studije su pokazale da je rizik za razvoj srčane malformacije jedan i pol do dva puta veći u djece žena koje su uzimale paroksetin nego u djece žena koja su uzimala neki drugi antidepresiv. Stoga je i proizvođač paroksetina uveo upozorenje o povećanom riziku razvojnih anomalija fetusa. Paroksetin se povezuje sa srčanim malformacijama naročito uz veće doze i uporabu u prvom trimestru. Uzimanje paroksetina u trećem trimestru, može dovesti do komplikacija u novorođenčeta, što je vjerojatno povezano s naglim prestankom izloženosti lijeku nakon rođenja.

Novorođenče, koje je *in utero* bilo izloženo SIPPSS-ima, može razviti diskontinuirane simptome nakon rođenja. Tako se javljaju agitacija, iritabilnosti i konvulzije. Rizik je veći s lijekovima kratkog poluzivota, kao što su paroksetin i venlafaksin. Nastavljanje dojenja i postupna zamjena dojenja s bočicom mogu pomoći u umanjivanju intenziteta tih simptoma. Postoji vjerojatno povećani rizik od perzistirajuće plućne hipertenzije novorođenčeta ako se SIPPSS-i uzimaju u kasnoj trudnoći (1%).

Slabija neonatalna prilagodba javlja se u neke djece nakon izloženosti SIPPSS-ima, te porast intervencija u intenzivnoj neonatalnoj skrbi. Kliničke manifestacije uključuju prolazne i ograničene simptome kao nemir,

tahikardija, hipotermija, povraćanje, hipoglikemija, iritabilnost, neprestano plakanje, povećan tonus, poteškoće hranjena i spavanja, konvulzije i respiratorne poteškoće. Ovakav obrazac simptoma može se pojaviti u do 30% djece koja su izložena SIPPSS-ima tijekom kasne trudnoće. Komparativne studije nalaze iste simptome u 6-10% djece koja nisu bila izložena antidepresivima u kasnoj trudnoći.

Ostali antidepresivi

Podaci o djelovanju ostalih antidepresiva u trudnoći, npr. moklobemida, reboksetina i venlafaksina su prilično nedostadni. Također se niti trazodon, bupropion i mirtazapin ne mogu preporučiti radi nedostatka studija. Dostupne studije ne navode povećani rizik za fetalne malformacije nakon uzimanja navedenih antidepresiva u trudnoći.

MAOI se ne preporučaju u trudnoći i treba ih izbjegavati zbog sumnje na povećani rizik fetalnih malformacija i rizik hipertenzivne krize.

UČINAK IZLOŽENOSTI ANTIDEPRESIVIMA NA KASNIJI RAZVOJ DJETETA

Podaci iz longitudinalnog praćenja neurorazvoja djece koji su bili izloženi antidepresivima *in utero* nisu opsežni. No, ohrabrujuće je da nisu ustanovljene razlike u inteligenciji, razvoju jezika i ponašanju između djece izložene antidepresivima i djece koja nisu bila izložena (TCA, SIPPSS). Naprotiv, u djece žena s neliječenom depresijom, zapažaju se neželjeni učinci majčine depresije na inteligenciju i razvoj jezika.

Dojenje

Većina se antidepresiva izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama, pa se smatra da uzimanje antidepresiva nije apsolutna kontraindikacija za dojenje. Fluoksetin se izlučuje u najvećoj količini – 5

do 9 % majčine doze antidepresiva ulazi u majčino mlijeko. Iako se smatra da postoji relativna sigurnost uzimanja antidepresiva tijekom dojenja, novorođenčad može različito reagirati već i na male količine lijeka. Stoga je važno promatrati djecu, naročito pojavu sediranosti i poteškoća pri dojenju.

ZAKLJUČAK

- dosadašnja iskustva govore da su antidepresivi, kao skupina, relativno sigurni za uzimanje tijekom trudnoće i dojenja te da žene ne bi trebale naglo prekidati s antidepresivnom terapijom (vjerojatno nije povećan rizik velikih fetalnih malformacija)
- najveća su iskustva u trudnoći s fluoksetinom i amitriptilinom, imipraminom i nortriptilinom
- najčešće se preporučaju antidepresivi iz skupine SIPPS-a, osim paroksetina, te navedeni TCA
- paroksetin i IMAO treba izbjegavati tijekom trudnoće
- nedostaju iskustva s venlafaksinom, mirtazapinom, reboksetinom i ostalima
- ako žena uzima antidepresive tijekom kasne trudnoće, novorođenčad treba promatrati nakon rođenja radi uglavnom prolaznih simptoma slabe neonatalne prilagodbe – nemir, tahikardija, hipotermija, povraćanje, hipoglikemija, iritabilnost, neprestano plakanje, povećan tonus, poteškoće hranjenja i spavanja, konvulzije i respiratorne poteškoće.
- u novorođenčeta majke, koja je tijekom trudnoće, naročito u kasnijim mjesecima uzimala antidepresive, treba monitorirati pojavu sindroma sustezanja

Tablica 1.

