

# Uloga kvetiapina u liječenju velikog depresivnog poremećaja

---

Pilić, Iva

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:182637>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Iva Pilić

ULOGA KVETIAPINA U LIJEČENJU VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije

Mentor rada: dr.sc. Maja Živković, dr. med. spec. psihijatar

Specijalistički rad obranjen je dana 21.veljače, 2020.godine, u/na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu , Ante Kovačića 1, Zagreb, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. dr. sc. Maja Živković, znanstvena suradnica

KBC Zagreb

3. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 78 listova.



Ovaj specijalistički rad prijavljen na kolegiju Farmakoterapija duševnih bolesti i poremećaja, Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu i izrađen je pod stručnim vodstvom dr. sc. Maje Živković, dr. med. spec. psihijatra.

*Zahvaljujem se dr. sc. Maji Živković što mi je tijekom izrade ovog specijalističkog rada uvijek bila pri raspolaganju, puna strpljenja, korisnih stručnih savjeta, ohrabrenja i motivacije.*

*Također se zahvaljujem svojoj obitelji što su cijelo vrijeme imali vjere u mene i bili mi podrška i oslonac.*

*Na poseban način se zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama s posla što su imali razumijevanja, strpljenja i vjere za moje obrazovanje i bili mi podrška u tome.*



## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovoga rada je pokazati ima li kvetiapin svoje mjesto u liječenju depresije te prikazati sam problem i težinu depresivnog poremećaja kao bolesti. Rad bi mogao doprinijeti u budućem kreiranju smjernica za liječenje depresije te uključivanju kvetiapina i određivanju njegove uloge u terapijskom postupku, kao i praćenju sigurnosti lijeka, monoterapijski ili u kombinaciji s drugim antidepresivima.

**Materijal i metode:** Pri izradi i oblikovanju ovoga radapretraženi su objavljeni izvorni i pregledni znanstveni radovi. Literatura je sustavno pregledana iz područja mentalnih poremećaja i psihofarmakoterapije. Korišteni su sažetci opisa svojstava lijekova, medicinska literatura, pretražene su baze podataka PubMed, Web of Science, Cochrane ključnim riječima: depresija, veliki depresivni poremećaj, atipični atipsihotici, kvetiapin, antidepresivi, usporedba učinka kvetiapina s drugim atipičnim antipsihoticima u velikom depresivnom poremećaju.

Za potrebe ovoga rada napravljen je i proveden upitnik na ispitanicima(bolesnicima) u Gradskoj ljekarni Zagreb koji uzimaju lijek kvetiapin za liječenje depresivnog poremećaja.

**Zaključak:** Unatoč tome što je danas depresija jedan od vodećih zdravstvenih problema, oko polovine depresivnih bolesnika ostane i dalje neprepoznato, većina ih se ne liječi, a samo mali broj se liječi prema suvremenim načelima. Za ispravno i upješno liječenje depresije važno je dati ispravnu dijagnozu depresivnog poremećaja u odnosu na intezitet i prateći komorbiditet. Danas su na tržištu dostupne razne terapijske mogućnosti za liječenje depresivnih stanja od antidepresiva različitih mehanizama djelovanja, augmentativnih terapija kao što su antipsihotici, stabilizatori raspoloženja, neki hormoni, pa do elektrokonvulzivne terapije i psihoterapije. Posebno veliki problem u liječenju depresivnih poremećaja predstavlja veliki depresivni poremećaj. Nerijetko je veliki depresivni poremećaj popraćen psihotičnim obilježjima i anksioznošću ili poremećajem ličnosti kao pratećim psihijatrijskim komorbiditetom, što u znatnoj mjeri ometa svakodnevno psihosocijalno funkcioniranje bolesnika te sama terapija antidepresivima nije više dovoljna za uspješno liječenje. Sve to u konačnici rezultira i slabijom adherencijom od strane bolesnika. Prilikom pregleda literature i provedene ankete, kao vrlo uspješna augmentativna terapija pokazala se terapija atipičnim antipsihoticima, posebno kvetiapinom. Primjena ovoga lijeka dovodi do redukcije anksioznosti psihotičnih simptoma te regulacije sna, na što su se bolesnici najčešće tužili. Nadalje, pokazao se učinkovit u smanjenju pojave rezidualnih simptoma i povećanju stope remisijete. Također se pokazalo da je pojavnost neželjenih reakcija dosta niska, naročito kada su u pitanju akutni ekstrapiramidni simptomi koji su nerijetko prateća nuspojava antipsihotika, poglavito prve generacije. Zbog svega toga, augmentacija kvetiapina antidepresivu u kliničkoj praksi se pokazala kao učinkovita i sigurna opcija u liječenju velikog depresivnog poremećaja koja dugoročno vodi funkcionalnom oporavku bolesnika.

## SUMMARY

**Objectives:** The aim of this specialistic study is to show whether quetiapine has a place in the treatment of depression and to present the problem and severity of the depressive disorder as a disease. The work could contribute to the future development of guidelines for the treatment of depression, the inclusion of quetiapine and its role in the therapeutic procedure, as well as monitoring the safety of the drug monotherapy or in combination with other antidepressants.

