

**Klinički vodič za liječenje depresije
DEPRESSIO
2008. godina**

F32

MKB – 10

Autori:

1. dr. Vesna Popović, Klinički centar Banja Luka

2.

Komentare na nacrt vodiča obezbijedila je radna grupa za izradu kliničkog vodiča za depresiju

Ćaza Berković	Dom zdravlja Kladanj
Kasim Brigić	Dom zdravlja Tuzla
Nedo Ilić	Bolnica Brčko
Ljiljana Leovac	Dom zdravlja Orašje
Fehrija Salković	Dom zdravlja Tuzla
Anđa Sušić	Dom zdravlja Doboj
Helena Škobić	Klinička bolnica Mostar

Kao osnova za izradu ovoga vodiča, korištene su i adaptirane sljedeće smjernice:

- What is the evidence on effectiveness of capacity building of primary health care professionals in the detection, management and outcome of depression? WHO Regional Office for Europe's Health Evidence Network (HEN). December 2004
- Terapijske smernice za lečenje depresije. Nacionalni vodič – Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije Novembar 2004.
- Menadžment depresije na nivou primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, Clinical guideline 23. NICE december 2004.
- Poremećaji raspoloženja (F30 - F39), Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2003.

Ovaj klinički vodič je namijenjen zdravstvenim radnicima primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, posebno ljekarima i sestrama porodične medicine. "Medicina koja se zasniva na dokazima je ona koja koristi najbolje dokaze koji su nam na raspolaganju, u zdravstvenoj zaštiti stanovništva u cjelini ili pojedinih njegovih grupa."

Želimo da se zahvalimo svima koji su učestvovali u ovom procesu, na entuzijazmu i velikom trudu, i da sve korisnike ohrabrimo u primjeni vodiča.

Ovi vodiči nisu namijenjeni kao standardi medicinske njege. Standardi medicinske njege su određeni na osnovu svih kliničkih podataka dostupnih za pojedinačni slučaj i podložni su promjenama sa napretkom naučnog znanja i razvojem modela liječenja. Pridržavanje ovih vodiča možda neće osigurati uspješan ishod liječenja kod svakog slučaja, niti ih treba tumačiti kao da sadrže sve odgovarajuće metode liječenja ili isključuju druge prihvatljive metode liječenja. Svaki ljekar je krajnje odgovoran za liječenje svog pojedinačnog pacijenta u svjetlu kliničkih podataka koje predstavlja pacijent te dostupnih dijagnostičkih i terapijskih mogućnosti.

Nivoi dokaza

Nivo	Vrsta dokaza
I a	Dokaz dobijen iz meta analize randomizirane kontrolirane studije
Ib	Dokaz dobijen iz najmanje jednog randomiziranog kontroliranog ispitivanja
IIa	Dokaz dobijen iz najmanje jednog dobro osmišljenog kontrolirane studije bez randomizacije
IIb	Dokaz dobijen iz najmanje jednog drugog tipa dobro osmišljenog kvazi-eksperimentalne studije
III	Dokaz dobijen iz dobro osmišljenog neeksperimentalnog deskriptivnog ispitivanja, kao što je komparativna studija, uporedna studija ili studija slučaja
IV	Dokaz dobijen iz izvještaja ili mišljenja ekspertskog odbora i/ili kliničkih iskustava uvaženih autoriteta

Stadiji preporuka

Stadij	Preporuke
A (dokazi nivoa Ia, Ib)	Zahtijeva najmanje jedno randomizirano kontrolisano ispitivanje kao dio dijela literature ukupnog dobrog kvaliteta i istrajnosti koja ukazuje na specifične preporuke
B (dokazi nivoa Ia, Ib)	Zahtijeva dostupnost dobro vođenih kliničkih ispitivanja, ali ne randomiziranih kliničkih ispitivanja na temu preporučenog
C (dokazi nivoa Ia, Ib)	Zahtijeva dokaz dobijen iz izvještaja ekspertskog odbora ili mišljenje i/ili kliničkih iskustava uvaženih autoriteta. kontrolisanog ispitivanja bez randomizacije. Ukazuje na odsustvo direktno primjenjivih ispitivanja dobrog kvaliteta
DP (Preporuke zasnovane na dobroj praksi)	Predložen najbolji rad zasnovan na kliničkom iskustvu grupe za razvoj vodiča

SADRŽAJ

Skraćenice korištene u ovom vodiču	VI
1. UVOD.....	1
1.1. KLJUČNI PRIROTETI	1
1.2. UNIPOLARNE I BIPOLARNE DEPRESIJE	2
1.3. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI	3
1.4. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE UNIPOLARNIH DEPRESIJA	4
1.5. FAKTORI RIZIKA	4
1.5.1. Pol	4
1.5.2. Dob	4
1.5.3. Pacijenti s demencijom	5
1.5.4. Pacijenti s kardiovaskularnim oboljenjem	5
1.5.5. Socio-ekonomski status	5
1.5.6. Urbano - ruralne razlike	5
1.5.7. Bračni status	5
2. OSNOVNI PRINCIPI LIJEČENJA DEPRESIJA	5
2.1. DIJAGNOZA	5
2.2. KOMUNIKACIJA I UZAJAMNA PODRŠKA	6
2.3. SUICIDALNI RIZIK	6
3. LIJEČENJE DEPRESIJE U PET KORAKA	6
3.1. UTVRĐIVANJE DEPRESIJE NA NIVOU PZZ I OPŠTE BOLNICE	7
3.2. KORAK 2: DEPRESIJA UTVRĐENA U PZZ – BLAGA DEPRESIJA	7
3.3. KORAK 3: DEPRESIJA UTVRĐENA U PZZ – UMJERENA ILI TEŠKA	7
3.4. KORAK 4: SPECIJALIZOVANE SPUŽBE ZA MENTALNO ZDRAVLJE.....	7
3.5. KORAK 5: DEPRESIJA ZA KOJU JE POTREBNO BOLNIČKO LIJEČENJE	8
4. LIJEČENJE DEPRESIJE	8
4.1. OPŠTE MJERE	8

4.2. PSIHOLošKE INTERVENCIJE	9
4.3. ANTIDEPRESIVI	9
4.3.1. Izbor antidepresiva	10
4.3.2. Prestanak uzimanja antidepresiva	12
4.4. KOGNITIVNO-BIHEVIORALNA TERAPIJA	12
5. ISHODI ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE	13
5.1. FAKTORI POVEZANI SA TERAPIJOM	14
5.1.1. Doze antidepresiva	14
5.1.2. Trajanje antidepresivne terapije	14
5.2. SAVJETOVANJE O LIJEKOVIMA	14
5.3. TERAPIJA DEPRESIJE I KOMORBIDITET	15
6. HRONIČNA DEPRESIJA.....	15
7. BOLNIČKO LIJEČENJE	16
7.1. ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA	16
8. ZAKLJUČAK	17
9. ANEKS 1. OCJENA TEŽINE DEPRESIJE NA NIVOU PZZ.....	19
10. LITERATURA	20

SKRAĆENICE KORIŠTENE U OVOM VODIČU

WHO	-	World Health Organization (Svjetska zdravstvena organizacija)
HEN	-	Health Evidence Network (Mreža medicinskih dokaza)
MKB	-	Međunarodna klasifikacija bolesti
CNT	-	Kognitivno-bihevioralna terapija
BP	-	Bipolarna depresija
UP	-	Unipolarna depresija
WHR	-	World Health Report (Izveštaj Svjetske zdravstvene organizacije)
KKS	-	Krvna slika
CT	-	Kompjuterizirana tomografija
MR	-	Magnetna rezonanca
EEG	-	Elektroencefalografija
EKG	-	Elektrokardiogram
NHS	-	National Health Service (Nacionalni zdravstveni servis - Engleska)
NICE	-	National Institute for Health and Clinical Excellence
PZZ	-	Primarna zdravstvena zaštita
SZZ	-	Sekundarna zdravstvena zaštita
IPT	-	Interpersonalna psihoterapija
SSRI	-	Inhibitori ponovne pohrane serotonina
TCA	-	Triciklični antidepresivi
RIMA	-	Reverzibilni inhibitori noradrenalina i serotonina
NaSSA-	-	Noradrenalin – serotonin selektivni antagonist
SARI	-	Serotoninski antagonisti i inhibitori ponovnog preuzimanja
NDRI	-	Inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina
HDRS	-	Hamiltonova skala za procjenu depresija
CGI	-	Clinical Global Impression (opšti klinički utisak)
EKT	-	Elektrokonvulzivna terapija
APA	-	Američko udruženje psihologa

1. UVOD

Ovaj vodič sadrži preporuke za identifikaciju, liječenje i menadžment depresije za odrasle osobe u dobi od 18 godina i starije, u okvirima primarne i sekundarne zdravstvene zaštite. Depresija je široka i heterogena dijagnostička grupa, u čijem je centru depresivno raspoloženje ili gubitak zadovoljstva za većinu aktivnosti. Simptomi depresije su često praćeni simptomima anksioznosti, ali mogu se pojaviti i samostalno.

MKB-10 koristi prihvaćenu listu od deset simptoma depresije, a dijeli uobičajeni oblik krupne epizode depresije u četiri grupe: nema depresije (manje od četiri simptoma), blaga depresija (četiri simptoma), umjerena depresija (pet do šest simptoma), i teška depresija (sedam ili više simptoma, sa ili bez psihotičkih simptoma). Simptomi treba da budu prisutni mjesec dana ili duže, a svaki simptom treba da bude prisutan veći dio svakog dana.

Depresija će uskoro postati drugi najveći uzrok nesposobnosti širom svijeta, obuhvatajući između 5% i 10% populacije, a u svijetu je treći najčešći razlog za konsultacije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Pacijenti sa depresijom se u velikoj mjeri obrađuju u okviru primarne zdravstvene zaštite, ali identifikacija, prepoznavanje depresije, a time i stvarno liječenje i praćenje depresije nisu u skladu sa najboljom praksom. Na primjer, depresija se često previdi kod pacijenata koji se liječe u primarnoj zdravstvenoj zaštiti gdje se oni javljaju sa više somatskih problema.

Kada se depresija prepozna, pacijentima se često propisuju ili neodgovarajući antidepressivi ili u neadekvatnim dozama. Nivo prekida uzimanja antidepressiva je visok, a praćenje pacijenata je na niskom nivou, te se tako propušta prilika za liječenje na osnovu dokaza (EBM - evidence based medicine). Pored toga, pružanje i prihvatanje psihološke i socijalne intervencije je na niskom nivou. Svaki od ovih faktora ugrožava pacijentovo stanje. Poboljšanje menadžmenta depresije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je na centralnom mjestu u strategiji SZO za mentalno zdravlje.

Troškovi u vezi sa depresijom u primarnoj zaštiti nastaju dijelom zbog povećanog broja konsultacija i korištenja resursa u direktnoj vezi sa depresijom. Problem se usložnjava kada se depresija ne prepozna, a pacijenti pokazuju somatske probleme ili u većoj mjeri ili kao dodatak psihološkim problemima. Kod pacijenata sa depresijom obično se kao komorbiditet javljaju fizički poremećaji, a nedovoljno ili loše obrađena depresija dovodi do loših rezultata u vezi sa fizičkim poremećajima, kao i do povećanog korištenja resursa, uključujući i upućivanje na sekundarni nivo.

Ekonomski teret depresije se takođe, u velikoj mjeri, osjeća u društvu, preko tereta koji pada na njegovatelje i osobe koje zavise od pomoći drugih, a i kroz gubitak produktivnosti, smanjen kvalitet i trajanje života i svakodnevnog functionisanja. Direktni i indirektni godišnji troškovi depresije nedavno su procijenjeni na 83 milijarde dolara u SAD-u i 9 milijardi funti u Velikoj Britaniji, s tim da su indirektni troškovi 20 puta veći od direktnih troškova tretmana.

1.1 KLJUČNI PRIORITETI

Pregled na nivou primarne zdravstvene zaštite i opšte bolnice

- Pregled treba obaviti na nivou primarne zdravstvene zaštite i opšte bolnice u slučaju depresije kod visokorizičnih grupa – na primjer, grupa sa istorijatom depresije, značajnim fizičkim oboljenjima dovode do nesposobnosti ili drugim problemima mentalnog zdravlja, poput demencije.

Promatranje

- Za pacijente s blagom depresijom koji ne žele intervenciju ili koji se, po mišljenju zdravstvenog radnika, mogu oporaviti bez intervencije, treba dogovoriti dodatni pregled, obično u roku od 2 sedmice ('promatranje').

Antidepressivi u slučaju blage depresije

- Antidepressivi se ne preporučuju za početno liječenje blage depresije jer je odnos rizika i koristi nepovoljan.

Usmjeravana samopomoć

- Za pacijente s blagom depresijom, zdravstveni radnici treba da uzmu u obzir preporuku za program usmjeravane samopomoći zasnovan na kognitivno-biheviorialnoj terapiji (CBT).