Rizična kategorija	Opis	Antidepresiv
A	Dobro kontrolirane studije u trudnica nisu pokazale povećani rizik fetalnih malformacija	
B	Animalne studije nisu pokazale posljedice za fetus ali nema studija u trudnica ili animalne studije pokazuju neke štetne učinke, ali primjerene i dobro kontrolirane studije u trudnica nisu pokazale rizik za fetus	bupropion (još uvijek nedostaju studije)
C	Animalne studije pokazuju učinke i nema primjerenih i kontroliranih studija u trudnica Ili nema primjerenih animalnih studija i nema primjerenih i dobro kontroliranih studija u trudnica	fluoksetin sertralin venlafaksin mirtazapin
D	Primjerene, dobro kontrolirane studije u trudnica pokazuju rizik za fetus. Ipak, dobrobit od terapije može prevagnuti potencijalni rizik	amitriptilin imipramin nortriptilin IMAO paroksetin
X	Primjerene, dobro kontrolirane ili opservacijske studije u životinja i trudnica pokazuju fetalne malformacije. Uporaba lijeka je kontraindicirana u žena koje su trudne ili mogu postati trudne	

- u depresivnih majki, izloženost antidepresivima (SIPPS) kao i dugotrajna neliječena depresija, jednako su povezani s preuranjenim porođajem (20%) te spontanim pobačajima.

Literatura

1. Hemels ME, Einarson A, Koren G, Lanctot KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: A meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy* 2005;39(5):803-809.
2. Taylor D, Paton C, Kerwin R (ed.). The South London and Maudsley NHS Foundation Trust and Oxleas NHS Foundation Trust. *Prescribing Guidelines*, 9th Edition. Informa Healthcare, London, UK. 2007.
3. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry*. 2009 Apr;54(4):242-6.
4. Freeman MP. Breastfeeding and antidepressants: clinical dilemmas and expert perspectives. *J Clin Psychiatry*. 2009 Feb;70(2):291-2.
5. Marcus SM. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences—Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol*. 2009 Winter;16(1):e15-22.
6. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, Boudreau DM, Smith DH, Davis RL, Willy ME, Platt R. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Mar;18(3):246-52.
7. Wichman CL, Fothergill A, Moore KM, Lang TR, Heise RH Jr, Watson WJ. Recent trends in selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Dec;28(6):714-6.
8. Bot ST. Antenatal depression: guidelines for when to use pharmacotherapy. *JAAPA*. 2008 Sep;21(9):24-30.
9. Boucher N, Bairam A, Beaulac-Baillargeon L. A new look at the neonate's clinical presentation after in utero exposure to antidepressants in late pregnancy. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Jun;28(3):334-9.
10. Ramos E, St-André M, Rey E, Oraichi D, Bérard A. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *Br J Psychiatry*. 2008 May;192(5):344-50.
11. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):652-8.
12. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2008 Apr;111(4):1001-20.

ANTIDEPRESIVI U STARIJOJ DOBI

Depresija je često neprepoznata u starijoj dobi, no 13 do 30% osoba starije dobi imati će neke depresivne simptome, 1 od 2% depresiju a 2% distimiju. Prevalencija depresije značajno je veća u umirovljeničkim domovima i bolnicama. Liječenje depresije poboljšava svakodnevno funkcioniranje, samostalnost, brigu o sebi i kognitivno funkcioniranje u starije osobe. Depresija se često ne liječi zbog straha od štetnih posljedica lijekova. Zbog neliječene depresije, povećavaju se rizici kronične depresije, kognitivnog poremećaja, pogoršanja tjelesne bolesti, socijalne disfunkcionalnosti i smanjene kvalitete i zadovoljstva životom. U starijoj je dobi povećan rizik od samoubojstva, pri čemu je depresija prvi čimbenik rizika. U liječenju lakše depresije povoljni učinak mogu imati psihosocijalne intervencije.

Srednje teške i teške depresije starije dobi liječe se lijekovima iz skupine antidepresiva, koji pokazuju dobru učinkovitost. Ipak, zbog fizioloških promjena u starijoj dobi, kao i zbog udruženih tjelesnih poremećaja i drugih lijekova, primjena antidepresiva treba biti razumna. Starenje dovodi do promjena homeostatskih mehanizama (posturalne kontrole, ortosatskog cir-

kulatarnog odgovora, visceralne mišićne funkcije, laringealnog refleksa, odgovora na hipoksiju, viših kognitivnih funkcija). Fiziološki tremor (posturalni ili intencijski) može se pogoršati uporabom nekih lijekova, uključujući antidepresive. Smanjena osjetljivost α -receptora sa starenjem doprinosi smanjenju baroreceptorskog refleksa, a koronarna srčana bolest dovodi do aritmija.