**Material and Methods:** In the design and shaping of this specialistic study, original and review scientific papers have been searched. The literature has been systematically reviewed in the field of mental disorders and psychopharmacotherapy. Abstracts of drug properties were used, medical literature, PubMed, Web of Science, Cochrane databases were searched for keywords: depression, major depressive disorder, atypical atipsychotics, quetiapine, antidepressants, comparison of the effect of quetiapine with other atypical antipsychotics in major depressive disorder.

For the purposes of this specialistic study, a questionnaire was developed and administered to subjects (patients) at the Zagreb City Pharmacy who are taking the drug quetiapine for the treatment of depressive disorder.

**Conclusion:** Although depression is one of the leading health problems today, about half of depressed patients remain unrecognized, most are untreated, and only a small number are treated according to modern principles. For the correct and successful treatment of depression it is important to give a correct diagnosis of depressive disorder in relation to the intensity and accompanying comorbidity. Until today, various therapeutic options are available on the market in the treatment of depressive disorders such as antidepressants with different mechanisms of action, augmentation therapies like antipsychotics, mood stabilizers, and some hormones, and finally electroconvulsive therapy and psychotherapy like non-pharmacological methods. A particularly big problem in the treatment of depressive disorders is the major depressive disorder. Often, major depressive disorder is accompanied by psychotic features and anxiety or personality disorder as accompanying psychiatric comorbidity, which significantly impedes the day-to-day psychosocial functioning of the patient, and antidepressant therapy alone is no longer sufficient for successful treatment. All of this ultimately results in less patient adherence. When reviewing the literature and conducting the survey, atypical antipsychotics, especially quetiapine, proved to be a very successful augmentation therapy. Administration of this drug leads to a reduction in anxiety and psychotic symptoms and to the regulation of sleep, which patients have most often complained about. Furthermore, it has been shown to be effective in reducing the onset of residual symptoms and increasing the rate of remission. The incidence of adverse reactions has also been shown to be quite low, especially when it comes to acute extrapyramidal symptoms, which are often an accompanying side effect of antipsychotics, especially the first generation. Due to all this, augmentation of quetiapine antidepressant in clinical practice has proven to be an effective and safe option in the treatment of major depressive disorder, which leads in the long term to the functional recovery of patients.



## **SADRŽAJ**

<b>I. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b>	<b>1</b>
<b>1. OPĆENITO</b>	<b>1</b>
<b>2. DEPRESIJA</b>	<b>3</b>
2.1. Definicija i povijesni pregled	3
2.2. Epidemiologija	4
2.3. Etiologija	4
2.4. Komorbiditeti	11
2.5. Klinička slika depresije i dijagnoza	13
2.6. Vrste depresivnog poremećaja	17
<b>3. VELIKI DEPRESIVNI POREMEĆAJ</b>	<b>18</b>
3.1. Razvoj i tijek	19
3.2. Šifriranje i bilježenje velikog depresivnog poremećaja	20
3.3. Rizični i prognostički čimbenici	22
3.4. Dijagnostički kriteriji	23
3.5. Dijagnostička obilježja	24
3.6. Dijagnostička pitanja	27
3.7. Diferencijalna dijagnoza	28
<b>4. LIJEČENJE DEPRESIJE I VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA</b>	<b>28</b>
4.1. Biologijske metode liječenja	33
4.2. Psihoterapijske metode liječenja	33
<b>5. ANTIDEPRESIVI</b>	<b>33</b>

<b>6. LIJEČENJE ANTIPSIHOTICIMA</b>	<b>38</b>
<b>7. LIJEČENJE KVETIAPINOM</b>	<b>41</b>
<b>II. CILJ ISTRAŽIVANJA</b>	<b>47</b>
<b>III. MATERIJAL I METODE</b>	<b>48</b>
<b>IV. REZULTATI</b>	<b>51</b>
<b>1. UPITNIK PROVEDEN U LJEKARNI</b>	<b>51</b>
<b>2. PREGLED LITERATURE-LIJEČENJE VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA KVETIAPINOM</b>	<b>53</b>
<b>V. RASPRAVA</b>	<b>65</b>
<b>VI. ZAKLJUČAK</b>	<b>68</b>
<b>VII. LITERATURA</b>	<b>69</b>
<b>VIII. ŽIVOTOPIS</b>	<b>77</b>

## I. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

### 1. OPĆENITO

Poremećaji raspoloženja u psihijatrijskoj klasifikaciji čine najzastupljeniju skupinu. Zajedničko obilježje poremećaja raspoloženja je promijenjeno emocionalno stanje koje utječe na razmišljanje osobe i samim time njezin život. Emocionalno stanje se mijenja u dva pravca: povišeno (može oscilirati od hipomanije do manije) i sniženo (depresija). Pojavljuju se epizodično i mogu biti prisutne tijekom cijelog života (1). Depresiju karakterizira sniženo raspoloženje, osjećaj tuge i krivnje bez obzira da li za to postoji objektivan razlog ili ne, promijenjeno svakodnevno funkcioniranje bilo na poslu, školi ili u društvu i smanjena kvaliteta života. Može se javiti kao simptom ili kao sindrom u okviru raznih psihijatrijskih poremećaja, ali i kao samostalni entitet. Depresija danas predstavlja vodeći globalni zdravstveni problem i često je kao bolest neprepoznata i neadekvatno liječena. Upravo je zbog toga najveći uzrok invaliditeta s tendencijom porasta troškova i opterećenja zdravstvenih sustava. Blagu depresiju je barem jedanput doživjela polovica čovječanstva, a javlja se u najproduktivnijoj dobi, između 35. i 60. godine. Zbog svoje biološke specifičnosti ovim poremećajem su znatno češće zahvaćene žene u odnosu na muškarace. Osim toga, na razvoj depresije utječe genetika, socioekonomska situacija (siromašniji ljudi su skloniji), razvedeni i zatvoreniji ljudi s manjkom međuljudskih odnosa i kontakata.