Kratkoročna psihološka terapija

- U slučaju blage kao i umjerene depresije, psihološkim liječenjem posebno fokusiranim na depresiju (poput terapije rješavanja problema, kratkog CBT-a i savjetovanja) treba razmotriti 6 do 8 sastanaka tokom 10 do 12 sedmica.

Propisivanje SSRI

- Kada treba propisati antidepresiv u sklopu rutinske njege, to treba da budu selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), jer su SSRI jednako efikasni kao triciklični antidepresivi, a manja je mogućnost da se prestane za uzimanjem zbog neželjenog dejstva popratnih pojava.

Tolerancija i ovisnost, simptomi apstinencije zbog prestanka uzimanja terapije

- Svi pacijenti kojima su propisani antidepresivi treba da budu obavješteni da, iako se ovi lijekovi ne asociraju s tolerancijom i ovisnošću, simptomi apstinencije zbog prestanka uzimanja terapije se mogu pojaviti pri prestanku uzimanja, preskakanju doza ili, ponekad, pri smanjenju doze lijeka. Ovi simptomi su obično blagi i samoograničavajući, ali ponekad mogu biti ozbiljni, naročito ako se sa uzimanjem lijeka naglo prestane.

Početni znaci teške depresije

- Kada pacijenti u početku pokazuju znakove teške depresije, treba razmotriti davanje kombinacije antidepresiva i pojedinačnog CBT-a jer je ova kombinacija ekonomičnija od ovih terapija posebno.

Održavanje liječenja s antidepresivima

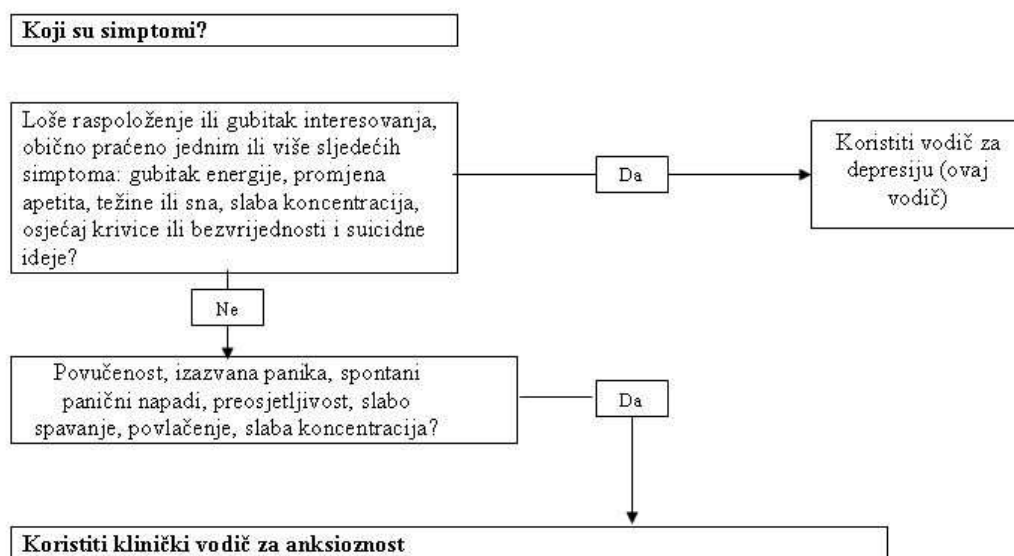
- Pacijente koji su imali dvije ili više epizoda depresije u skorijoj prošlosti i koji su doživjeli značajna funkcionalna oštećenja tokom ovih epizoda treba posavjetovati da nastave s uzimanjem antidepresiva tokom 2 godine.

Kombinovano liječenje za terapijski rezistentnu depresiju

- Za pacijente čija je depresija terapijski rezistentna treba razmotriti kombinaciju antidepresiva sa CBT-om.

CBT za recidivirajuću depresiju

- CBT treba da se razmotri za pacijente s recidivirajućom depresijom koja se pogoršala uprkos liječenju antidepresivima ili za pacijente koji radije biraju psihološku intervenciju.



Shema 1. Logaritama za korištenje vodiča za depresiju

1.2 UNIPOLARNE I BIPOLARNE DEPRESIJE

Razlika između unipolarnih i bipolarnih depresija jednostavna je samo na prvi pogled. Dijagnoza bipolarnog poremećaja se postavlja kada se jave manične, hipomanične ili mješovite epizode. Unipolarni depresivni poremećaji predstavljaju one kod kojih se bolest ispoljava samo depresivnim epizodama.

Neke karakteristike unipolarnih i bipolarnih depresija prikazane su u Tabeli 1. Karakteristike unipolarnih i bipolarnih depresija.

Karakteristika		Bipolarne depresije	Unipolarne depresije
Uzrast u vrijeme javljanja poremećaja		Mlađi	Stariji
Hereditarno opterećenje	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bipolarni poremećaji ▪ unipolarni poremećaji ▪ afektivni poremećaji u više generacija 	BP>UP>opšta populacija opšta populacija <BP<UP	
		Da	
Odnos polova		M=Ž	Ž>M
Premorbidna ličnost		Ekstrovertni	Introvertni/Typus melancholicus
Početak epizode		Obično nagao	Češće postepen
Tok		Više epizoda	Manje epizoda
Trajanje epizoda		Kraće	Duže
Broj epizoda		Veći	Manji
Postpartalne epizode		Češće	Rijeđe
Klinička slika		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Psihomotorna retardacija ▪ Hipersomnija ▪ Kolebljivost afekta ▪ Variranje kliničke slike tokom i između epizoda 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anksioznost ▪ Somatske tegobe ▪ Hostilnost ▪ Agitacija
Biohemijske abnormalnosti		Češće	Rijeđe
Reagovanje na terapiju	Triciklici	Preokret u maniju	Efikasni
	Antidepresivni efekat litijuma	Efikasan	Neefikasan
	Profilaksa recidiva	Litijum	Antidepresivi

Tabela 1. Karakteristike unipolarnih i bipolarnih depresija (Terapijske smernice za lečenje depresije. Nacionalni vodič – Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 11. Novembar 2004.)

1.3 DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

Unipolarne depresije su, po MKB-10, svrstane u sljedeće kategorije: depresivna epizoda, rekurentni depresivni poremećaj (barem dvije depresivne epizode koje dijeli slobodni interval od najmanje 2 mjeseca) i distimija (uključena, zajedno sa ciklotimijom u kategoriju perzistentnih poremećaja raspoloženja). MKB-10 predviđa i tipizaciju depresivnih epizoda (bilo da se javljaju pojedinačno ili se radi o rekurentnom depresivnom poremećaju) u odnosu na intenzitet, prisustvo/odsustvo somatskih simptoma i postojanje psihotičnih karakteristika. Dijagnostički kriterijumi za depresivnu epizodu prikazani su u Tabeli 2.

Obilježja	Kriterijumi za određivanje intenziteta	
A. Traje najmanje dvije nedelje	Epizoda	Kriterijum
B. Tipični simptomi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Depresivno raspoloženje ▪ Gubitak interesa i zadovoljstva ▪ Doživljaj smanjene energije 	Blaga	Prisustvo najmanje 2 simptoma pod B i najmanje 2 simptoma pod C
C. Drugi simptomi: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oštećena koncentracija i pažnja ▪ Smanjeno samopouzdanje i samopoštovanje ▪ Osjećanje krivice i bezvrijednosti ▪ Sumoran i pesimističan pogled u budućnost ▪ Ideje o samopovređivanju ili suicidu ▪ Poremećaj ciklusa spavanja/budnost ▪ Snižen apetit 	Teška	Prisustvo sva tri simptoma pod B i najmanje 4 simptoma pod C

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za depresivnu epizodu (prema MKB-10)

Najzad, da bi se postavila dijagnoza depresivnog poremećaja neophodno je isključiti postojanje drugih psihijatrijskih poremećaja (na primjer iz kruga psihotičnih poremećaja F2), kao i mentalnih poremećaja izazvanih oštećenjem ili disfunkcijom mozga ili telesnim bolestima. Zbog toga dijagnostički postupak obuhvata ne samo uzimanje detaljne psihijatrijske anamneze i evaluaciju psihičkog statusa, nego i somatski i neurološki pregled, laboratorijska ispitivanja (KKS, biohemijske analize krvi i urina), endokrinološke analize (posebno funkciju štitne žlijezde), utvrđivanje prisustva/odsustva psihoaktivnih supstanci. Dodatna ispitivanja, usmjerena na isključivanje organskih lezija centralnog nervnog sistema obuhvataju metode vizualizacije mozga (CT ili MR pregled), neurofiziološka ispitivanja (EEG, evocirani potencijali), te psihološko i neuropsihološko ispitivanje.

Kada se radi o depresivnim epizodama blagog i umjerenog intenziteta sistem MKB-10 daje mogućnost da se notira prisustvo ili odsustvo somatskih simptoma (melanholije). Prikazani su u tabeli 3.

<ul style="list-style-type: none"> • Anhedonija • Nedostatak reakcije na događaje/aktivnosti koje normalno izazivaju emocionalni odgovor • Rano jutarnje buđenje • Jutarnje pogoršanje depresije • Psihomotorna retardacija/agitacija • Značajan gubitak apetita • Gubitak težine • Gubitak libida
Za postavljanje dijagnoze depresije sa somatskim simptomima potrebno je prisustvo blage ili umjerenog teške depresivne epizode i 4 od 8 navedenih obilježja.

Tabela 3. Somatski simptomi depresije (pojednostavljeno prema MKB-10)

Kada su prisutni sumanute misli, halucinacije ili stupor, postavlja se dijagnoza psihotične depresije, pri čemu psihotični simptomi mogu, ali ne moraju biti u skladu sa raspoloženjem.

1.4 EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE UNIPOLARNIH DEPRESIJA

Depresija se registruje u svim zemljama svijeta i učestalija je od bipolarnog poremećaja. Životna prevalencija unipolarne depresije kreće se u rasponu od 0,9% u Tajvanu do 17,1% u SAD-u (Tsuang i sar. 1995.), pa čak i do 19% u Libanu (Lépine, 2001.). Širi interval variranja učestalosti depresije u odnosu na bipolarni afektivni poremećaj mogao bi da se objasni većom kliničkom heterogenošću depresije ili jačom vezom između njene učestalosti i psihosocijalnih faktora koji mogu da variraju u različitim sredinama. Razlike u prevalenciji mogu biti stvarne (npr. uslovljene ratom) ili prividne, uslovljene kulturološkom razlikom u definisanju (doživljavanju) i registrovanju depresije, npr. na Tajvanu i na Zapadu (Horwath i sar. 2002.). Godišnja prevalencija depresivnih epizoda (2% - 6%), kao i tačka prevalencije (od 4,6% u Finskoj do 7,4% u Grčkoj), takođe, variraju što može biti posljedica različitog metodološkog pristupa u prikupljanju podataka. Bolest je učestalija među ženama u svim sredinama (Horwath i sar. 2002).

1.5 FAKTORI RIZIKA

1.5.1 Pol

Rizik oboljevanja od depresije veći je kod žena (odnos stopa za žene i muškarce kreće se od 1,4:1 do 2,7:1) u svim zemljama i perzistentan je tokom vremena. Pri razmatranju koji antidepresiv propisati pacijentu ženskog pola treba u obzir uzeti činjenicu da one imaju slabiju toleranciju na imipramin.

B

1.5.2 Dob

Najviša prevalencija unipolarne depresije zapažena je u ranom odrasлом dobu. U studiji globalnog opterećenja bolešću, depresija se našla na prvom mestu u uzrasnoj grupi od 15 do 44 god. (WHR 2001).

Za starije osobe s depresijom, liječenje antidepresivom treba da se propiše u dozi koja odgovara starosnoj dobi na minimalno 6 sedmica prije nego što će se liječenje smatrati neefikasnim. Ako je došlo do djelimične reakcije u toku ovog perioda, liječenje treba nastaviti tokom narednih 6 sedmica

C

Kada se propisuju antidepresivi – naročito triciklični – za starije osobe s depresijom, potrebna je pažljiva kontrola popratnih pojava.

C

1.5.3 Pacijenti s demencijom

Depresiju kod pacijenata s demencijom treba tretirati na isti način kao depresiju kod ostalih starijih osoba. Zdravstvenim radnici treba biti poznato da depresija reaguje na antidepresive čak i kod prisustva demencije.

C

1.5.4 Pacijenti s kardiovaskularnim oboljenjem

Na početku liječenja kod pacijenta sa nedavnim miokardijalnim infarktom ili nestabilnom anginom, sertralin je pravi izbor za liječenje jer najviše dokaza ima u korist sigurne upotrebe tog lijeka u ovoj situaciji.

B

Zdravstveni radnici treba da imaju na umu pojačan rizik povezane sa tricikličnim antidepresivima kod pacijenata s kardiovaskularnim oboljenjima. Treba obaviti EKG i mjerenje krvnog pritiska prije propisivanja tricikličnog antidepresiva za depresivnog pacijenta koji je izložen značajnom riziku od kardiovaskularnog oboljenja.