Osobe starije dobi često imaju i druge bolesti te uzimaju niz drugih lijekova. To povećava rizik nepoželjnih interakcija lijekova i općenito problema uzrokovanih lijekovima. Terapijski učinak lijeka može biti sporiji nego kod mlađih osoba, a neke nuspojave su izraženije. Farmakokinetika i farmakodinamika većine lijekova promijenjena je u starijoj dobi. Starenje dovodi do promjena u metaboliziranju i izlučivanju antidepresiva, te do promjene osjetljivosti središnjeg živčanog sustava na te lijekove. U nekim je slučajevima promijenjen klirens lijeka, što uzrokuje akumulaciju lijeka i visoke koncentracije u serumu (npr. citalopram, nefazodon). Većina starijih osoba osjetljivija je na terapijske učinke antidepresiva, ali i na njihove nuspojave.

Antidepresivi su se pokazali učinkoviti u depresivnih osoba s udruženim bolestima, kao što su cerebrovaskularni infarkt, Parkinsonova bolest, Alzheimerova demencija, karcinomi, ishemična srčana bolest, kronična opstruktivna bolest pluća i artritis, te u oporavku od akutne bolesti ili ozljede.

U osoba starije dobi kod kojih se razvija demencija, često se javlja i depresija. Bez obzira da li je primarna demencija ili depresija, depresija se liječi antidepresivima. Treba izabrati antidepresive s najmanjim antikolinergičkim učinkom (SIPPS, bupropion, venlafaksin i mirtazapin). Pamćenje i koncentracija mogu se poboljšati zajedno sa smanjenjem depresivnih simptoma. No, ako se demencija pogoršava, antidepresivi mogu pobuditi agitaciju i moraju se isključiti.

Triciklički antidepresivi

Triciklički antidepresivi (TCA) općenito se ne preporučuju u liječenju depresije starijih osoba, premda je njihova učinkovitost vrlo dobra. No, zbog njihovog profila nuspojava i osjetljivosti starijih osoba, izbjegavaju se. Hidroksimetaboliti TCA su potencijalno kardiotoksični, a znak kardiotoksičnosti proširenje je QTC intervala na EKG-u.

Zbog smanjenog renalnog izlučivanja u starosti, koncentracija metabolita u plazmi može biti visoka. U jetrenim oštećenjima, koncentracija lijeka u plazmi može biti povišena i kod standardnih terapijskih doza. Starije osobe osjetljivije su na konstipaciju i sušenje usta. Antikolinergičke nuspojave, uključujući poremećaj pamćenja i pažnje mogu dovesti i do ozbiljnijih stanja konfuzije, dezorijentacije i paranoje. Ortostatska hipotenzija, kao nuspojava TCA, povećava rizik pada i loma. Osobe starije dobi koje uzimaju TCA mogu biti presedirane. TCA povećavaju učinke diuretika, a smanjuju učinak β -adrenergičkih agonista. U slučaju odabira TCA i tetracikličkih antidepresiva za liječenje depresije starije dobi, preporučaju se niže početne doze i monitoriranje nuspojava.

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)

SIPPS-i se danas smatraju lijekovima prvog izbora u liječenju depresije starije dobi, zbog njihove učinkovitosti i povoljnijeg profila nuspojava. To omogućava bolju terapijsku suradljivost na početku liječenja, kao i terapiju održavanja. Prednost je i jednokratno uzimanje. SIPPS-i ne uzrokuju ortostatsku hipotenziju, a rjeđe uzrokuju kognitivne, antikolinergičke i kardiološke nuspojave. češće su nuspojave mučnina, glavobolja, nemir, seksualna disfunkcija, bradikardija, nesаница i povremeno sindrom poremećaja sekrecije anti-diuretičkog hormona.

Neki SIPPS-i, naročito fluoksetin i paroksetin, interferiraju sa sustavom citokro-

ma u jetri, i tako ulaze u interakcije s drugim lijekovima. Lijekovi, čiji metabolizam mogu inhibirati i tako povećati njihovu razinu u plazmi (a time i toksičke učinke), su antiaritmiци, drugi antidepresivi, antipsihotici, benzodijazepini, steroidi, neki antihistaminici, antibiotici i antimikotici. I ovdje se preporuča početi s nižom dozom i postupno povećavati do terapijske doze. Terapijski učinak može biti sporiji u osoba starije dobi, pa za evaluaciju terapije ponekad treba pričekati i 8-12 tjedana. SIPPS-i su učinkoviti u depresivnih osoba s kardiovaskularnim bolestima, inzultom, Parkinsonovom bolesti i karcinomima.