Depresivni poremećaji uključuju disruptivni poremećaj disregulacije raspoloženja, veliki depresivni poremećaj (uključujući veliku depresivnu epizodu), perzistentni depresivni poremećaj (distimija), premenstrualni disforični poremećaj, depresivni poremećaj raspoloženja prouzročen psihoaktivnom tvari/lijekom, depresivni poremećaj zbog drugog zdravstvenog stanja, drugi specificirani i nespecificirani depresivni poremećaj (1).

**Veliki depresivni poremećaj** predstavlja oblik depresivnog poremećaja koji je karakteriziran zasebnim epizodama koje traju najmanje 2 tjedna (iako većina epizoda traje znatno duže), a uključuje jasne promjene u afektivnom, kognitivnom i neurovegetativnom funkcioniranju te periodima remisija između epizoda sniženog raspoloženja. Dijagnozu je moguće postaviti i nakon jedne epizode, premda je poremećaj u većini slučajeva ponavljajući. Posebna pozornost usmjerena je na razlikovanje normalne tuge i duboke žalosti od velike depresivne epizode. Premda žalovanje može izazvati veliku patnju, obično ne dovodi do razvoja epizode velikog depresivnog poremećaja (1).

Kao prvi lijekovi izbora za liječenje depresije, pa tako i velikog depresivnog poremećaja, su antidepresivi: selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI/SIPPS), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), triciklički antidepresivi (TCA), te inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI). Zbog sve češćeg neadekvatnog odgovora bolesnika na antidepresivnu terapiju, primjenjuju se i drugi lijekovi kao dodatna terapija (anksiolitici, stabilizatori raspoloženja i atipični antipsihotici). Sve češće se propisuju atipični antipsihotici, a među njima je i kvetiapin kao jedan od najpropisivanijih. Kvetiapin je u Sjedinjenim Američkim Državama i u Europskoj Uniji od 2010. godine odobren kao dodatna terapija u liječenju velikog depresivnog poremećaja.

Pregledom literature, znanstvenih radova i provedenog upitnika s bolesnicima u ljekarni, ovim radom će se pokušati prikazati klinička slika, razvoj i tijek velikog depresivnog poremećaja te objasniti kojim mehanizmom djelovanja kvetiapin pokazuje učinkovitost u liječenju velikog depresivnog poremećaja i samim time dovodi do poboljšanja kvalitete života.

## 2. DEPRESIJA

### 2.1. Definicija i povijesni pregled

Depresija i depresivno raspoloženje pratioci su čovjeka od početka civilizacije. Potječe od latinske riječi *deprimere*, koja znači potisnuti, pogurati prema dolje. U Ebersovu papirusu iz 3000 godina prije naše ere spomenute su promjene raspoloženja u obliku depresivnog poremećaja. Nadalje, i u Starom Zavjetu je prikazan depresivni čovjek, a Hipokrat je depresiju opisao kao melankoliju (2). Melankolija dolazi od grčke riječi koja znači crna žuč, a u skladu je sa starogrčkim poimanjem melankolije/depresije kao neravnoteže tjelesnih sokova. Sveti Augustin, na prijelazu starog vijeka u novi vijek, je u svojim spisima opisao depresivno stanje i osjećaj krivnje. 1621.godine Robert Burton, je publicirao djelo "Anatomija melankolije" u kojem je opisao psihološke i sociološke uzroke depresije. Emil Kraepelin je prvi odvojio depresiju od shizofrenije. 1917.godine Sigmund Freud je melankoliju objašnjavao kao odgovor na stvarni gubitak (npr.smrt drage osobe) i simbolički gubitak (npr.neostvoreni cilj) i rješenje vidio u psihoanalizi, dok su drugi liječnici tog vremena na depresiju gledali kao na poremećaj mozga i fizičku bolest (2). Primjenjivale su se neadekvatne metode za liječenje kao što su lobotomija, prolongirana narkoza i elektrokonvulzivna terapija koje su dovodile do promjena osobnosti, nemogućnosti razmišljanja i donošenja odluka, a ponekad i do smrtnog ishoda. Ipak, određeni napredak u dijagnosticiranju depresije napravljen je 1950. godine kada je prihvaćena klasifikacija depresije u podtipove. Za današnje poimanje depresije zaslužni su Sir Martin Roth i Newcastle grupa koji su kategorizirali kliničke manifestacije depresije u odnosu na intenzitet smetnji u raspon od blagih do teških. Nakon što je 1952. godine otkrivena učinkovitost tuberkulostatika izoniazida u liječenju depresije, krenuo je intenzivni razvoj lijekova za liječenje ovoga poremećaja (2).