DP

Pacijentima sa već postojećim srčanim oboljenjem ne treba propisivati venlafaksin.

C

1.5.5 Socio-ekonomski status

Niži nivo obrazovanja i nezaposlenost predstavljaju faktore rizika za nastanak depresije. Gubitak posla i nemogućnost zaposlenja doprinose psihološkom, socijalnom i ekonomskom stresu koji mogu da budu predisponirajući faktori za depresiju. S druge strane depresija može onemogućiti oboljele da nađu ili zadrže posao (Horwath i sar. 2002.).

1.5.6 Urbano - ruralne razlike

Nekoliko studija je ukazalo na nižu prevalenciju depresije i depresivnih simptoma u ruralnim, u odnosu na urbana područja (Ayuso-Mateos i Vazquez-Barquero 2001.).

1.5.7 Bračni status

Jaka korelacija između bračnog stanja i depresije uočena je u nekoliko studija sprovedenih u svijetu (ECA, NCS i Edmonston studija). Osobe koje žive u braku imaju najnižu, a osobe koje žive same, kao i razvedene osobe, najvišu prevalenciju unipolarne depresije (Horwath i sar. 2002.).

2. OSNOVNI PRINCIPI LIJEČENJA DEPRESIJA

2.1. DIJAGNOZA

Dijagnoza se postavlja na osnovu podataka dobijenih od pacijenta, kliničke slike, kao i informacija dobijenih od bliskih osoba. Tokom postavljanja dijagnoze posebno treba voditi računa o prisustvu drugih psihijatrijskih ili tjelesnih poremećaja. Ovi poremećaji mogu sa jedne strane uticati na ispoljavanja i tok depresivnog poremećaja, a sa druge, biti veoma značajni u koncipiranju plana liječenja.

Veoma je važno da se između pacijenta i terapeuta uspostavi terapijski savez zasnovan na uzajamnom povjerenju, slaganju oko ciljeva liječenja i terapijskih procedura (Weiss i sar. 1997.). Potrebno je pacijenta edukovati o prirodi i osobinama depresivnog poremećaja, ukazati mu na očekivani oporavak, kao i na potrebu za pridržavanjem preporučenoj terapiji. Psihoedukacija treba da uključi i razgovor o tome kakve mogu biti posledice depresije u odnosu na profesionalno i socijalno funkcionisanje.

Važno je edukovati i bliske osobe (članove porodice), koje tokom liječenja mogu pružiti podršku pacijentu i na taj način poboljšati pridržavanje liječenju.

2.2. KOMUNIKACIJA I UZAJAMNA PODRŠKA

Pacijenti i, ako je prikladno, porodice i njegovatelji treba da dobiju informacije o prirodi, toku i liječenju depresije, uključujući informacije o upotrebi lijeka i profilu njegovih vjerovatnih popratnih pojava.

Zdravstveni radnici treba da ulože sve potrebne napore da osiguraju da pacijent može dati smislen pristanak, propisno zasnovan na informacijama, prije početka liječenja. Ovo je naročito važno kada pacijent ima težu depresiju ili se na njega odnosi Zakon o mentalnom zdravlju.

Pacijenti, porodice i njegovatelji treba da budu informisani o grupama za samopomoć i podršku i da budu motivisani da se uključe u takve programe, gdje je to primjenjivo.

DP

2.3 SUICIDALNI RIZIK

Rizik od suicida je, među psihijatrijskim pacijentima, najveći kod osoba sa depresijom (Angst i sar. 1999.). Pitanja koja kliničar postavlja tokom evaluacije suicidalnog rizika su: osjeća li se pacijent očajno, beznadežno, bespomoćno, da li je umoran od "neprekidne borbe", ima li želju za smrću?

Da li je razmišljao o samoubistvu? Koliko su te misli intenzivne ili česte? Da li je bilo konkretnih planova? Ima li mogućnosti i sredstva da pokuša suicid? Koliko je pacijent impulsivan? Ima li podataka o životnim događajima, kao što su: gubitak posla, smrt bliske osobe? Da li pacijent "podvlači crtu" (na primjer piše testament)? Ima li u anamnezi pokušaja suicida, i ukoliko ima, da li žali što nisu uspjeli (Reesal i sar. 2001.)?

Pacijenti koji su u stanju da identifikuju više razloga za življenje iskazuju manji rizik suicidalne ideacije i podsticaja za samouništenje (Malone i sar. 2000.). Suicidalni rizik jedan je od razloga da se depresivni pacijent hospitalizuje.

3. LIJEČENJE DEPRESIJE U PET KORAKA

Model liječenja depresije u koracima koji preporučuje u engleski NHS i u NICE-u vodiču za depresiju skreće pažnju na različite potrebe potencijalnih pacijenata i preporučuje stepenovanje depresije u pet koraka. Okvir unutar kojeg se organizuje pružanje usluga podrške pacijentima i njegovateljima, a i zdravstvenim radnicima u postupku identifikacije i procjene najefikasnijih intervencija prikazan je u tabeli 4.

Korak 5: Bolničko liječenje, krizni timovi	Rizik po život, ozbiljno zanemarivanje vlastite ličnosti	Lijekovi, kombinovana liječenja, ECT
Korak 4: Specijalisti za mentalno zdravlje, uključujući krizne timove	Terapijski rezistentna depresija, recidivirajuća, atipična i psihotična depresija, osobe izložene značajnom riziku	Lijek, kompleksne psihološke intervencije, kombinovana liječenja
Korak 3: Tim primarne zdravstvene zaštite, radnik iz oblasti mentalnog zdravlja iz primarne zdravstvene zaštite	Umjerena ili teška depresija	Lijek, psihološke intervencije, socijalna podrška
Korak 2: Tim primarne zdravstvene zaštite, radnik iz oblasti mentalnog zdravlja iz primarne zdravstvene zaštite	Blaga depresija	Promatranje, usmjeravana samopomoć, kompjuterizovani CBT, vježbanje, kratke psihološke intervencije
Korak 1: ljekar opšte prakse, medicinska sestra opšteg smjera	Utvrđivanje	Pregled

Tabela 4 Model liječenja depresije podjeljen na pet koraka (NICE, Management of depression in primary and secondary health care, Clinical guidelines 23, December 2003)

Tabela u ovom vodiču slijedi pet koraka s tim da se svakim korakom uvode dodatne intervencije; u višim koracima se preuzimaju intervencije iz prethodnog koraka:

- utvrđivanje depresije na nivou primarne zdravstvene zaštite i opšte bolnice
- saniranje depresije utvrđene na nivou primarne zdravstvene zaštite – blaga depresija
- saniranje depresije utvrđene na nivou primarne zdravstvene zaštite – od umjerene do teške depresije

- uključivanje specijalizovanih službi za mentalno zdravlje – terapijski rezistentna depresija, recidivirajuća, atipična i psihotična depresija, kao i osobe pod značajnim rizikom
- depresija za čije je liječenje potrebna bolnička terapija.

3.1 UTVRĐIVANJE DEPRESIJE NA NIVOU PZZ I OPŠTE BOLNICE

Pregled treba obaviti na nivou primarne zdravstvene zaštite i opšte bolnice kada je u pitanju depresija kod visokorizičnih grupa – na primjer, za osobe s istorijatom depresije, značajnim fizičkim oboljenjima koja su dovela do nesposobnosti ili drugim problemima mentalnog zdravlja poput demencije.

C

Zdravstveni radnici treba da imaju na umu potencijalne fizičke uzroke depresije i mogućnost da su depresiju prouzrokovali lijekovi, te da razmisle o prikladnom pregledu.

C

U okviru pregleda za depresiju treba postaviti najmanje dva pitanja u pogledu raspoloženja i interesa, poput: “Tokom prošlog mjeseca, da li vam se često dešavalo da se osjećate potišteno, depresivno ili beznadno?” i “Tokom prošlog mjeseca, da li vam se često dešavalo da nemate interes da činite nešto ili ne osjećate nikakvo zadovoljstvo?”

B

3.2 KORAK 2: DEPRESIJA UTVRĐENA U PZZ – BLAGA DEPRESIJA

Velika većina pacijenata s depresijom se zbrinjava isključivo na nivou PZZ. Većina ljudi, ako ne i svi, koji koriste usluge na nivou SZZ nastavljaju da se liječe kod tima PZZ.

Za značajan broj ljudi s blagom do umjerenom depresijom, kratke intervencije koje pruža tim primarne zdravstvene zaštite su efikasne; za druge – naročito ako nisu reagovali na početnu kratku intervenciju – potrebne su složenije intervencije koje se mogu obaviti na nivou PZZ ili SZZ.

Mnogi pacijenti s blagom depresijom reaguju na intervencije poput vježbi ili usmjeravane samopomoći, iako se kod mnogih stanje poboljšava u toku kontrole, bez dodatne pomoći. Strukturisanije terapije, poput rješavanja problema, kratke CBT-e ili savjetovanja mogu pomoći. Antidepresivi i psihološke terapije, poput dugoročne CBT-e ili interpersonalne psihoterapije (IPT), ne preporučuju se kao početno liječenje već se mogu ponuditi kada jednostavnije metode (na primjer, usmjeravana samopomoć ili vježbe) ne dovedu do odgovarajuće reakcije.

3.3 KORAK 3: DEPRESIJA UTVRĐENA NA NIVOU PZZ – UMJERENA ILI TEŠKA

Umjerenom ili teškom depresijom se može liječiti i na nivou primarne i sekundarne zdravstvene zaštite i, kao i u slučaju blage depresije, odabir liječenja će odražavati pacijentovu želju, ranije iskustvo i činjenicu da pacijent možda nije imao rezultate od drugih intervencija. Kada je u pitanju teži oblik depresije, uvijek treba imati na umu rizik od samoubistva. Upućivanje na službe na nivou sekundarne zdravstvene zaštite treba da budu zasnovano na ovoj procjeni, stepenu funkcionalnog oštećenja i prisustvu značajnog komorbiditeta ili specifičnih simptoma. Ukoliko zdravstveni radnici kojima je specijalnost mentalno zdravlje rade na nivou primarne zdravstvene zaštite, tu mogu biti dostupne specijalizovane terapije.

3.4 KORAK 4: SPECIJALIZOVANE SLUŽBE ZA MENTALNO ZDRAVLJE

Specijalisti za mentalno zdravlje i ljekari opšte prakse sa specijalnim interesom za mentalno zdravlje, vrše procjenu, liječenje i konsultacije za ovu grupu pacijenata. To je terapijski rezistentna, recidivirajuća, atipična i psihotična depresija i osobe koje su izložene velikom riziku. Oni ovo mogu činiti u službama SZZ ili putem dopune timova za mentalno zdravlje na nivou PZZ. Pacijenti mogu započeti s liječenjem neposredno u ovom koraku ukoliko se procjeni da su im potrebne usluge specijalista.

Procjena pacijenata s depresijom koji su upućeni specijalizovanim službama za mentalno zdravlje treba da obuhvati potpunu procjenu profila njihovih simptoma i rizika od suicida i, ako je prikladno, raniji istorijat liječenja. Treba obaviti i procjenu psihosocijalnih uzroka stresa, ličnih faktora i značajnih teškoća u odnosima naročito u slučajevima hronične ili recidivirajuće depresije.

DP

U specijalizovanim službama za mentalno zdravlje, nakon detaljnog pregleda ranijih terapija depresije, treba razmotriti ponovno uvođenje prethodnih terapija koje su bile pružane na neodgovarajući način.

DP

Patronažni tim porodične medicine treba da bude taj koji će upravljati krizom kod pacijenata s teškom depresijom za koje je procijenjeno da predstavljaju značajan rizik, te kao sredstvo pružanja kvalitetnog akutnog liječenja. U ovom kontekstu, timovi treba da obrate posebnu pažnju na kontrolu rizika kao rutinsku aktivnost visokog prioriteta na način kojim se omogućava ljudima da nastave s normalnim životom bez prekida.

C

Medikaciju u službama za mentalno zdravlje u okviru sekundarne zdravstvene zaštite treba započeti pod nadzorom psihijatra s kojim se vrše konsultacije.

DP

3.5 KORAK 5: DEPRESIJA ZA KOJU JE POTREBNA BOLNIČKO LIJEČENJE

Depresivni ljudi se primaju na bolničko liječenje iz velikog broja razloga povezanih s težinom poremećaja, zabrinutošću da ne mogu ostvariti samopomoć i da će doći do zapostavljanja te zbog rizika od samoubistva. Važno je da psihijatrijska odjeljenja za akutne slučajeve ulože maksimalne napore da obezbjede sigurno utočište koje omogućava zdravstvenim radnicima da pruže odgovarajuću terapiju. Treba omogućiti pogodne aktivnosti za oporavak od depresije. Dosada i prepuštanje mislima mogu imati štetno dejstvo na oporavak. Određene specijalizovane usluge – bolničke usluge i specijalizovane terapije poput elektrokonvulzivne terapije – biće pružene u okviru službi sekundarne zdravstvene zaštite. Ove usluge su za pacijente koji pate od teške depresije i za koje se može procijeniti da su pod visokim rizikom od nanošenja povreda ili suicida.