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)

MAOI su učinkoviti lijekovi u depresivnih osoba starije dobi, ali njihova je uporaba ograničena u slučaju nesuradljivosti, uzimanja ostalih lijekova i dijetetskih ograničenja. Imaju slab antikolinergički učinak i učinak na srčanu provodljivost. Najčešće nuspojave su hipotenzija i hipertenzija, nesаница i pospanost. Terapijske doze su nešto niže u starijih osoba.

Ostali antidepresivi

Venlafaksin, inhibitor noradrenalina i ponovne pohrane serotonina, je učinkovit i siguran antidepresiv. Terapijska doza se određuje u svim dobnim skupinama i ne postoje posebne odrednice za stariju dob. Od nuspojava moguće su glavobolja i mučnina. Venlafaksin može uzrokovati povećanje dijastoličkog tlaka, stoga treba monitorirati vrijednosti arterijskog tlaka. Ne ulazi u interakcije s drugim lijekovima niti inhibiciju enzima. Klirens venlafaksina

smanjen je za 15% u starijih osoba, no ne čini se da je potrebna redukcija doze.

Mirtazapin je učinkovit i siguran antidepresiv, sa nekim sedativnim svojstvima. Djeluje na depresivne i anksiozne simptome, a zbog sedativnih svojstava i na nesanicu. Njegova je glavna nuspojava povećanje tjelesne težine. Ne ulazi u interakcije s drugim lijekovima niti inhibiciju enzima.

Bupropion se prepisuje depresivnim osobama starije dobi iako nedostaju kliničke studije. Prednost bupropiona je postizanje aktivacije, koja je povoljna za psihomotorno inhibirane pacijente. Ima manje nuspojave od TCA, nije povezan s antikolinergičkim niti kardiološkim i kognitivnim nuspojavama. Ne uzrokuje sedaciju, ali može poremetiti san. Ne ulazi u farmakokinetičke interakcije. Bupropion može biti učinkovit u depresivnih osoba s Parkinsonovom bolesti.

Povoljni učinak ima i nefazodon, koji kod nas nije registriran.

Reboksetin, selektivni inhibitor ponovne pohrane noradrenalina, ne izaziva značajnije nuspojave u starijih osoba. Ima nekih pokazatelja o povišenoj razini lijeka u plazmi, kao i o slučajevima tahikardije i poremećaj razine kalija. Starije osobe slabije konstitucije vjerojatno trebaju nižu dozu lijeka.

Tianeptin, prema kliničkim studijama, ima povoljan učinak u depresivnih osoba starije dobi, naročito u liječenju depresije s udruženom anksioznošću. Od nuspojava pojavljuju se mučnina, glavobolja, konstipacija, i poremećaj sna. Ne ulazi u interakcije preko jetrenih enzima. Antikolinergičke

Tablica 1. Antidepresivi u starijoj dobi

	mali rizik	umjereni rizik	visoki rizik
antidepresivi	SSRI, mirtazapin, moklobemid, venlafaksin	MAO, reboksetin, trazodon, nortriptilin	TCA

* prilagođeno prema Psychotropic drug directory 2003/04. S. Bazire.

gički učinci su rijetki. Potrebna je manja doza lijeka.

Opće smjernice u liječenju antidepresivima u starijoj dobi

- antidepresivi su potrebni i učinkoviti u liječenju depresije u starijoj dobi
- prvi izbor su SIPPSS-i zbog povoljnijeg profila nuspojava
- početi s niskom dozom, polagano povećavati
- terapijski odgovor na antidepresive je sporiji, a učestalost nuspojava veća
- izbjegavati lijekove koji su blokatori -1-adrenergičkih receptora, imaju antikolinergičke nuspojave, sedativni su, imaju dugi poluživot i potentni su inhibitori jetrenih enzima
- terapija treba ostati jednostavna, izbjegavati nepotrebne kombinacije

Literatura

1. Rajji TK, Mulsant BH, Lotrich FE, Lokker C, Reynolds CF 3rd. Use of antidepressants in late-life depression. *Drugs Aging*. 2008;25(10):841-53.
2. Katona C. New antidepressants for older people: a critical review of the evidence base. *Encephale*. 2008 Apr;34 Suppl 2:S71-S76.
3. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;16(7):558-67.
4. Draper B, Berman K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. *Drugs Aging*. 2008; 25(6):501-19.
5. Buckley MR, Lachman VD. Depression in older patients: recognition and treatment. *JAAPA*. 2007 Aug;20(8):34-41.
6. Berra C, Torta R. Therapeutic rationale of antidepressant use in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:83-90.
7. Swan A. Antidepressants in older persons. *Am Fam Physician*. 2006 Nov 1;74(9):1503.
8. šagud M, Hotujac Lj, Mihaljević-Peles A, Jakovljević M. Gender differences in depression. *Coll Antropol*. 2002 Jun; 26(1):149-57.
9. Kozarić Kovačić D, Kocijan Hercigonja D, Bajs M. Psihofarmakoterapija u starijoj životnoj dobi. *Medicus* 2002; 11(2): 249-258.
10. Poglavlje u: Suradna i konzultativna psihijatrija – psihijatrijski i psihološki problemi u somatskoj medicini. Gregurek R (ur.). školska knjiga, Zagreb, 2006.