## **2.2. Epidemiologija**

Tijekom života svaka peta do osma osoba oboli od depresivnog poremećaja. Prevalencija depresije raste iz godine u godinu i smatra se da bi 2020.godine mogla postati drugi svjetski zdravstveni problem. Procjenjuje se da tijekom života od depresije oboli oko 20% žena i 10% muškaraca. Depresija se javlja u svim životnim razdobljima, ali je najčešća pojavnost u srednjoj životnoj dobi, ujedno čovjekovoj najproduktivnijoj dobi, i smatra se da je već sada najčešći uzrok radne nesposobnosti i najskuplja bolest na svijetu (3). Oko polovine depresivnih bolesnika ostane neprepoznato te time i neliječeno, a samo 10% liječeno je prema suvremenim načelima. Za depresiju je ujedno vezana i visoka stopa suicida, oko 15% oboljelih od depresije počini samoubojstvo. Depresija u komorbiditetu sa somatskim bolestima često ima negativan utjecaj na tijek i prognozu somatskih bolesti te smanjuje bolesnikovu kvalitetu života. Zbog toga je od velike važnosti prepoznati prisutnost komorbidnog depresivnog poremećaja u najranijoj fazi bolesti da bi se primijenila adekvatna terapija (3).

## **2.3. Etiologija**

Depresija je biopsihosocijalni poremećaj i odraz je narušene kemijske ravnoteže u mozgu, u čemu važnu ulogu ima genetska predispozicija, stres, životna filozofija, stil života, okolišni čimbenici i psihološki čimbenici.

- Genetika

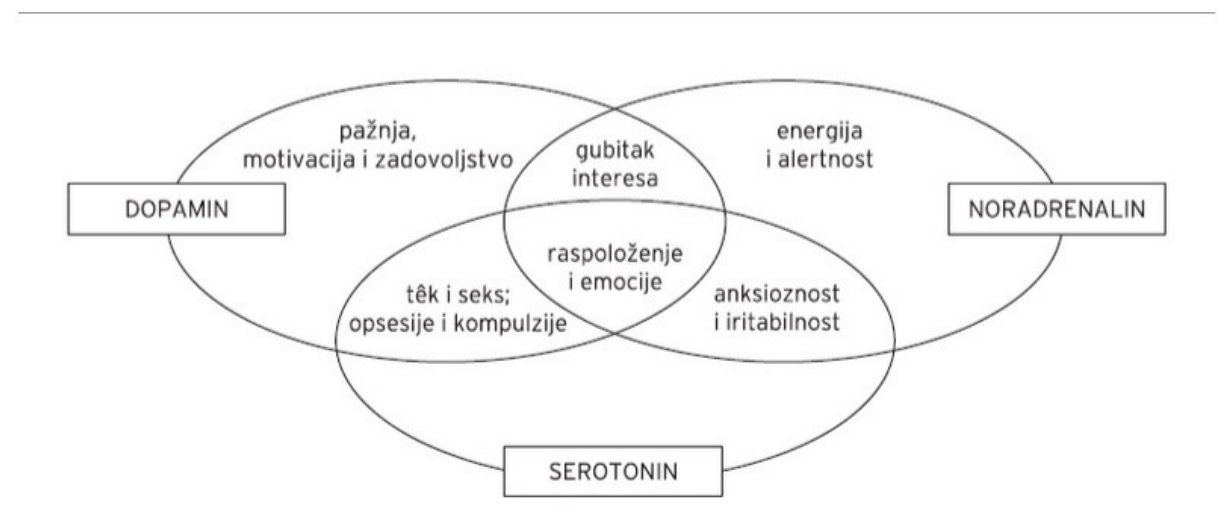
Incidencija depresije unutar prvog koljena je oko 20%. Kod djece obaju oboljelih roditelja je četiri puta veća u odnosu na kontrolnu skupinu, a dvostruko veća ako je samo jedan oboljeli roditelj (4). Određivanje polimorfizma za serotoninski transporter (SERT) može pomoći pri

dijagnozi depresije jer su neki bolesnici mutirani na SERT-u te kod uobičajenih životnih stresnih događaja imaju veći rizik za razvitak depresivne epizode.

- Okolišni čimbenici

Istraživanja su pokazala da stresni događaji, posebice dugotrajni, utječu na snižavanje razine neurotransmitera; serotonina i noradrenalina te na povećanu aktivnost osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, što je rezultiralo povećanjem razine kortizola u krvi (4). Neliječena depresija može utjecati na strukturu mozga i proizvesti nepovratne fizičke promjene u mozgu.

- Biokemijski čimbenici



Slika 1. Prikaz neurotransmitskih sustava uključenih u nastanak simptoma depresije (5).