Bolničko liječenje treba razmotriti za ljude s depresijom koji su pod velikim rizikom od samoubistva ili samopovređivanja.

C

Za pacijente s depresijom koji mogu imati koristi od ranog otpuštanja iz bolnice nakon perioda bolničkog liječenja treba razmotriti angažovanje timova porodične medicine za patronažu i kućno liječenje.

4. LIJEČENJE DEPRESIJE

Najvažniji klinički principi u liječenju depresija prikazani su u Tabeli 5.

- Detaljna evaluacija pacijenta
- Evaluacija suicidalnog rizika pri svakoj kontroli
- Cilj liječenja je remisija: potpuno povlačenje simptoma i povratak na premorbidni nivo funkcionisanja
- Glavne etape liječenja: <ul style="list-style-type: none">• Akutna faza• Produžna terapija• Profilaktička terapija
- Praćenje odgovora na terapiju
- Revizija dijagnoze i dosadašnjeg liječenja svake 4 nedjelje ukoliko valjan odgovor na terapiju izostane

Tabela 5. Osnovni klinički principi liječenja depresije

4.1 OPŠTE MJERE

Pacijentima s blagom depresijom mogu koristiti savjeti o higijeni sna i saniranju anksioznosti. Pacijentima s blagom depresijom koji ne žele intervenciju ili koji, po mišljenju zdravstvenog radnika, mogu da se oporave bez intervencije, treba da se zakaže dodatni pregled, obično u roku od 2 sedmice ('promatranje').

C

Zdravstveni radnici treba da kontaktiraju pacijente s depresijom koji se ne pojave na narednom pregledu.

Za pacijente s blagom depresijom, zdravstveni radnici treba da razmotre preporuku za program usmjeravane samopomoći zasnovan na kognitivno-biheviorialnoj terapiji (CBT).

B

Usmjeravana samopomoć treba da se sastoji od obezbjeđivanja odgovarajućih pisanih materijala i ograničene podrške od strane zdravstvenog radnika koji obično uvodi u program samopomoći te kontroliše napredak i ishod. Ova intervencija obično treba da traje od 6 do 9 sedmica, uključujući praćenje.

4.2 PSIHOLOŠKE INTERVENCIJE

Za blagu depresiju, veći broj psiholoških intervencija je efikasan. Odabir terapije treba da odražava želju pacijenta zasnovanu na razgovoru obogaćenom informacijama, prethodnom terapijskom iskustvu i činjenici da pacijent možda nije imao pozitivno iskustvo od drugih kratkih intervencija. Rješavanje problema je kratka terapija kojom sestre i ljekari opšte prakse mogu lako ovladati. Kod pacijenata s depresijom i komorbiditetom treba razmotriti produžavanje trajanja terapije depresije, koristeći, terapije koje su posebno fokusirane na komorbidni poremećaj.

B

Zdravstveni radnici koji pružaju psihološke terapije treba da posjeduju iskustva u liječenju ovog poremećaja i da budu kompetentni za pružanje terapije ove vrste.

DP

4.3 ANTIDEPRESIVI

Za veliki broj pacijenata gotovo ne postoji klinički značajna razlika između antidepresiva i placebo lijekova, a reakcija na placebo je najveća u slučaju blage depresije.

Antidepresivi se ne preporučuju za početno liječenje blage depresije jer je odnos rizik – korist slab.

Upotrebu antidepresiva treba razmotriti za pacijente s blagom depresijom koja nije prestala nakon drugih intervencija te pacijente čija je depresija povezana sa psihosocijalnim i medicinskim problemima.

C

Upotrebu antidepresiva treba razmotriti kada pacijenti sa anamnestički potvrđenom umjerenom ili teškom depresijom trenutno imaju simptome blage depresije.

Više dokaza o efikasnosti antidepresiva postoji u slučajevima umjerene do teške depresije nego u slučajevima blaže depresije. Antidepresivi su efikasni isto kao i psihološke intervencije, široko su dostupni i manje koštaju. Pažljiv nadzor simptoma, popratnih pojava i rizika od samoubistva (naročito kod osoba mlađih od 30 godina) treba obavljati rutinski, naročito kada se uvodi antidepresiv. Pacijentova želja i prethodno iskustvo liječenja te posebne karakteristike pacijenata treba da čine osnovu za izbor lijeka. Također je važno nadgledati pacijente zbog pogoršanja ili simptoma apstinencije zbog prekida uzimanja terapije kada se smanjuje doza ili prestaje uzimati lijek. Pacijenti treba da budu upozoreni na rizik od smanjenja doze ili prestanka uzimanja lijeka.

Svi pacijenti kojima su propisani antidepresivi treba da budu obavješteni, na početku liječenja, o potencijalnim popratnim pojavama rizika od simptoma prekida/povlačenja.

C

Pacijente koji su počeli uzimati antidepresive treba obavjestiti da lijek počinje djelovati s latencijom, zatim o trajanju liječenja, potrebi da se lijek uzima kako je propisano i mogućim simptomima prekida/povlačenja. Treba da bude dostupna pisana informacija prilagođena potrebama pacijenta.

DP

Treba razgovarati o uobičajenoj zabrinutosti vezanoj za uzimanje lijeka. Na primjer, pacijentima treba objasniti da neće doći do pojave ovisnosti i tolerancije i da uzimanje lijeka ne treba smatrati znakom slabosti.

4.3.1 Izbor antidepresiva

Kada se antidepresiv propisuje u okviru rutinske njege, to treba biti selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), jer je SSRI efikasan isto kao i triciklični antidepresiv, a manja je vjerovatnoća da će se prekinuti njegovo uzimanje zbog popratnih pojava.

A

Kada se propiše SSRI, treba razmotriti upotrebu proizvoda u njegovoj generičkoj formi. Razborit izbor bi bili na primjer, floksetin i citalopram jer su oni uopšteno povezani s manjim simptomima prekida/povlačenja. Međutim, floksetin je povezan s višom tendencijom za interakciju lijeka.

C

Dosulepin, fenelzin, kombinovani antidepresivi i litijumski dodatak antidepresivima treba početi rutinski uzimati samo po preporuci specijaliste za mentalno zdravlje i ljekare opšte prakse sa specijalnim interesom za mentalno zdravlje.

C

Liječenje venlafaksinom smije da uvede samo specijalist za mentalno zdravlje i ljekar opšte prakse sa specijalnim interesom za mentalno zdravlje.

Liječenje venlafaksinom treba obavljati samo pod nadzorom specijalista za mentalno zdravlje i ljekara opšte prakse sa specijalnim interesom za mentalno zdravlje.

Pri odabiru antidepresiva za pacijente pod značajnim rizikom od samoubistva treba imati na umu toksičnost kod predoziranja. Zdravstveni radnici trebaju znati da su triciklični antidepresivi (uz izuzetak lofepramina) opasniji ako se predoziraju od drugih jednako efikasnih lijekova koji se preporučuju za rutinsku upotrebu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Ako se kod depresivnog pacijenta koji se liječi sa SSRI razvije pojačana uznemirenost na početku liječenja, osoba koja propisuje lijek treba da pruži odgovarajuće informacije, a ako pacijent to želi, može mu se propisati drugi antidepresiv. Kao drugu mogućnost treba razmotriti kratak period povezanog liječenja s benzodiazepinom, nakon čega bi uslijedilo kliničko ispitivanje u roku od 2 sedmice.

C

Ukoliko reakcija na standardnu dozu antidepresiva nije odgovarajuća, a nema značajnih popratnih pojava, treba razmotriti postepeno povećanje doze u skladu sa uputstvom za korištenje lijeka.

Osobe koje propisuju lijek treba da razmisle o tome da pređu na drugi antidepresiv ukoliko nakon mjesec dana nema nikakve reakcije, ali ukoliko je došlo do djelimične reakcije, odluka o prelasku na drugi antidepresiv može se odgoditi do isteka 6 sedmica.

Ako antidepresiv nije bio efikasan ili se teško toleriše i – nakon razmatranja širokog spektra drugih mogućnosti liječenja – ako se donese odluka da se ponudi dalje uzimanje antidepresiva, onda se treba propisati drugi antidepresiv.

Razborit izbor u pogledu drugog antidepresiva bio bi drugačiji SSRI ili mirtazapin, ali mogu se razmotriti i druge opcije, uključujući moklobemid, reboksetin i triciklične antidepresivi (osim dosulepina).

B

Kada se prelazi s jednog antidepresiva na drugi, osobama koje propisuju lijek treba biti poznata potreba za postepenim i blagim povećanjem doze, interakcija između antidepresiva i rizika od serotoninskog sindroma kada se propisuje kombinacija serotonergičkih antidepresiva.

C

Karakteristike obuhvataju zbunjenost, delirijum, drhtavicu, znojenje, promjene krvnog pritiska i mioklonus.

Prije propisivanja mirtazapina, zdravstveni radnici treba da uzmu u obzir njegovu sklonost da dovede do sedacije i dobitka na težini.

A

Prije propisivanja moklobemida, zdravstveni radnici treba da imaju na umu potrebu da se organizam očisti od ranije propisanog antidepresiva.

Prije propisivanja reboksetina, zdravstveni radnici treba da uzmu u obzir relativni manjak podataka o njegovim popratnim pojavama. Pacijenti koji uzimaju reboksetin treba da budu pod pažljivim nadzorom.

B

Prije propisivanja tricikličnog antidepresiva, zdravstveni radnici treba da uzmu u obzir njihovu slabu tolerantnost u poređenju s drugim jednako efikasnim antidepresivima, pojačan rizik od kardiotsičnosti i njihovu toksičnost kod predoziranja.

Kada se za antidepresiv odabere triciklični, lofepramin predstavlja razborit izbor zbog njegovog relativnog manjka kardiotsičnosti. Pacijenti koji počnu s niskom dozom tricikličnog antidepresiva a koji pokazuju jasnu kliničku reakciju mogu biti zadržani na toj dozi uz pažljiv nadzor.

C

Iako postoje dokazi da kantariom može dati dobre rezultate u slučajevima blage ili umjerene depresije, zdravstveni radnici ne treba da je propisuju ili savjetuju pacijente da je koriste zbog nesigurnosti u pogledu odgovarajućih doza, varijacija u prirodi preparata i potencijalnih ozbiljnih interakcija s drugim lijekovima (uključujući oralne kontraceptive, antikoagulate i antikonvulzante).

Najvažniji predstavnici pojedinih klasa antidepresiva i efikasne doze prikazani su u Tabeli 6.

GRUPA	LIJEK	DNEVNA DOZA u mg
SSRI (Selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina)	fluoksetin	20-60
	fluvoksamin	50-300
	paroksetin	20-50
	sertralin	50-200
	citalopram	20-60
	escitalopram	10-20
TCA (triciklični antidepresivi)	amitriptilin	75-200 (300)
	klomipramin	75-150 (225)
	imipramin	75-150 (300)
Heterociklični antidepresivi	maprotilin	75-150
	trazodon	200-400
	mianserin	90-120
RIMA (reverzibilni inhibitori monoamino oksidaze)	moklobemid	300-600
SNRI (inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina)	venlafaksin	75-225 (375)
NaSSA (noradrenalin – serotonin selektivni agonist)	mirtazapin	15-45
SARI (serotoninski antagonisti i inhibitori ponovnog preuzimanja)	nefazodon	100-500 (600)
NDRI (inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i dopamina)	bupropion	75-300 (450)
NARI (inhibitor ponovnog preuzimanja noradrenalina)	reboksetin	4-6
Povećano preuzimanje serotonina (korteks), indirektni porast noradrenalina i dopamina	tianeptin	25-37.5

Tabela 6. Najvažniji predstavnici pojedinih klasa antidepresiva i efikasne doze za liječenje depresije

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) se danas smatraju lijekovima prvog reda u liječenju nehospitalizovanih pacijenata sa epizodama depresije blagog/umjerenog intenziteta i distimija. Terapija je adekvatna ukoliko traje 6 do 8 nedelja i uključuje period primjene maksimalnih preporučenih doza.

Veći broj ispitivanja ukazuje da su u liječenju distimija i depresivnih epizoda umjerenog intenziteta SSRI jednako efikasni kao triciklični antidepresivi (TCA), pri čemu se u toku primjene SSRI neželjeni efekti javljaju rjeđe, benignijeg su karaktera i rjeđe dovode do prekida terapije (Kocsis 1997. Hirschfeld, 1999., Nelson i sar. 1999., Potter i Schmidt, 1997.). Osim toga, u svakodnevnoj praksi pacijenti kod kojih se liječenje započne SSRI češće dobijaju adekvatne doze leka, tokom dužeg vremenskog perioda (Donoghue i Hylan, 2001.).