Primjena antidepresiva u dječjoj i adolescentnoj dobi

Zorana Kušević

Psihofarmakoterapijsko liječenje djece i adolescenata zbog svojih specifičnosti, koje se ponajprije odnose na rast i razvoj djece, te zbog posebnosti u farmakodinamici i farmakokinetici, važan je i specifičan dio ukupnog psihijatrijskog liječenja u navedenoj populaciji, čije se proučavanje i klinička primjena, u većini zemalja obavlja u sklopu subsecijalističkog rada dječjih psihijatara.

Kada se govori o psihofarmakoterapiji kod djece i adolescenata, nužno je osim dobrog poznavanja pojedinog lijeka i osobina djeteta ili adolescenta, voditi računa i o nizu specifičnosti vezanih upravo za tu populaciju. Više nego kod bilo koje druge populacije kod djece je važno poznavanje bioloških i psiholoških čimbenika te njihovih međudnosa (Kocijan-Hercigonja, 2002.). I danas je aktualna dilema koliko je u poboljšanju nekog psihičkog poremećaja kod djece i adolescenata utjecaj prirodnog pozitivnog biološkog potencijala za rast i razvoj, koliko drugih komplementarnih najčešće psihoterapijskih metoda, a koliki je utjecaj lijeka. Naravno mnoge kliničke studije ukazuje na učinkovitost psihofarmaka u djece, tako da pitanje učinkovitosti za veliki broj lijekova iz skupine psihofarmaka kod djece nije sporno, no pitanje podnošljivosti i sigurnosti je vrlo delikatno (Kocijan-Hercigonja, 2002.).

Jedna od prvih knjiga koja je tiskana na tu temu (Pooper, 1987.) obrazlaže da doze psihoaktivne supstance kod djece trebaju biti veće nego kod odraslih na kilogram tjelesne težine i to iz najmanje dva razloga: 1. zbog pojačanog metabolizma u jetri djece i adolescenata, te pojačane glomerularne filtracije kod djece u odnosu na odraslu dob.

Čitav je niz čimbenika odgovornih za činjenicu da su saznanja o učinkovitosti i sigurnosti primjene pojedinih psihofarmaka u djece u odnosu na iskustva sa odraslima puno skromnija.

Određenom negativnom stavu pri upotrebi lijekova u djece pridonose ponekad osim roditelja i profesionalci koji nisu medicinari, a ponekad i društvena sredina. Tome valja pridodati i činjenicu da je jedan dio psihičkih poremećaja koji se javljaju u dječjoj i adolescentnoj dobi još uvijek nedovoljno definiran i nedovoljno poznate etiologije, a za neke specifične poremećaje koji se javljaju samo u dječjoj dobi kao što je npr. autizam i do danas nema registriranog lijeka iako su novija ispitivanja sa serotoninergičnim antidepresivima ohrabrujuća.

Zadnje desetljeće obilježeno je brojnim istraživanjima koja na području pedijatrijske psihofarmakoterapije u placebo kontroliranim istraživanjima potvrđuju učinkovitost za veliki dio psihoaktivnih tvari: fluoksetin, sertralin, paroksetin, escitalopram, mirtazapin, olanzapin, risperidion, venlafaksin. Zbog svoje učinkovitosti i relativno dobre podnošljivosti i sigurnosti upravo antidepresivi predstavljaju jednu od najvažnijih farmakoloških skupina koja nalazi svoju primjenu kod različitih psihičkih smetnji u djece i adolescenata (Kaplan, 2009.).

Mogli bismo reći da dječja i adolescenta psihofarmakologija počinje 1937. godine, kada je obznanjeno da djeca sa poremećajima ponašanja mogu imati koristi od liječenja amfetaminom (Bradly, 1937.). Upotreba psihostimulansa postala je prototip za liječenje ADHD-a i prototip psi-