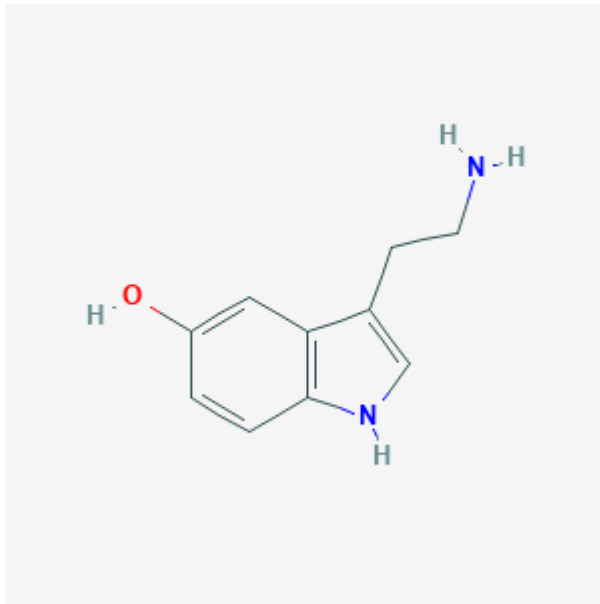
Glavnim biokemijskim uzrokom depresije smatra se poremećaj biogenih amina (Slika 1), prije svega **serotonina**, **noradrenalina** pa i **dopamina**, a u novije vrijeme se sve više posvećuje pozornost i drugim neurotransmiterima i njihovim receptorima, kao što je **glutamat**. Inhibitori monoaminoooksidaze (MAO) i triciklički antidepresivi (TCA) pojačavaju neurotransmitske amine, posebno noradrenalin, na čemu je i bazirana analiza afektivnih poremećaja (5). S obzirom na podrijetlo i uloge noradrenergičkih, serotoninskih i dopaminergičkih neurona u mozgu, jasno je da je monoaminergički sustav odgovoran za raspoloženje, budnost, motivaciju, umor, psihomotornu agitaciju. Abnormalna funkcija i

ponašanje, bila to depresija ili manični poremećaj, mogu nastati zbog promjena u sintezi, pohranjivanju ili oslobađanju neurotransmitera, kao i zbog promjene osjetljivosti njihovih receptora.

➤ Serotonin ili 5-hidroksitriptamin - molekula sreće

U etiopatogenezi depresijedugo vremena, a i danas, dominantna je serotoninaska hipoteza. Smanjenje serotonina (Slika 2) u mozgu dovodi do depresije, a koji će simptomi depresije prevladati, dobrim dijelom ovisi o tome u kojem dijelu mozga je došlo do smanjenja serotonina (6). Za sintezu serotonina potreban je triptofan, esencijalna L-aminokiselina, koji prelazi moždano krvnu barijeru i djelovanjem specifičnog selektivnog enzima triptofanhidroksilaze nastaje serotonin. Nedostatak sekrecije triptofana dovodi do depresije. Serotonin ne prelazi moždano-krvnu barijeru i stvara se na dvije lokacije, u stanicama sluznice tankog crijeva i u serotoninaskim neuronima središnjeg živčanog sustava (SŽS). Danas je poznato da serotonin ima 7 receptora preko kojih djeluje na važne funkcije u organizmu pa se, između ostalog, zna da poremećaj njihove funkcije dovodi do shizofrenije, depresije, anksioznosti, seksualne disfunkcije, kognitivnih poremećaja, poremećaja apetita, a posebno valja istaknuti da dovodi do simptoma kao što su agresivnost, demencija, impulzivnost. Serotoninaski receptori pokazuju regulatornu funkciju na noradrenergične i dopaminergične aktivnosti svojim toničkim i inhibitornim djelovanjem.

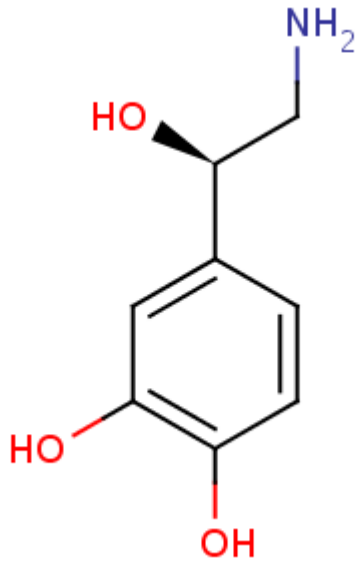




Slika 2. Molekula serotonina (7)