SSRI se preporučuju i kao lijekovi prvog izbora u terapiji depresivnih epizoda umjerenog intenziteta sa melanhelijom (somatskim simptomima), pogotovo u populaciji pacijenata kod kojih se mogu očekivati neželjeni efekti triciklika. Pri ovom izboru treba imati u vidu da veći broj ispitivanja ukazuje da su triciklici efikasniji od SSRI u liječenju teških (Anderson i Tomeson 1994.) i melanholičnih (Nobler i Roose, 1998.) oblika depresija. Ipak, dio studija u kojima su primjenjivane maksimalne preporučene doze SSRI ukazao je da su, u pogledu stopa povoljnog odgovora na antidepresivnu terapiju (response) ove dvije grupe antidepresiva podjednako efikasne (Hirschfeld, 1999.).

4.3.2 Prestanak uzimanja antidepresiva

Iako antidepresivi nisu povezani s tolerancijom i ovisnošću kakva se iskusi u slučaju prestanka uzimanja supstanci koje stvaraju zavisnost poput opijata ili alkohola, neki pacijenti imaju simptome kada prestanu uzimati antidepresive ili smanje dozu. Ovi simptomi mogu biti vrtoglavica, mučnina, parestezija, anksioznost i glavobolje, a u ovim smjernicama se nazivaju simptomima apstinencije zbog prekida uzimanja terapije.

Sve pacijente kojima se propisuju antidepresivi treba obavijestiti da, iako ovi lijekovi nisu povezani s tolerancijom i žudnjom, simptomi apstinencije zbog prekida uzimanja terapije mogu se pojaviti ukoliko se prestane uzimati lijek, preskoči doza ili, ponekad, smanji doza lijeka. Ovi simptomi su obično blagi i samoograničavajući ali povremeno mogu biti teški, naročito ako se lijek prestane uzimati naglo.

Pacijente treba posavjetovati da uzimaju lijekove onako kako su propisani. Ovo bi moglo biti od posebnog značaja za lijekove s kraćim poluživotom, poput paroksetina, da bi se izbjegli simptomi apstinencije zbog prekida uzimanja terapije.

Zdravstveni radnici po pravilu trebaju postepeno smanjivati doze ovog lijeka tokom perioda od 4 sedmice, iako nekim ljudima može biti potreban i duži period. Floksetin se obično može prestati uzimati na kraći period.

Ukoliko su simptomi apstinencije zbog prekida uzimanja terapije blagi, zdravstveni radnici treba da zadobiju povjerenje pacijenta i prate simptome. Ako su simptomi ozbiljni, zdravstveni radnik treba da razmotri ponovno uvođenje prvobitnog antidepresiva u dozi koja je bila efikasna (ili drugog antidepresiva s dužim poluživotom iz iste klase) i postepeno smanjivanje dok se vrši praćenje simptoma.

4.4 KONGNITIVNO-BIHEVIORALNA TERAPIJA

Kada se razmatraju individualne psihološke terapije u slučajevima blage, teške i depresije rezistentne na liječenje, izbor terapije pada na CBT. IPT se treba razmotriti ukoliko pacijent izrazi takvu želju ili ukoliko, po mišljenju zdravstvenog radnika, pacijent može imati koristi od njega.

C

B

U slučajevima umjerene i teške depresije, trajanje svih psiholoških terapija treba tipično bude od 16 do 20 sesija tokom 6 do 9 mjeseci.

B

CBT treba ponuditi pacijentima s umjerenom ili teškom depresijom koji ne uzimaju ili odbijaju liječenje antidepressivima.

U slučajevima kada pacijenti reaguju na kuru individualnog CBT, treba razmotriti nastavljanje sesija, koji se obično sastoji od 2 do 4 sesije tokom 12 mjeseci.

C

5. ISHODI ANTIDEPRESIVNE TERAPIJE

Precizno definisanje ishoda antidepressivne terapije i evaluacija njenih efekata, značajni su, ne samo za istraživanja, nego i za svakodnevnu kliničku praksu. Step en oporavka koji je postignut ima prognostički značaj, i zato bi trebalo da bitno utiče na strategiju liječenja. U okviru razmatranja ishoda antidepressivne terapije koriste se termini: remisija, terapijski odgovor (response), parcijalni terapijski odgovor (partial response), izostanak odgovora na terapiju (nonresponse), rezidualni simptomi, oporavak (recovery), relaps, recidiv i depresivni proboj (depressive breakthrough) (Nierenberg i DeCecco, 2001.).

Remisija - podrazumijeva stanje bez depresivnih simptoma - "normalnost". U istraživanjima se remisija najčešće definiše skorom manjim od 8 na Hamiltonovoj skali za procjenjivanje depresija (HDRS), mada je jasno da i kod ovih pacijenata mogu da postoje rezidualni simptomi. U kliničkoj praksi remisija bi podrazumijevala ne samo odsustvo depresivnih simptoma, nego i oporavak u kontekstu svakodnevnog funkcionisanja.

Terapijski odgovor - se najčešće definiše kao redukcija od najmanje 50% skora na HDRS, ili kao "mnogo bolje i značajno bolje" (na skali opšte kliničke slike, CGI ocjena 1 i 2. Iako se radi o klinički značajnom poboljšanju, kod ovih pacijenata rezidualni simptomi mogu biti veoma izraženi, i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje. Parcijalni terapijski odgovor - podrazumijevao bi redukciju između 25 i 50% na HDRS, ili "minimalno poboljšanje" na CGI skali. Kod ovih pacijenata često se savjetuje pojačavanje (augmentacija) započetog tretmana, jer kod njih zamjena antidepressiva nosi rizik od gubitka (minimalnih) efekata primjenjene terapije.

Izostanak odgovora na primjenjenu antidepressivnu terapiju definiše se kao redukcija skora na HDRS za manje od 25%, ili ocjena 4 ili više na CGI skali. Kod ovih pacijenata preporučuje se zamjena antidepressivne terapije.

Rezidualnim simptomima u novije vreme poklanja se sve više pažnje. Mogu obuhvatiti: insomniju, umor, psihičku i somatsku anksioznost, izraženu reaktivnost na psihosocijalne stresove, pesimizam, disforiju, i bitno uticati na socijalno i profesionalno funkcionisanje. Ipak, najveći značaj rezidualnih simptoma ogleda se u tome da njihovo prisustvo upućuje na visok rizik od relapsa ili pojave nove epizode poremećaja (Judd i sar., 1998.).

Oporavak - od depresivne epizode. Definicije ovakvog ishoda terapije su nejasne, nekonzistentne, kako u odnosu na kriterijume koji se tiču simptomatologije (skor manji od graničnog na nekoj od skala, neispunjavanje dijagnostičkih kriterijuma operacionalizovanih sistema, ili odsustvo depresivnih simptoma), tako i u odnosu na trajanje (nakon kog vremenskog perioda se može reći da se pacijent "oporavio" od depresije).

Relaps - podrazumijeva ponovno javljanje depresivnih simptoma u periodu kraćem od 6 mjeseci nakon akutnog odgovora na terapiju i smatra se dijelom prethodne epizode poremećaja.

Recidiv - predstavlja javljanje depresivnih simptoma nakon više od 6 mjeseci od oporavka od prethodne epizode, i odgovarao bi javljanju nove epizode poremećaja.

Depresivni proboj - podrazumijeva pojavu relapsa ili recidiva tokom dugotrajne (produžne ili profilaktičke) antidepresivne terapije.

Imajući u vidu moguće ishode antidepresivne terapije, kao i savremena shvatanja o toku depresivnih poremećaja, pri koncipiranju algoritma za liječenje depresija razmatraju se sljedeće etape:

- akutna faza - čiji je cilj postizanje remisije. Ova faza najčešće traje 8 do 12 nedelja.
- produžno liječenje - čiji je cilj prevencija relapsa. Trajanje ove faze iznosi bar 6 mjeseci od postizanja remisije.
- profilaktička terapija - koja ima za cilj da prevenira recidive. Ova etapa liječenja, indikovana kod pojedinih populacija depresivnih pacijenata može trajati dvije godine, ali i duže od toga.

5.1. FAKTORI POVEZANI SA TERAPIJOM

Dobro je poznato da se teraporezistencija definiše kao izostanak povoljnog odgovora na adekvatnu antidepresivnu terapiju. O pseudorezistenciji na antidepresivnu farmakoterapiju govorimo kod pacijenata koji nisu primali adekvatnu terapiju. Niz ispitivanja je pokazao da veliki broj pacijenata sa velikom depresijom nije adekvatno liječen. Ovu činjenicu dobro ilustruje studija Kellera i sar. (1982.) u kojoj je nađeno da je svega jedna trećina pacijenata sa velikom depresijom liječeno antidepresivima, samo 10% njih tretirano je adekvatno.

Rezultati novijih ispitivanja pokazuju da se situacija nije značajno popravila ni sa uvođenjem u upotrebu niza antidepresiva nove generacije: Prudic i sar. (1996.) nalaze da je samo polovina teraporezistentnih pacijenata upućenih na bolničko liječenje prethodno tretirana jednim adekvatnim antidepresivnim režimom. U evaluaciji adekvatnosti primjenjene antidepresivne terapije razmatraju se: doze antidepresiva, trajanje terapije i komplijansa.

5.1.1. Doze antidepresiva

Efikasne doze antidepresiva dobro su poznate. I pored toga primjena niskih, neefikasnih doza antidepresivnih psihofarmaka i dalje je jedan od najčešćih uzroka pseudorezistencije (efikasne doze pojedinih antidepresiva prikazane su u Tabeli 6.).

5.1.2. Trajanje antidepresivne terapije

U pogledu trajanja antidepresivne terapije slaganje između pojedinih autora i grupa eksperata je manje. Većina se slaže u tome da liječenje treba da traje najmanje 4 nedelje, ali pojedini autori (Quitkin i sar., 1984. i 1996.) ističu da se znatan broj depresivnih pacijenata poboljšava i tokom 5 i 6-te nedelje liječenja, a da se maksimalno poboljšanje ne rijetko registruje i tokom osme nedelje terapije. Treba imati u vidu i da optimalno trajanje liječenja varira u okviru pojedinih populacija pacijenata. U starijih osoba, na primjer, potrebno je da protekne duži period da bi se postigao terapijski odgovor ekvivalentan onome u mlađih (Georgotas i sar. 1983.).

5.2 SAVJETOVANJE O LIJEKOVIMA

Antidepresivi mogu značajno doprinjeti smanjivanju učestalosti recidiva ako se propiše održavanje lijekova. Strukturirana psihološka terapija takođe može dati značajan doprinos.

Pacijente koji su imali dvije ili više depresivnih epizoda u skoroj prošlosti i koji su iskusili značajno funkcionalno oštećenje tokom ovih epizoda treba posavjetovati da nastave s uzimanjem antidepresiva tokom naredne 2 godine.

B

Doza antidepresiva koja se koristi za prevenciju recidiva treba da se održava na nivou na kojem je akutno liječenje efikasno.

C

Pacijenti koji su imali višestruke epizode depresije, a koji su dobro reagovali na liječenje s antidepresivom i dodatak litijuma, treba zadržati na ovoj kombinaciji najmanje 6 mjeseci.

B

Kada se pacijentu koji uzima antidepresiv sa dodatkom litijuma prestane davati jedan lijek, to treba da bude litijum prije nego antidepresiv.

Korištenje litijuma kao isključivog agensa za prevenciju recidiviranja depresije kod pacijenata koji su ranije imali recidiv nije preporučljivo.

5.3 TERAPIJA DEPRESIJE I KOMORBIDITET

Depresija je često udružena s drugim bolestima. U tabeli 7. dat je izbor antidepresiva kod pacijenata sa tjelesnim oboljenjima.

KOMORBIDNA BOLEST	MOGUĆI ANTIDEPRESIV	OPREZ - IZBJEGAVATI
Kardiovaskularne bolesti		
Kongestivna srčana insuficijencij Ishemična bolest Poremećaji sprovođenja Tahikardija Ortostatska hipotenzija Hipertenzija	SSRI, trazodon, mianserin, RIMA a od antidepresiva novije generacije bupropion i mirtazapin, tijaneptin	TCA Savjetuje se postepeno uvođenje lijekova kao što su mianserin, tarzodon, mirtazapin, uz normalan unos soli i kontrolu TA Venlafaksin u većim dozama može dovesti do skoka TA, oprez RIMA
Neurološke bolesti		
Epilepsija Organski psihosindrom Migrene Parkinsonova bolest Insult Hronični bol	SSRI, RIMA, mirtazapin SSRI, trazodon, mianserin, RIMA, buspropion trazodon, amitriptilin RIMA, mianserin SSRI, RIMA, mianserin, trazodon SSRI, venlafaksin, amitriptilin	Mianserin, maprotilin, klomipramin, bupropion Lijekovi sa holinergičkim efektima mogu pogoršati kogn. funkcionisanje (TCA) TCA
Gastrointestinalni poremećaji		
Peptički uklus Hronična opstipacija	SSRI, venlafaksin SSRI	zbjegavati lijekove sa antiholinergičkim efektima UTCA
Oftalmološki poremećaji		
Angularni glaukom		Izbjegavati lijekove sa antiholinergičkim efektima UTCA, ukoliko su neophodni obezbijediti kontrole intraokularnog pritiska.
Maligne bolesti	Izbor u skladu sa osnovnom bolešću	
Smetnje mokrenja (hiperplazija prostate)		Izbjegavati lijekove sa antiholinergičkim efektima UTCA

Tabela 7. Izbor antidepresiva kod pacijenata sa tjelesnim oboljenjima

6. HRONIČNA DEPRESIJA

Hronična depresija se dijagnostikuje kada osoba ispuni dijagnostički kriterijum za depresiju u trajanju od minimum 2 godine. Takvi pacijenti će možda iziskivati kombinaciju terapija i biti usmjereni na socijalne faktore i podršku. Pacijentima koji su imali hroničnu depresiju može biti potrebna rehabilitacija da im se pomogne da vrata samopouzdanje za ponovni samostalni život. Ljudima koji su imali tešku ili hroničnu depresiju može biti potrebna posebna pomoć za povratak na posao. Posao obezbjeđuje veliki broj zaštitnih faktora za depresiju uključujući strukturisanje dana, socijalne kontakte i samopouzdanje.