hofarmakološkog liječenja u dječjoj psihijatriji (Pooper, 2003). U pedesetim godinama prošlog stoljeća biološka revolucija unutar psihijatrije i primjene novih lijekova nezaustavljivo je počela. Odmah nakon izvješća o učinkovitosti i antipsihotičnom učinku klorpromazina 1950., prvi opis primjene toga lijeka u djece, na šestero djece i adolescenata u dobi između 5 - 14 godina sa psihozom i agitacijom su iz 1953. godine, sa dozama većim od 2 mg/kg. (Pooper, 2003.) Nakon toga slijede brojni prikazi učinkovitosti toga lijeka u populaciji djece i adolescenata. Jedan od prvih opisa učinkovitosti antidepressivne terapije u djece i adolescenata odnosi se na učinkovitost MAO inhibitora u djece sa autističnim spektrom poremećaja (Kraft, 1959.). šezdesete godine prošlog stoljeća donose izvješća o upotrebi tricikličkih antidepressiva kod enureze. Piše se o učinkovitosti triciklika kod ADHD-a (Pooper, 2003.) i kod depresije u djece. MAO inhibitori opisani su kao učinkoviti kod fobije (Kelly, 1970., prema Pooper 2003). Nadalje opisuje se učinkovitost neuroleptika kod tikova i Tourettova sindroma, nadalje kod anksioznih poremećaja u djece, a istražuje se upotreba litija. 1978. godina ključna je po objavi radova o pojavnosti i liječenju depresije u djece i adolescenata (Puigh-Anitch, 1978.). Slijede radovi o upotrebi klonidina kod tikova.. U devedesetim godinama prošlog stoljeća psihofarmakološko liječenje djece i adolescenata postaje svakodnevna praksa u dječjim psihijatrijskim ordinacijama. Upotreba novih antidepressiva iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina postepeno postaje najčešći protokol u dječjim psihijatrijskim ambulantomama (Kutcher, 2003.) Tek preporuke FDA iz 2004. godine o opasnosti npr. serotoninergičnih antidepressiva glede otkočenja ponašanja u smislu autoagresije kod depresivnih adolescenata zaustavljaju taj trend, i unose promjene u uputama za cijelu skupinu pri čemu se farmaceutske industrije proizvođači navedenih lijekova,

ograđuju na temelju FDA pokazatelja (Kaplan, 2009.). Novije studije ipak ističu veću prednost upotrebe antidepressiva kod djece i adolescenata u usporedbi sa potencijalnim rizicima, a sve više se piše i o razlikama u učinkovitosti i sigurnosti pojedinih antidepressiva (Cheung 2005., Holmgren 2005., Hammad 2006., Bridge 2007., Cipriani 2009.) U zadnje vrijeme sve je veći broj studija koje govore i o potencijalno narušenoj sigurnosti kod primjene npr. antidepressiva u djece i adolescenata, te se stoga preporučuje opširno informirati roditelje i djecu starijih dobnih skupina o mogućim rizicima (Jerel, 2009.), a sa opće uvriježenim podacima o povećanoj učestalosti depresije u djece i adolescenata, polemizira se (Angold, 2001.). Istraživanja iz područja pedijatrijske psihofarmakologije su u stalnom porastu tako da se godišnje objavi preko 150 relevantnih radova iz tog područja. Neuroprotektivni učinak antidepressivne terapije i učinak na neuroplastičnost, te primjena u dječjoj i adolescentnoj dobi, postali su danas sastavni dio uobičajenog marketinga nekih antidepressiva.

Klinički aspekt upotrebe antidepressiva u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji uključuje i rad sa roditeljima, dobivanje pristanka, te uvijek i neki vid psihoterapije, kako sa roditeljima tako i sa djetetom ili adolescentom.

KRATKI PRIKAZ KLINIČKE UPORABE ANTIDEPRESIVA U DJEČJOJ I ADOLESCENTNOJ PSIHIJATRIJI PO POJEDINIM ENTITETIMA.

Depresija

Depresivni poremećaj postoji u svim dobnim skupinama iako njegova učestalost kod djece raste s dobi (Kaplan, 2009.). Stopa velikog depresivnog poremećaja je oko 2% kod djece te oko 8% kod adolescenata ((Nikolić, 2004.), s omjerom muškog spola prema ženskom u djetinjstvu 1:1, a u adolescenciji 1:2 (Nikolić, 2004.). U