➤ Noradrenalin ili norepinefrin – molekula energije

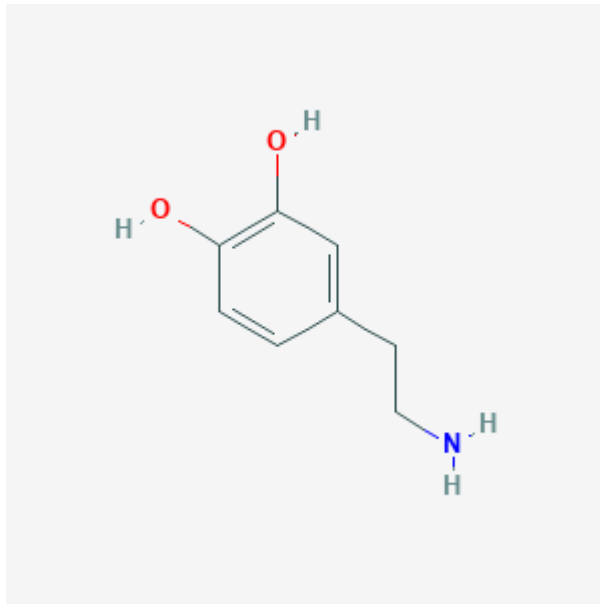
Prema starijim teorijama, odmah iza serotonina, u etiologiji depresije nalazi se na drugom mjestu noradrenergički sustav. Noradrenalin (Slika 3) je jedan od kateholamina biosintetiziran iz L-aminokiseline tirozina u presinaptičkim neuronima, koji, kao i dopamin, ima važnu ulogu u nastanku depresije. Nastaje iz dopamina uskladištenog u vezikulama. Disfunkcija noradrenergičkog sustava u nekim dijelovima mozga može dovesti do naučenog ponašanja kao što je bespomoćnost što je tipično za depresiju. Smanjenje koncentracije noradrenalina u nekim dijelovima mozga dovodi do polimorfnih somatskih tegoba karakterističnih za depresiju poput anergije i gubitak libida. Noradrenalin ima važnu ulogu u regulaciji životne energije i interesa te u stvaranju cilju usmjerenog ponašanja (8). Glavni učinak noradrenalina je povećanje ekscitacijske aktivnosti u mozgu. Noradrenergični putevi uključeni su u odgovor na stres, budnost, kontrolu spavanja i pozornost.



Slika 3. Molekula noradrenalina (9)

➤ Dopamin – molekula zadovoljstva

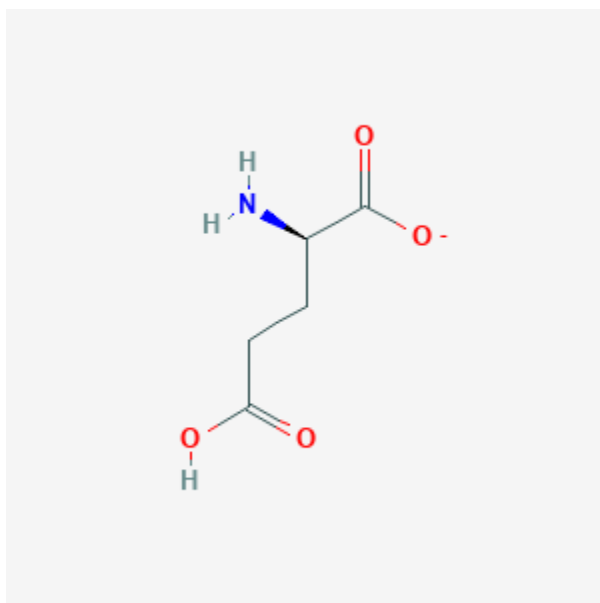
Dopamin (Slika 4) se također sintetizira iz aminokiseline tirozina. Hidroksilacijom tirozina uz pomoć enzima tirozin-hidroksilaze nastaje kateholamin koji se daljnjim biosintetskim putem pretvara u dopamin (8). Dopamin je prekursor za sintezu noradrenalina. Funkcija dopamina znatno je više poznata u nastanku shizofrenije, no ima i bitnu ulogu u nastanku depresije, posebno u regulaciji emocija, u hedonističkom raspoloženju, ekstrovertiranosti, kontroli cilju usmjerenih aktivnosti i psihomotorike.



Slika 4.Molekula dopamina (10)

➤ L-glutamat-glutaminska kiselina

Glutamat (Slika 5) je sveprisutni neurotransmiter brze ekscitacije u cijelom središnjem živčanom sustavu (SŽS). Izlaganje stresu, kao i povećano oslobađanje glukokortikoida, dovode do povećanog otpuštanja glutamata u mozgu (11). Sintetizira se iz molekule Krebsovog ciklusa alfa-keto glutamata, a veže se na najkompleksniji ekscitatorni receptor postsinaptičkih neurona korteksa N-metil-d-aspartat (NMDA).



## Slika 5. Molekula glutamata (12)

- Endokrinološki čimbenici

Osim navedenih molekula "odgovornih" za nastanak depresije, ona je uvelike povezana i s aktiviranjem sustava upalnog odgovora. Prema tome, mogla bi se zvati i **psihoneuroimunosna bolest**. Smatra se da u tome imaju značajnu ulogu **citokini**-proteinske tvari koje reguliraju prijenos signala među stanicama i imunološki odgovor na situaciju. Postoje dvije vrste citokina: proinflamatorni i antiinflamatorni. Porast proinflamatornih citokina dovodi do nastanka tzv. **sickness behaviour**, sindrom karakterističan za depresiju (13). U depresivnih bolesnika posebno su povišene razine citokina IL-1 i IL-6, C reaktivnog proteina (CRP), čimbenika tumorske nekroze (TNF), gama-interferona i prostaglandina. Mehanizam djelovanja se odvija na način da citokini pospješuju otpuštanje serotonina i noradrenalina u mozgu i stimuliraju aktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi (HHA). Kod depresije se preporučuje napraviti kompletnu krvnu sliku, kao i biokemijske parametre (funkciju jetre, bubrega, gušterače), hormone (štitne i nadbubrežne žlijezde) i toksikološke pretrage. Također je dobro i korisno napraviti analizu kortizola koji je u jutranjim satima povišen kod većine bolesnika koji boluju od depresije. Os hipokampus-hipotalamus i os hipotalamus-hipofiza-štitnjača reguliraju odgovor organizma na stres pa na taj način i koncentraciju kortizola. U reakcijama stresa povećava se glutamatna neurotransmisija, a ona povećava koncentraciju kortizola koji posljedično oštećuju hipokampus dovodeći do apoptoze. Određene bolesti štitnjače i nadbubrežne žlijezde poput hipotireoze, hipertireoze i Cushingovog sindroma povezane su s promijenjenim raspoloženjem.