Pacijentima s hroničnom depresijom treba ponuditi kombinaciju CBT-a i antidepresiva.

A

Za muške pacijente s hroničnom depresijom koji nisu reagovali na SSRI, treba razmotriti davanje tricikličnog antidepresiva jer muškarci dosta dobro tolerišu popratne pojave tricikličnih antidepresiva.

C

Za ljude sa hroničnom depresijom koji bi imali koristi od dodatne socijalne podrške, sklapanje prijateljstava se može uzeti u obzir kao dodatak farmakološkim ili psihološkim terapijama.

C

Kada zbog pacijentove depresije dođe do gubitka posla ili isključivanja iz drugih društvenih aktivnosti tokom dužeg vremenskog perioda, treba razmotriti program rehabilitacije kojim se savladavaju takve teškoće.

C

7. BOLNIČKO LIJEČENJE

Depresivni ljudi se primaju na bolničko liječenje iz velikog broja razloga povezanih s težinom poremećaja, zabrinutošću da ne mogu ostvariti samopomoć i da će doći do zapostavljanja te zbog rizika od samoubistva. Važno je da akuta psihijatrijska odjeljenja ulože sve moguće napore da obezbijede neprijeteće utočište koje omogućava zdravstvenim radnicima da pruže odgovarajuću terapiju. Treba omogućiti aktivnosti pogodne za oporavak od depresije. Dosada i prepuštanje mislima mogu imati štetno dejstvo na oporavak.

Bolničko liječenje treba razmotriti za ljude s depresijom koji su pod velikim rizikom od samoubistva ili samopovređivanja.

Za pacijente s depresijom koji mogu imati koristi od ranog otpuštanja iz bolnice nakon perioda bolničkog liječenja treba razmotriti angažovanje timova za rješavanje kriza i kućno liječenje.

C

7.1 ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) i danas se smatra najbržim i najefikasnijim vidom liječenja velike depresije. Američko udruženje psihijataru procjenjuje da je elektrokonvulzivna terapija efikasna u oko 80% pacijenata sa unipolarnom ili bipolarnom depresijom (APA, 1990.). Stope remisija nakon primjene EKT procjenjuju se na 60% do 80%, a efekat se registruje nakon 2 do 4 nedjelje liječenja (Kennedy i sar., 2001.).

Primjena EKT najčešće se razmatra kod pacijenata rezistentnih na primjenu antidepresivnih psihofarmaka i treba da se prvenstveno na Klinikama gdje postoje stručni timovi za procjenu indikacije i očekivanih rezultata. Engleski NICE-a iz 2003. godine na osnovu vlastitih istraživanja daje sljedeće preporuke:

Preporučuje se da se elektrokonvulzivna terapija koristi samo za postizanje brzog i kratkotrajnog poboljšanja teških simptoma nakon što se odgovarajuće probe drugih opcija liječenja pokažu neuspješnim i/ili kada se smatra da je stanje potencijalno opasno po život kod osoba sa ozbiljnim depresivnim oboljenjem.

Odluka o tome da li je EKT klinički indiciran treba da bude utemeljena na dokumentovanoj procjeni rizika i potencijalnih koristi za tu osobu, uključujući: rizik povezan s anestetikom; prisutne komorbiditete; očekivane štetne epizode – naročito kognitivna oštećenja – i rizik od neuzimanja terapije.

Rizik povezan s EKT -om može biti pojačan tokom trudnoće, kod starijih ljudi, djece i mladih; stoga kliničari treba da postupaju s posebnim oprezom kada razmatraju terapiju EKT-om za ove grupe.

Treba nabaviti važeći pristanak u svim slučajevima gdje osoba ima sposobnost da dâ ili odbije pristanak. Odluku o upotrebi EKT-a trebaju donijeti zajedno pacijent i kliničar(i) odgovorni za liječenje, na osnovu razgovora i odgovarajućih i potpunih informacija. Ovu diskusiju treba omogućiti putem potpunih i prikladnih informacija o opštem riziku povezanom sa EKT –om te o rizicima i potencijalnim koristima za tog konkretnog pacijenta. Pristanak treba dobiti bez pritiska ili prisile, do čega može doći usljed okolnosti i kliničkog okruženja, a pacijenta treba podsjetiti na njegovo ili njeno pravo da povuče pristanak u bilo kojem trenutku. Potrebno je strogo pridržavati se priznatih vodiča, svesrdno se podstiče uključivanje pacijentovog zastupnika i/ili njegovatelja da bi se omogućio informirani pristanak.

U svim situacijama gdje nije moguć informirani razgovor i pristanak, treba u potpunosti uzeti u obzir dodatna uputstva i konsultovati se sa advokatom pacijenta i/ili njegovatelja.

Nakon svake sesije EKT-a treba procijeniti klinički status, a liječenje treba prekinuti kada se postigne

reakcija ili ranije ako postoje dokazi o štetnom dejstvu. Kognitivna funkcija mora stalno biti pod nadzorom, a minimalno na kraju svake ture liječenja.

Preporuka je se da se razmotri ponavljanje kure EKT-e samo za osobe koje imaju ozbiljna depresivna oboljenja a koji su ranije dobro reagovali na ECT. Kod pacijenata koji imaju akutnu epizodu, ali ranije nisu reagovali, treba ponoviti probu ECT-a tek nakon što se razmotre sve druge opcije i nakon diskusije o rizicima i koristima za tu osobu i/ili njegovog njegovatelja/zastupnik.

S obzirom da dugoročna korist i rizik od EKT-e nisu jasno utvrđeni, ona se ne preporučuje kao održavanje terapije u slučaju depresivnog oboljenja.

8. ZAKLJUČAK

Iako se, nakon uvođenja u upotrebu prvih antidepresiva, njihov broj višestruko povećao, a psihijatrima je na raspolaganju čitav spektar antidepresivnih psihofarmaka koji se međusobno značajno razlikuju, procenjuje se da se stope oporavaka nakon primjene antidepresivne terapije od 70-tih godina dvadesetog vijeka nisu bitno mijenjale. Stopa remisija nakon primjene prvog antidepresiva procjenjuju se na svega 20% do 40%, a stope izostanka povoljnog odgovora na antidepresivnu terapiju su visoke. Postoji bitna razlika između efikasnosti antidepresivne terapije u kontrolisanim istraživanjima i efekata terapije koji se postižu tokom njihove primjene u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Dio razloga za pomenute pojave mogao bi se naći u činjenici da se značajan broj depresivnih pacijenata liječi neadekvatno ili se ne pridržava dosljedno preporuka vezanih za terapiju. Ovu konstataciju dobro ilustruje procjena Thasea i Rusha (1997.), da bi se doslednom primenom algoritama, stopa povoljnih odgovora na antidepresivnu terapiju, teoretski, mogla povećati na preko 90%. To saznanje opravdava pripremu ovakvih, praktičnih priručnika koji daju osnovne okvire liječenja depresije i mogućnosti variranja terapije u zavisnosti od niza faktora koji interferiraju u dugom terapijskom procesu. Taj proces mora biti prilagođen specifičnostima svakog pacijenta, kako bi se postigli i održali puni efekti liječenja depresije. Najvažnije činjenice vezane za antidepresive i depresivni poremećaj, sa kojima je važno upoznati kako pacijente tako i njima bliske osobe prikazane su u tabelama 8. i 9. (Delgado, 2000.).

- Depresija je bolest, a ne slabost.
 - Oporavak je pravilo, pre nego izuzetak.
 - Terapija je efikasna i postoji mnogo mogućnosti u liječenju.
 - Cilj liječenja je postizanje remisije i njeno održavanje, a ne samo prigušivanje simptoma.
 - Rizik od ponovne pojave simptoma nakon prekida liječenja je visok:
 - oko 50% nakon prve epizode,
 - oko 70% nakon druge epizode,
 - oko 90% nakon treće epizode.
- Pacijent i porodica treba da budu upoznati sa ranim znacima eventualnog pogoršanja.

Tabela 8. *Neke činjenice vezane za depresiju*

- Lijekove treba uzimati svakodnevno.
- Antidepresive treba uzimati najmanje 2 do 4 nedelje da bi se vidjeli prvi značajni efekti.
- Treba nastaviti sa liječenjem i kada se pacijent osjeća bolje.
- Ne treba prekinuti sa liječenjem pre nego što se konsultuje ljekar.
- Važno je da pacijent ima mogućnosti da porazgovara o svemu što mu je nejasno oko liječenja.
- Lijekove treba uzimati svakodnevno.

Tabela 9. *Važne činjenice o antidepresivima*

Najčešće zablude vezane za depresiju i antidepresive prikazane su u Tabelama 10 i 11 (Delgado, 2000.). O pomenutim zabludama dobro je raspravljati tokom liječenja. Pokazalo se da sasvim jednostavne poruke mogu mnogo da pomognu pacijentima u pridržavanju savjeta o terapiji, što bi trebalo da doprinese povoljnijem toku i ishodu depresivnog premećaja.

Da bi se pacijentu olakšalo pridržavanje uputstava o uzimanju lijekova dovoljna su i sasvim jednostavna uputstva: dati pismeno uputstvo o načinu uzimanja lijekova; organizovati uzimanje lijekova uz svakodnevne aktivnosti; pojednostaviti, što je više moguće, režim uzimanja lijekova (na primer davanjem, ukoliko je moguće, dnevne doze lijeka u jednoj porciji). Važno je voditi računa i o tome ima li pacijent već uvedenu (nekada veoma složenu) terapiju za liječenje drugih tjelesnih poremećaja (ova situacija pogotovo je česta u starijih osoba, gdje se nepridržavanje uzimanju lijekova javlja kod gotovo 3/4 pacijenata (Salzman, 1995.)).

“Depresija je prirodna reakcija“ “Depresivan sam zato što sam slab i/ili loš“ “Depresivan sam jer se ne trudim dovoljno“ “Nikada neću biti sposoban za normalan život“ “Lijekovi mi ne mogu pomoći“

Tabela 10. Najčešće zablude o depresiji

“Antidepresivi izazivaju zavisnost“ “Antidepresivi utiču na um“ “Antidepresivi podižu“ “Kada se oporavim lijekovi mi više nisu potrebni“

Tabela 11. Najčešće zablude o antidepresivima

Važno je i bliskim osobama objasniti na koji način da pacijentu daju podršku. "Ohrabrenja" u smislu komentara "nije ti ništa, ne trebaju ti lijekovi" mogu biti jednako štetna kao i preterano "savjesna" podsjećanja pacijenta na uzimanje lijekova, koja depresivnim osobama mogu da ostave utisak da na taj način bliska osoba sa sebe "skida" odgovornost za pacijenta, a da je okolnost da je depresivan isključivo njegov problem (Osser, 2004.).

Depresija je uobičajen zdravstveni problem i u velikoj mjeri se tretira u okviru PZZ, sa malo ili bez uključivanja usluga sa sekundarnog nivoa. Kvalitet zaštite je često neadekvatan, sa slabim nivoom prepoznavanja bolesti, neadekvatno propisanim lijekovima, lošim pridržavanjem tretmana i niskim nivoom pružanja i prihvatanja psiholoških intervencija. Obično se preporučuju sljedeće intervencije za jačanje kapaciteta zdravstvenih radnika u PZZ u vezi sa otkrivanjem, menadžmentom i ishodom liječenja depresije: edukacija kliničara, klinički vodiči, kolaborativna zaštita, menadžment slučajeva i stepenovana zaštita. Istraživanje unapređenja kvaliteta PZZ kod depresije se fokusiralo na razvoj specifičnijih i efikasnijih lijekova i psihoterapije. Međutim, brojni dolazi ukazuju na to da se kvalitet PZZ može poboljšati putem bolje integracije usluga i stimulisanjem samokontrole pacijenata, kao i usklađenosti sa liječenjem na osnovu dokaza. Izgleda da neke lako sprovedene i uobičajene strategije, kao što je edukacija kliničara, imaju vrlo mali ili nikakav uticaj na njegu i rezultate u liječenju depresije. Edukacija kliničara i klinički vodiči, ukoliko su ponuđeni kao jedini vidovi intervencije, pokazali su se strateški neefikasnim. Istraživanja su pokazala, sa skoro identičnim podacima, da su poboljšani rezultati proistekli iz uspješnih strategija za tretman depresije udruženi sa povećanim troškovima zdravstvene zaštite. Davanje prioriteta menadžmentu depresije u primarnoj zaštiti je u skladu sa opštim ciljevima zdravstvene politike, kao što su ciljevi postavljeni od strane Svjetske zdravstvene organizacije.