predškolskoj dobi prevalencija velikog depresivnog poremećaja u zajednici je oko 0,3% a u kliničkom okruženju 0,9%. Među hospitaliziranom djecom postotak depresivnih je izuzetno velik, te prema nekima iznosi oko 20% djece i do 40% adolescenata (Kaplan, 2009.). Iako u potpunosti nije razjašnjeno zašto prevalencija depresije raste tijekom adolescencije osobito u djevojčica vjeruje se da je to djelomice posljedica bioloških, socijalnih te psiholoških i kognitivnih faktora. Među depresivnom djecom oko 3-4% ima sezonski afektivni poremećaj. (Nikolić, 2004.). Neke specifičnosti depresivne kliničke slike kod djece mlađe od tri godine su tužno ili bezizražajno lice, monoton glas, oskudno plakanje, manjkav rast i razvoj, uz moguću iritabilnost i nesudjelovanje u igri kao pokazatelja pada interesa, problemi sa hranjenjem, te nespecifični poremećaji spavanja uz letargiju. Za dijete u predškolskoj dobi specifičnost se može odnositi na siromaštvo u socijalnim kontaktima, kao i na gubitak apetita i smetnje hranjenja, te hirovitost u ponašanju uz isto tako tužan ili bezizražajan izraz lica, odsutnost smijanja, plašljivost i plačljivost, destruktivnost u igri i letargiju. Za školsko dijete karakteristična može biti neveselost, nesretnost, hirovitost, iritabilnost, plačljivost, opadanje interesa uz školski neuspjeh, siromaštvo socijalnih kontakata, uz smetnje spavanja i letargiju, ali i izljeve bijesa i agresije uz relativno čestu prisutnost glavobolje ili bolova u trbuhu kao psihosomatske komponente, te komorbidno pojave strahova. Za dijete u pubertetu i adolescenciji afektivni izričaj može biti jadikovanje i tmurno depresivno raspoloženje, te depresivno opisanje sebe, uz gubitak interesa i pad samopoštovanja i samopouzdanja, psihomotorna retardacija, pospanost, školski neuspjeh i smetnje učenja, pojava autoagresije, komorbidno javljanje anksioznosti, i somatizacija, osjećaj krivnje uz moguću sumanutost ili nebrigu za vanjski izgled. Mogu se javiti acting outi po tipu bježanja

od kuće, promiskuitetnog ponašanja, zloupotrebe opojnih sredstava i autoagresije. (Nikolić, 2004.). Veliki broj djece i adolescenata sa depresijom ima i komorbiditet, po nekima i do 90 % djece (Nikolić, 2004.) o čemu treba voditi računa pri terapijskom protokolu.

Primjena antidepresiva u liječenju depresivnih stanja ili poremećaja u djece nedvojbeno je djelotvorna, često nužna, no studije su ipak manjkave i kliničke smjernice često nemaju nemaju potpuno jasnu pratnju u uputama za lijekove pojedinih proizvođača. Medikacija antidepresivima za depresivna stanja u djece rezervirana je uglavnom za teške depresivne epizode, ponavljajuće depresivne epizode, kada postoje simptomi koji ometaju efikasnost psihoterapije, te za pojavu psihotične depresije uz primjenu antipsihotika (Nikolić 2004.). Iako kod nas nema službene upute na antidepresivima iz SSRI skupine da je njihovo indikacijsko područje i liječenje depresije kod djece i adolescenata, te unatoč izvješću FDA iz 2004. , ta se skupina lijekova i dalje s velikom oprezom primjenjuje, a gore navedene studije i potvrđuju tu kliničku opravdanost, uz dodatni oprez.

Nuspojave nakon primjene antidepresiva kod djece i adolescenata su slične kao kod odraslih pacijenata, najčešće su gastrointestinalne smetnje, promjene apetita, smetnje spavanja. Ponekad provociraju agitaciju u ponašanju pri čemu djeca mogu postati impulzivna, agitirana i prkosna. Nagli prekid terapije pogotovo lijekova s kraćim poluvremenom raspada može provocirati simptome sustezanja, od kojih neki mogu oponašati depresiju. Kod primjene ove skupine potreban je oprez s obzirom na interakcije s drugim lijekovima, iako zapravo predstavljaju skupnu sa dobrom podnošljivošću i primjerenom sigurnošću. Inače razdoblje adolescencije u užem smislu proteže se do 21. godine života, a u širem do 25. godine, tako da je za jedan dio ove populacije ova skupina lijekova u širokoj primjeni.

Iako ima studija koje potvrđuju djelotvornost triciklika u ovim dobnim skupinama zbog poznatog profila mogućih nuspojava (suhoća usta, zamagljen vid, konstipacija, smetnje mokrenja, tahikardija, smetnje srčanog provođenja), nikada nisu prva linija izbora. Kod djece su zabilježeni i slučajevi iznenadne smrti prilikom liječenja triciklicima, što može biti povezano s njihovim mogućim kardiotskičnim učincima. Također zbog visokog letalnog potencijala triciklika u slučaju predoziranja potreban je izuzetan oprez pri propisivanju.

Ima izvješća o mogućoj korisnosti i MAO inhibitora, ali zbog pitanja podnošljivosti i sigurnosti, ta se terapija rjeđe propisuje.

Kod depresivnih poremećaja sa psihotičnom komponentom potrebna je primjena i antipsihotika.

Neke studije pokazuje da je postotak refrakternih depresija u mladih gotovo veći nego u odrasloj populaciji, te treba u tim slučajevima voditi računa o suradljivosti pacijenta, točnosti dijagnoze, prisutnosti komorbiditea, duljini trajanja liječenja i visini doze, iako su smjernice puno manje razrađene nego li je to slučaj kod rezistentne depresije u odraslih.