## 2.4. Komorbiditeti

Depresija može pogodovati razvitku druge bolesti ili druga bolest može izazvati depresiju.

Depresija je najčešće prisutna kod sljedećih bolesti:

1. Kardiovaskularni poremećaji. Istraživanja su pokazala da je u 200 bolesnika s akutnim infarktom miokarda incidencija depresije bila oko 28%, a kod polovice bolesnika depresija se razvila u prvom mjesecu nakon infarkta.

Simptomi su bili:

- a) Somatski – gubitak energije, teka i tjelesne mase
  - b) Kognitivni – gubitak koncentracije, usporenost ili uznemirenost
  - c) Psihološki – neraspoloženje, osjećaj bezvrijednosti, suicidalnost
2. Dijabetes. Prevalencija depresije kod oboljelih od dijabetesa je 30-40% i češća je kod žena. Smatra se da je uzrok razvoja depresije dugogodišnje nepravilno i nekontrolirano liječenje dijabetesa.
  3. Epilepsija. Prevalencija depresije kod oboljelih od epilepsije je 20-50%. Depresija i epilepsija imaju bidirekcionalni odnos što znači da ne samo bolesnici s epilepsijom imaju povećani rizik za razvoj depresije, nego i depresivni bolesnici imaju 4 do 7 puta viši rizik za razvoj epilepsije. Depresija i epilepsija dijele isti patogeni mehanizam (abnormalnosti neurotransmitora serotnina, noradrenalina, dopamina i glutamata, funkcionalne abnormalnosti neuroanatomskih struktura-mediotemporalnih i mediofrontalnih neurona).
  4. Moždani udar. Prevalencija depresije nakon moždanog udara je 30-50%. Najčešće se javlja 3-6 mjeseci nakon moždanog udara. Depresija nakon moždanog udara ima negativan utjecaj na oporavak kognitivnih funkcija, kao i na oporavak obavljanja

svakodnevnih funkcija. Također, bolesnici oboljeli od depresije imaju dva puta veći rizik za razvoj moždanog udara.

5. Multipla skleroza. Prevalencija depresije u oboljelih od multiple skleroze je 20-50%, no prisustvo simptoma **velikog depresivnog poremećaja** zabilježeno je čak u 80% bolesnika. Patogeni mehanizam depresije uz multiplu sklerozu uključuje lokalizaciju demijelinizacijskih lezija, imune, endokrine, genetske i jatrogene faktore.
6. Alzheimerova bolest. Prevalencija depresije u Alzheimerovoj bolesti je 10-20%. Depresivne epizode često prethode razvoju Alzheimerove bolesti, imaju negativan utjecaj na kvalitetu života, povezane su sa smanjenjem životnih aktivnosti i prediktor su većeg pada kognitivnih funkcija.
7. Parkinsonova bolest. Prevalencija je 5-25% za **veliki depresivni poremećaj**, a 20-50% za blaže oblike depresije. Depresija ubrzava pad kognitivnih funkcija, kao i progresiju motornih deficita.
8. Jatrogene depresije. Jatrogene depresije često ostaju neprepoznate, a prouzrokovane su korištenjem brojnih medikamenata, kao što su: antihipertenzivi, srčani glikozidi, hormonska sredstva, antiepileptici, lijekovi za snižavanje kolesterola u krvi, antipsihotici.
9. Maligne bolesti. Depresija se često javlja u oboljelih od malignih bolesti, često koegzistira s anksioznošću i bolnim sindromom. Simptomi se javljaju u rasponu od tuge do simptoma **velikog depresivnog poremećaja**. Te promjene raspoloženja je teško evaluirati i pratiti jer su bolesnici u konstantnom strahu za život. Depresivne smetnje, a posebno **veliki depresivni poremećaj**, su izražene kod bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti, često se previde i ne liječe.