NICE je izradio i vodiče za anksioznost, CBT i EKT, a koji su dostupni na engleskom jeziku preko sljedećih linkova:

- Anksioznost: menadžment opšteg anksioznog poremećaja i paničnog poremećaja (sa ili bez agorafobije) kod odraslih u PZZ i SZZ i u zajednici. NICE Klinički vodič br. 22 (2004.). Dostupan na: www.nice.org.uk/CG022

- Vodiči o upotrebi kompjuterizovane kognitivne biheviorialne terapije za anksioznost i depresiju. NICE Vodiči za tehnološku procjenu br. 51 (2002.). Dostupan na: www.nice.org.uk/TA051

- Vodiči o upotrebi elektrokonvulzivne terapije. NICE Smjernice za tehnološku procjenu No.59 (2003.). Dostupan na: www.nice.org.uk/TA059

9. ANEKS 1. OCJENA TEŽINE DEPRESIJE NA NIVOU PRIMARNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Ključni simptomi:

- stalna tuga ili loše raspoloženje; i/ili
- gubitak interesa ili zadovoljstva
- umor ili manjak energije.

Barem jedan od ovih simptoma treba biti prisutan u dužem dijelu većeg broja dana tokom minimalno 2 sedmice. Ukoliko je prisutan jedan ili više simptoma, pitajte za:

- poremećaj sna
- loša koncentracija ili neodlučnost
- manjak samopouzdanja
- slab ili pojačan apetit
- suicidalne misli ili postupci
- ubrzanost ili usporenost pokreta
- osjećaj krivice.

Zatim pitajte o proteklom vremenu, porodičnom istorijatu, povezanoj nesposobnosti i dostupnosti socijalne podrške.

1. Odlučujući faktori za izbor opšteg savjetovanja i promatranja:

- četiri ili manje gore navedenih simptoma
- nema ranijeg istorijata bolesti ili porodičnog istorijata
- dostupna socijalna podrška
- simptomi s prekidima ili traju kraće od 2 sedmice
- nije aktivno suicidalan
- mala povezana nesposobnost.

2. Odlučujući faktori za izbor aktivnijeg liječenja na nivou primarne zdravstvene zaštite:

- pet ili više simptoma
- raniji istorijat ili porodični istorijat depresije
- niska socijalna podrška
- suicidalne misli
- povezana socijalna nesposobnost.

3. Odlučujući faktori za izbor upućivanja profesionalcima za mentalno zdravlje:

- slaba ili nepotpuna reakcija na dvije intervencije
- recidivirajuće epizode prije isteka 1 godine od posljednje epizode
- pacijent ili rođak traži upućivanje
- samozanemarivanje.

4. Odlučujući faktori za izbor hitnog upućivanja psihijatru:

- aktivne suicidalne ideje ili planovi
- psihotični simptomi
- teška uznemirenost koju prate teški simptomi (više od 10)
- teško samozanemarivanje.

MKB-10 definicije

Blaga depresija: četiri simptoma

Umjerena depresija: pet ili šest simptoma

Teška depresija: sedam ili više simptoma, sa ili bez psihotičkih karakteristika

10. LITERATURA

1. Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 2):29-33.
2. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP et al. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
3. American Psychiatric Association: Guidelines for major depression, 2000. www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/Depression2e.book-16cfm?
4. American Psychiatric Association: The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for practice, training and privileging. Task force report on ECT, Washington DC, 1990.
5. Amrein R, Stabl M, Henauer S et al. Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview. *Can J Psychiatry* 1997;42:1043-1050.
6. Anderson IM, Tomenson BM. The efficacy of SSRIs in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J Psychopharmacol.* 1994;8:238-249.
7. Angst J, Angst F, Stassen FF. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 2):57-62.
8. Angst J, Stabl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;106(suppl):109S-113S.
9. Angst J. Major depression in 1998: are we providing optimal therapy?. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 6):5-9.
10. Aronson MD, Hafez H: A case of trazodone-induced ventricular tachycardia. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:388-389.
11. Aronson R., Offman HJ, Joffe RT et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-848.
12. Aronson TA, Shukla S, Hoff A. Continuation therapy after ECT for delusional depression: a naturalistic study of prophylactic treatment and relapse. *Convulsive Therapy* 1987;3(suppl 4):251-259.
13. Ayuso-Mateos JL and Vázquez-Barquero JL. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2001;179:308-316.
14. Bakish D. The patient with comorbid depression and anxiety: the unmet need. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 6):20-24.
15. Barbui C, Hotopf M. Amitriptyline v. the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry* 2001;178:129-144.
16. Bauer M, Bschor T, Kunz D et al. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:1429-1435.
17. Bauman P, Nil R, Souche A et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:307-314.
18. Benedetti F et al. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl 3):103-107.
19. Bouwer CD, Harvey BH: Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:273-278.
20. Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry* 1995;56:30-34.
21. Charney DS, Berman RM, Miller HL. Treatment of depression. In: *Textbook of psychopharmacology*, Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds), American Psychiatric Press, Washington DC, 1998:705-733.
22. Charney DS, Nelson JC. Delusional and nondelusional unipolar depression: further evidence for distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 1981;138:1328-1333.
23. Chengappa KNR et al. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60:477- 484.
24. Clayton PJ, Grove WM, Coryell W et al. Follow up and family study of anxious depression. *Am J Psychol* 1991;148:1512-1517.
25. Clayton PJ. Comorbidity factor: establishing the primary diagnosis in patients with mixed symptoms of anxiety and depression. *J Clin Psychiatry* 1990;51(suppl 11):35-39.
26. Clerc GE, Riumy P, Verdeau-Palles J. A double blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:139-143.
27. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 2):18-28.

28. Cornelius JR, Salloum IM, Ehler JG et al. Fluoxetine in depressed alcoholics. A double-blind placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:700-705.
29. Coryell W, Pfohl B, Zimmerman M. The clinical and neuroendocrine features of psychotic depression. *J Nerv Ment Dis* 1984;172:521-528.
30. Coryell W, Endicott J, Andreasen N et al. Depression and panic attacks: the significance of overlap as reflected in follow up and family study data. *Am J Psychiatry* 1988;145:293-300;
31. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)* 1986;1:131-138.
32. Danish University Antidepressant Group. Moclobemide: a reversible MAO-A-inhibitor showing weaker antidepressant response in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1993;28:105-116.
33. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990;18:289-299.
34. Dassa D, Kaladjian A, Axorin JM et al. Clozapine in the treatment of psychotic refractory depression. *Br J Psychiatry* 1993;163:822-824.
35. Davidson JRT, Miller RD, Turnbull CD et al. Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:527-534.
36. Davis R, Wilde MI: Mirtazapine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression. *CNS Drugs* 1996;5:389-402.
37. Delgado PL, Price LH, Carney DS et al. Efficacy of fluvoxamine in treatment-refractory depression. *J Affect Disord* 1988;15:55-60.
38. deMontigny C, Grunberg F, Mayer A et al. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant nonresponders. *Br J Psychiatry* 1981;138:252-256.
39. Dietrich DE, Emerich HM. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 5):51-58.
40. Donoghue J, Hylan T. Antidepressant use in clinical practice: efficacy vs effectiveness. *Br J Psychiatry* 2001; 179(suppl 42):9-17.
41. Doughty MJ, Lyle WM: Medications used to prevent migraine headaches and their potential ocular adverse effects. *Optom Vis Sci* 1995;72:879-891
42. Dubovsky SL. Understanding and treating depression in anxious patients. *J Clin Psychiatry*, 1990;51 (suppl 10):3-8.
43. Duggan CF, Lee AS, Murray RM. Does personality predict long-term outcome in depression. *Br J Psychiatry* 1990;157:19-24.
44. Dunner DL, Hendrickson HE, Bea C, et al. Dysthymic disorder: treatment with mirtazapine. *Depress Anxiety* 1999;10:68-72.
45. Enns MW, Swenson RJ, McIntyre RS et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders VII: comorbidity. *Can J Psychiatry* 2001;46(suppl 1):77-92.
46. Muller-Siecheneder F, Muller MJ, Hillert A. et al. Risperidone versus haloperidol and amitriptyline in the treatment of patients with combined psychotic and depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:111-120.
47. Fava M, Rosenbaum JF, Grossbard SJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994;151:1372-1374.
48. Fava M. Management of nonresponse and intolerance: Switching strategies. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (suppl 2):10-12.
49. Fawcet J, Kravitz HM, Zajecka JM et al. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:1127-132.
50. Fawcet J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 8): 35-40.
51. Feighner JP, Herbstein J, Damlouji N. Combined MAOI, TCA and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 1985;46:206-209.
52. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I et al. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001;103:66-72.
53. Fesler FA. Valproate in combat-related PTSD. *J Clin Psychiatry* 1991;52:361-364.
54. Frank E, Kupfer DJ, Parel JM et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093-1099.
55. Frazer A: Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:9-25.
56. Furukawa T, Streiner DL, Young LT. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001026.
57. Garvey MJ, Tollefson GD. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:269-272.

58. Georgotas A, Cooper T, Kim M et al. The treatment of affective disorders in elderly. *Psychopharm Bull* 1983; 19:226-237
59. Gerber PE, Lynd LD: Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998; 32:692-698.
60. Gerson S, Belin TR, Kaufman A. Pharmacological and psychological treatment for depressed older ambulatory patients: a meta-analysis and overview of recent findings. *Harv Rev Psychiatry* 1999;7:1-28.
61. Glick RL, Ghaemi SN. The emergency treatment of depression complicated by psychosis or agitation. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 14):43-48.
62. Goldberg JF, Harrow M. et al. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1265-1270.
63. Golden RN, Dawkins K, Nicholas L et al. Trazodone, nefazodone, bupropion and mirtazapine. In: *Textbook of psychopharmacology*, Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds), American Psychiatric Press, Washington DC, 1998:251-286.
64. Goodwin FK, Prange AJ, Post RM et al. Potentiation of antidepressant effects by l-triiodothyronine in tricyclic non-responders. *Am J Psychiatry* 1982;139:34-38.
65. Hamilton JA, Halbreich U: Special aspects of neuropsychiatric illness in women: with a focus on depression. *Ann Rev Med* 1993; 44:355-364.
66. Heiligenstein JH, Tollefson GD, Faries DE. Response patterns of depressed outpatients with and without melancholia: a double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine versus placebo. *J Affect Disord* 1994;30:163-173.
67. Hellerstein DJ, Batchelder ST, Little SA et al. Venlafaxine in the treatment of dysthymia: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:8459.
68. Hertzberg MA, Felfman ME, Beckham JC, et al. Trial of trazodone for PTSD using a multiple baseline group design. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:294-298.
69. Heun R, Papanastropoulos A, Jessen F et al. A family study of Alzheimer disease and early- and late-onset depression in elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:190-196.
70. Hillert A, Maier W, Wetzell H et al. Risperidone in the treatment of disorders with a combined psychotic and depressive syndrome: a functional approach. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:213-217.
71. Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 5):326-335.
72. Hirschfeld RMA. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60: 332.
73. Hirschfeld RMA. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: Comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999;60:326-335.
74. Horwath E, Cohen RS, Weissman MM. Epidemiology of depressive and anxiety disorders. In: Tsuang MT, Tohen M (eds). *Textbook in psychiatric epidemiology*. 2nd edition. New York: Wiley-Liss; 2002. p. 389-426.
75. Jacobsen FM. Possible augmentation of antidepressant response by buspiron. *J Clin Psychiatry* 1991;52:217-220.
76. Janković S. Depression. In: Z. Atanasković-Marković, V. Bjegović, S. Janković et al. *Serbian burden of disease and Injury in Serbia*. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2003. p. 109-113. Also available: <http://www.sbds.sr.gov.yu>
77. Jašović-Gašić M, Damjanović A, Marić N, Miljević . *Antidepresivi. Priručnik za kliničku praksu*. SKC-Niš, 2000.
78. Joffe RT, Levitt A, Sokolov STH et al. Response to open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996;57:114-115.
79. Joffe RT, Singer W, Lewitt AJ et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressant in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:387-393.
80. Joffe RT. Triiodothyronine potentiation of antidepressant effect of phenelzine. *J Clin Psychiatry* 1988;49:409-410.
81. Joffe RT. Triiodothyronine potentiation of fluoxetine in depressed patients. *Can J Psychiatry* 1992;37:48-50.
82. Judd LL, Akiskal HSA, Maser JD et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 1998;50:97-108.
83. Katona CLE, Abou-Saleh MT, Harrison DA et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. *Br J Psychiatry* 1995;166:80-86.
84. Katz MM, Koslow SH, Frazer A. Onset of antidepressant activity: reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depress Anxiety* 1997;4:257-267.
85. Keller M et al. The treatment of chronic depression, part II: a double-blind, randomized (crossover) trial of sertraline and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:598-607.
86. Keller MB, Hank DL. Anxiety symptoms relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(suppl 6):22-29.