Terapijske smjernice za druge nepsihotične depresivne poremećaje su slične. Valja imati na umu da je uz primjenu psihofarmakoterapije kod djece i adolescenata uvijek nužno primijeniti i neku psihoterapijsku tehniku liječenja, koja je nerijetko i prva terapija izbora, uz obvezatan rad s roditeljima. U izdanju Kaplanove «Dječje psihijatrije» iz 2009. neki od antidepresiva koji se navode da se primjenju u dječjoj i adolescentnoj dobi za liječenje velikog depresivnog poremećaja (uz ogradu s obzirom na pojedine dobne skupine) su slijedeći: fluoksetin, sertralin, citalopram, escitalopram, paroksetin, fluoksamin, amitriptylin, nortriptylin, imipramin, desipramin, venlafaksin, trazodon, mirtazapin.

Osim za liječenje depresije upotreba antidepresiva u dječjoj i adolescentnoj psihijatriji odnosi se i na liječenje opsesivno kompulzivnog poremećaja, (SSRI, clomipramin), PTSP-a (SSRI, citalopram, imipramin), zlorabe psihotropnih tvari u adolescenciji, bulimije, anoreksije, enureze, kod ADHD-a, ponekad kod pervazivnih poremećaja i mentalne retardacije, kod smetnji spavanja, kod nekih anksiozno - depresivnih i fobičnih stanja (Kaplan, 2009.)

Upotreba antidepresiva tijekom trudnoće može imati prema nekim studijama negativni utjecaj na psihomotorni razvoj djeteta i Apgar skor (Casper CR, 2003.)

Primjena farmakoterapije kod djece i adolescenata, pa tako i antidepresiva uvijek je samo dio šireg terapijskog protokola koji uglavnom uključuje i neku od psihoterapijskih tehnika.

Literatura

1. Angold A, Costello EJ. (2001.). Epidemiology of depression in children and adolescents. Cambridge, UK.
2. Bradly C. (1937.). The behavior of children receiving Benzedrine. *Am J Psychiatry*; 577-85.
3. Bridge A, Iyeger S, Salary BC, et al. (2007.). Clinical response and Risk for Reported Suicidal ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment: A Meta-analysis of Randomized Controlled trials. *JAMA* 297(15):1683–1696.
4. Casper RC et al. (2003.). Follow up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 142: 402 -408.
5. Cheung AH, Emslie JG, Mayes TL (2005.). Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J of Child psychology and Psychiatry* 46(7) : 735-754.
6. Cipriani A et al.(2009.). Comparative efficacy of new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta- analysis. *Lancet*.373:746–758.
7. Hammad TA, Langhren T, Racoosin J. (2006.). Suicidality in pediatric Patients treated With Antidepressant Drugs. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 332-339.

8. Holmgren GI et al. (2005.). Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14857 suicides. *Acta Psychiatr Scand* 111:286–290.
9. Jerell JM, McIntire RS (2009.). Cardiovascular and neurological adverse events associated with antidepressant treatment in children and adolescents. *J of Child Neurology*. 24(3) 297-304.
10. Kaplan and Sadock. (2009.). *Concise Textbook of Child and Adolescent Psychiatry*. Philadelphia.
11. Kocijan –Hercigonja D. (2002.). Psihofarmakoterapija kod djece i adolescenata. *Medicus*.; 259-262.
12. Kraft IA, Marcus IM, Wilson W. (1959.). Methodological problems in studying the effect of tranquilizers in children with specific reference to Meprobamat. *South Med J* 52: 179-85.
13. Kucher S. (2003.). *Practical child and adolescent psychopharmacology*. Cambridge Press.
14. Nikolić S. (2004.). *Dječja i adolescentna psihijatrija. školska knjiga*. Zagreb.
15. Pooper C. (2003.). *Child and adolescent psychopharmacology at the turn of the millennium* in Kucher S. *Practical child and adolescent psychopharmacology*. Cambridge
16. Pooper C. (2003.). *Psychiatric Pharmacoscience of children and adolescents*. Washington DC 1987.
17. Puigh-Antich J, Blau Smars N, Greenhill LL, Chambers W. (1978.). Prepubertal major depressive disorder: a pilot study. *J Am Child Psychiatry* 17; 695-707.

Alma Mihaljević-Peješ, Marina Šagud (urednice)
ANTIDEPRESIVI U KLINIČKOJ PRAKSI

Izdavač:
MEDICINSKA NAKLADA
10000 ZAGREB, Cankarova 13

Suizdavač:
SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Za izdavača
prof. ANĐA RAIČ

Urednica
ANĐA RAIČ, prof.

Slog i prijelom
BRANKO ŠIMAT

Oblikovanje naslovnice
ANDREA KNAPIĆ

Naklada 70 primjeraka

Digitalni tisak: MEDICINSKA NAKLADA, u svibnju 2009.