87. Keller MB, Hirschfeld RM, Hanks D. Double depression: a distinctive subtype of unipolar depression. *Affect Disord* 1997;45:65-73.
88. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW et al. Long-term outcome of episodes of major depression: clinical and public health significance. *JAMA* 1984;252:788-792.
89. Keller MB, Lavori PW, Klerman GL et al. Low levels and lack of predictors of somatotherapy and psychotherapy received by depressed patients. *JAMA* 1982;248:1848-1855.
90. Keller MB, Lavori PW, Lewis CE et al. Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA* 1983;250:3299-3304.
91. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI et al. Time to recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression: a 5-year prospective follow-up of 432 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:809-816.
92. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders IV: Medication and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001;46(suppl 1):38-59.
93. Kocsis JH et al. Double-blind comparison of sertraline, imipramine, and placebo in the treatment of dysthymia: psychosocial outcomes. *Am J Psychiatry* 1997;143:390-395.
94. Kornstein SG. Gender differences in depression: implications for treatment. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 15):12-18.
95. Kulin NA, Patuszak A, Sage SR et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609-610.
96. Lane HY, Chang WH. Risperidone monotherapy for psychotic depression unresponsive to other treatments (letter). *J Clin Psychiatry* 1998;59:624.
97. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996;57:449-454.
98. Lépine JP. Epidemiology, Burden, and Disability in Depression and Anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:4-10.
99. Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl 15):26-32.
100. Malone KM, Oquendo MA, Haas GL et al. Protective factors against suicidal acts in major depression: reasons for living. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1084-1088.
101. Maning JS. Difficult-to-treat depressions: a primary care perspective. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 1):24-31.
102. Marangell LB. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62 (suppl 18):12-17.
103. March JS, Frances A, Carpenter D, Khan DA (eds) Treatment of OCD: The expert consensus guideline series. *J Clin Psychiatry* 1997(suppl 4);58:1-70.
104. Marinković D, Totić S, Babinski T, Paunović VR. The extrapyramidal side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 1995;10:158-159.
105. Mason BJ, Kocsis JH, Ritvo EC et al. a double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *JAMA* 1996;27:761-767.
106. McCusker J, Cole M, Keller E et al. Effectiveness of treatments of depression in older ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1998;158:705-712.
107. McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN et al. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:344-355.
108. Mendels J, Kiev A, Fabre LF. Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anxiety* 1999;9:54-60.
109. Michelson D, Amsterdam JD, Quitkin FM, et al. Changes in weight during a 1-year trial of fluoxetine. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1170-1176.
110. Misri S, Sivertz K. Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 1991;21:157-171.
111. Mittmann N, Hermann N, Einarson TR et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta analysis. *J Affect Disord* 1997;46:191-217.
112. Montes JM, Ferrando L, Saiz-Ruzi J. Remission in major depression with two antidepressant mechanisms: results from a naturalistic study. *J Affect Disord* 2004;79:229-234.
113. Mulder RT, Joyce PR, Luty SE. The relationship of personality disorders to treatment outcome in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:259-264.
114. Mulder RT. Personality Pathology and Treatment Outcome in Major Depression: A Review. *Am J Psychiatry* 2002; 159:359-371.
115. Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. Geneva: World Health Organisation; 2001 (GPE Discussion Paper No 36). Also available: <http://www.who.int/evidence>.

116. Murray CJL, Lopez AD. Assessing Health Needs: the Global Burden of Disease Study. In: Detels R et al (eds): Oxford Textbook of Public Health, 4th ed, Vol 1. New York: Oxford University Press; 2002. p. 243-252.
117. Murray, CJL, Lopez AD, eds. The Global Burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996 (Global Burden of Disease and Injury Series, Vol. I).
118. Nelson JC et al. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with schemic heart disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:1024-1028.
119. Nelson JC. Augmentation strategies in depression 2000. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 2):13-19.
120. Nierenberg AA, Doherty D, Rosenbaum JF. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J Clin Psychiatry*;1998;59 (suppl 5):60-63.
121. Nierenberg AA, Fava M, Alpert J, et al. Early non-response to fluoxetine predicts poor eight week outcome. *Am J Psychiatry* 1995;152:1500-1503.
122. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 16):5-9.
123. Nobler MS, Roose SP. Differential response to antidepressants in melancholic and severe depression. *Psychiatric Annals*. 1998;28:84-88.
124. Noyes RJ, Clancy J, Hoenk PR et al. The prognosis of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:173-178.
125. Nulman I, Rovet J, Stewart DE et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-262.
126. Nutt D. Management of patients with depression associated with anxiety symptoms. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(suppl 8):11-16.
127. O'Leary D, Costello F. Personality and outcome in depression: an 18-month prospective follow up study. *J Affect Disord* 2001;63:67-78.
128. Osser DN: Algorithm for the Pharmacotherapy of Depression Version 4.18, Software by Mental Health Connections www.mhc.com, 2004.
129. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D et al. psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments. *J Affective Disord* 1992;24:17-24.
130. Parsa MA, Ramirez LF, Loula EC et al. Effects of clozapine on psychotic depression and parkinsonism. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:330-331.
131. Pasternak MA, Zimmerman. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:135-142.
132. Patience DA, McGuire RJ, Scott AI et al. The Edinburgh Primary Care Depression Study: personality disorder and outcome. *Br J Psychiatry* 1995;167:324-330.
133. Patuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:2246-2248.
134. Paunović VR. Spektar antidepresiva za savremenu kliničku praksu. *Psihijatrija Danas* 2000;32 (suppl.1):5-16.
135. Phillips AK, Gunderson J, Hirschfeld RMA. A review of the depressive personality. *Am J Psychiatry* 1990;147:830-839.
136. Polack MH, Otto MW, Worthington JJ et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharm Bull* 1996;32:667-670.
137. Potter WZ, Schmidt ME. Treatment of major depression: selection of initial drug. In: Rush AJ, ed. *Mood Disorders: Systematic Medication Management*. (Part of series *Modern Problems in Pharmacopsychiatry*) Basil, Karger: 1997, pp. 1-16.
138. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B et al. Resistance to antidepressant medication and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996;153:985-992.
139. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B et al. Resistance to antidepressant medication and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996;153:985-992.
140. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW et al. Can the effects of antidepressants be observed in the first two weeks of treatment? *Neuropsychopharmacology*, 1996;15:390-394.
141. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW et al. Chronological milestones to guide drug changes: when should clinician change antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:785-792.
142. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D et al. Duration of antidepressant drug treatment: what is an adequate trial?. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:238-245.
143. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath et al. Columbia atypical depression: a subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. *Br J Psychiatry* 1993;163:30-34.
144. Raskind MA. The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59(suppl 10):9-12.

145. Reesal RT, Lam R and the CANMAT depression work group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders II: principles of management. *Can J Psychiatry* 2001;46(suppl 1):21-29.
146. Regier DA, Rae DS, Narrow WE et al. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry* 1998; (suppl):24-28.
147. Reynolds CF3rd, Frank E, Kupfer DJ et al. Treatment outcome in recurrent major depression: a post hoc comparison of elderly ("young old") and midlife patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:1288-1292.
148. Rogers JH et al. Aspects of depression associated with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:268-270.
149. Roose SP, Glassman AH, Attia et al. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry* 1994;151:1735-1739.
150. Roth M, Gurney C, Garside AR et al.: Studies in the classification of affective disorders. The relationship between anxiety and depressive illness I. *Br J Psychiatry* 1972;121:147-158.
151. Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP et al. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1993;54:338-342
152. Rouillon F, Gorwood P, The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;(suppl 5):32-39.
153. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP et al. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:96-104.
154. Sackeim HA, Devanand DP, Nobler MS. Electroconvulsive therapy. In *Psychopharmacology: a fourth generation of progress*, Bloom FE, Kupfer DJ (eds), Raven Press, New York, 1995: 1123-1141.
155. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl 16):10-17.
156. Schatzberg AF. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;(suppl 11):9-17.
157. Schatzberg AF. New approaches to managing psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl1):19-23.
158. Smith GN, MacEwan GW, Ancill RJ et al. Diagnostic confusion in treatment-refractory patients. *J Clin Psychiatry* 1992;53:197-200.
159. Smith WT, Londborg PD, Glaudin V et al. Clonazepam augmentation of fluoxetine in the treatment of outpatients with major depression: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Psychopharm Bull* 1996;32:519.
160. Sogaard J, Lane R, Latimer P et al. A 12-week study comparing moclobemide and sertraline in the treatment of outpatients with atypical depression. *J Psychopharmacol* 1999;13:406-414.
161. Soloff PH, Cornelius J, George A et al. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:377-385.
162. Spiker DG, Perel JM, Ianin I et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985;142:430-436.
163. Spiker DG, Weiss JC, Delay RS et al. The pharmacological treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1985;142:430-436.
164. Stein G, Bernardt M. Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression: a controlled trial using lithium in low and normal doses. *Br J Psychiatry* 1993;162:634-640.
165. Sternbach H: The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705-713.
166. Stewart DE. Antidepressant drugs during pregnancy and lactation. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(suppl 3):S19-S24.
167. Surtees PG, Wainwright NW. Fragile states of mind: neuroticism, vulnerability and the long-term outcome of depression. *Br J Psychiatry* 1996;169:338-347.
168. Sussman N. Anxiolytic antidepressant augmentation. *J Clin Psychiatry* 1998;59 (suppl 5):42-48.
169. Sussman N. How to manage anxious patients who are depressed. *J Clin Psychiatry* 1993;54(suppl 5):8-16.
170. Taddio A, Ito S, Koren G. Excretion of fluoxetine and its metabolite, norfluoxetine, in human breast milk. *J Clin Psychopharmacol* 1996;36:42-47.
171. Thase M, Howland RH, Friedman ES. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategy: an overview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 5):5-12.
172. Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997;58:16-21.
173. Thase ME, Rush JA. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry* 1997;58(suppl13):23-29.
174. Thase ME, Trivedi MH, Rush AJ. MAOIs in the contemporary treatment of depression. *Neuropsychopharmacology* 1995;12:185-219.
175. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data on 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:502-508.

176. The WPA dysthymia working group: Dysthymia and clinical practice. *Br J Psychiatry* 1995;166:174-183.
177. Thompson JW Jr, Ware MR, Blashfield RK. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:430-433.
178. Thorpe L, Whitney DK, Kutcher SP et al. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders VI: special populations. *Can J Psychiatry* 2001;46(suppl 1):63-77.
179. Timotijević I. Antidepresivi. U: *Principi psihofarmakoterapije*. Institut za mentalno zdravlje, Beograd 1999., 35-78.
180. Timotijević I, Jašović-Gašić M. Terapijske smernice za lečenje bipolarnog afektivnog poremećaja, Psihijatrijska sekcija Srpskog lekarskog društva, 2004.
181. Tollefson GD, Bosomworth JC, Heilingstein JH et al. A double-blind, placebo-controlled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The fluoxetine collaborative study group. *Int Psychogeriatr* 1995;7:89-104.
182. Tsuang MT, Tohen M, Zahner GEP(eds). *Textbook in Psychiatric Epidemiology*. New York: Wiley; 1995.
183. Wagstaff A.J et al.: Tianeptine. A Review of its Use in Depressive Disorder. *CNS Drugs* 2001; 15 (3): 231-259.
184. Walker PW, Cole JO, Gardner EA, et al. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *J Clin Psychiatry* 1993; 54:459-465.
185. Weiss M, Gaston L, Propst A et al. The role of alliance in the pharmacological treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58:196-204.
186. Wilcox JA. Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1995;7 (suppl 1):33-37.
187. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H et al. Pharmacological treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999;282:1264-1269.
188. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996;153:1132-1137.
189. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS et al. Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2001;62:82-86.
190. Woodman CL, Noyes R Jr. Panic disorder: treatment with valproate. *J Clin Psychiatry* 1994;55:134-136.
191. World Health Organization. *The World Health Report 2001. Mental health: New Understanding. New hope*. Geneva: World Health Organization; 2001. Also available: <http://www.who.int/whr>
192. World Health Organization. *The world health report 2003-shaping the future*. Geneva: World Health Organization; 2003. Also available: www.who.int/whr
193. Zajecka JM. Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 2):20-25.
194. Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:849-854.
195. Zarate CA Jr, Kando JC, Tohen M et al. Does intolerance or lack of response with fluoxetine predict the same with sertraline? *J Clin Psychiatry* 1996;57:67-71.