## 2. 5. Klinička slika depresije i dijagnoza

Za depresiju se kaže da je "bolest s tisuću lica" zbog toga što se poremećaj javlja u različitim oblicima. Bolesnici fizički izgledaju zapušteno, pognuta držanja, imaju prazan pogled, tužan izraz lica, a raspoloženje je depresivno s izraženom bezrazložnom tugom i žalosti te osjećajem manje vrijednosti. Pri dijagnosticiranju depresije bitno je razlikovati klinički jasno depresivno stanje od normalne tuge. Kriteriji za depresivnu epizodu zahtijevaju pet od devet simptoma, koji uključuju depresivno raspoloženje, gubitak interesa i zadovoljstva tijekom najmanje 2 tjedna i promjene u odnosu na prethodno funkcioniranje (15). Depresivno stanje podrazumijeva jasan intenzitet i trajanje simptoma. Depresija se može manifestirati emocionalnim simptomima (sniženo raspoloženje, anksioznost), kognitivnim simptomima, posebno je izražena tzv. **negativna kognitivna trijada** (osjećaj krivnje, pesimistička razmišljanja, suicidalne misli) i tjelesnim simptomima kao što su poremećaj spavanja, gubitak energije, apetita i libida (15). Dijagnosticiranje depresije može biti otežano zbog učestalih komorbiditeta, najčešće u prisutnosti anksioznog poremećaja i sindroma ovisnosti koji je u vrlo uskoj povezanosti, ali i nerazjašnjenjivoj vezi s depresijom. Sukladno suvremenoj psihijatrijskoj dijagnostici, dijagnoza depresije postavlja se temeljem dogovorenih dijagnostičkih kriterija. U psihijatrijskoj praksi koriste se dvije klasifikacije bolesti: **Međunarodna klasifikacija bolesti-MKB10 i Klasifikacija američkog udruženja psihijatara DSM 5** (engl. *Diagnostic and statistical manual of mental disorder*). U hrvatskom sustavu zdravstva prihvaćena je MKB-10 klasifikacija (Tablica 1). Osim klasifikacija razvijene su i razne ljestvice namijenjene kliničarima za procjenjivanje prisutnosti depresivnih simptoma i njihove izraženosti. Danas se najčešće rabe: Hamiltonova (HAM-D), Montgomery-Asbergova (MADRS), Beckova (BDI) i Zungova (ZDSI) ocjenska ljestvica. Njima se može odrediti razina simptomatologije u različitim fazama liječenja i na taj način pratiti odgovor na terapiju (16).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za depresivnu epizodu prema MKB-10 (16)

<b>Kriteriji za depresiju prema MKB-10</b>
<p><b>Tipični simptomi (A-simptomi):</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. depresivno raspoloženje</li><li>2. gubitak interesa i zadovoljstva u svakodnevnim aktivnostima</li><li>3. smanjena životna energija</li></ol>
<p><b>Drugi česti simptomi (B-simptomi):</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. poremećaj sna</li><li>2. poremećaj apetita</li><li>3. poremećaj koncentracije i pažnje</li><li>4. smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje</li><li>5. ideje krivnje i bezvrijednosti</li><li>6. pesimističan pogled na budućnost</li><li>7. ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu</li></ol>
<p><b>Tjelesni simptomi koji čine tjelesni sindrom:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. anhedonija-gubitak interesa za aktivnosti koje su se prije doživljavale ugodnima</li><li>2. nedostatak reaktivnosti na uobičajno ugodnu okolinu i događaje</li><li>3. rano buđenje-dva ili više sati od uobičajenoga</li><li>4. jutarnje pogoršanje depresije</li><li>5. psihomotorna usporenost ili nemir</li><li>6. gubitak apetita</li><li>7. gubitak na tjelesnoj masi-5% i više u zadnjih mjesec dana</li><li>8. smanjenje libida</li></ol>
<p><b>Depresivne epizode:</b></p>



- **Blaga depresivna epizoda:** ima najmanje 4 simptoma: 2 tipična + 2 druga + blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja
- **Umjerena depresivna epizoda:** ima najmanje 5 simptoma: 2 tipična + 3 druga simptoma + umjereni poremećaj socijalnog funkcioniranja
- **Teška depresivna epizoda bez psihotičnih obilježja:** ima najmanje 7 simptoma: 3 tipična simptoma + najmanje 4 druga simptoma. Često je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, a somatski sindrom je učestalo prisutan. Socijalne i radne aktivnosti su znatno otežane.
- **Teška depresivna epizoda sa psihotičnim obilježjima:** Kriteriji za tešku depresivnu epizodu bez psihotičnih obilježja praćeni psihotičnim simptomima (sumanutost, halucincija ili depresivni stupor)

Depresija je bolest koja se javlja u epizodama. Kada se depresija javi prvi put, govorimo o depresivnoj epizodi, a simptomi potrebni za postavljanje dijagnoze trebaju potrajati barem 2 tjedna. Za dijagnosticiranje nove depresivne epizode moraju proći 2 mjeseca bez depresivnih simptoma i onda govorimo o ponavljajućem depresivnom poremećaju (Tablica 2).

Tablica 2. Dijagnostičke kategorije koje podrazumijevaju depresivnu kliničku sliku prema DSM-5 (16)

F 06.3 Organski poremećaj raspoloženja

F 20.4 Postshizofrena depresija

F 25.1 Shizoafektivni poremećaj-depresivni tip

F 31.1 Bipolarni afektivni poremećaj-bлага ili umjerena depresivna epizoda

F 31.4 Bipolarni afektivni poremećaj-teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma

F 31.5 Bipolarni afektivni poremećaj-teška depresivna epizoda s psihotičnim simptomima

## **F 32 Depresivna epizoda**

F 32.0 Blaga depresivna epizoda

F 32.1 Umjerena depresivna epizoda

F 32.2 Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma

F 32.3 Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima

F 32.8 Druge depresivne epizode

F 32.9 Depresivna epizoda neoznačena

## **F 33 Povratni depresivni poremećaj**

F 33.0 Blagi povratni depresivni poremećaj

F 33.1 Umjereni povratni depresivni poremećaj

F 33.2 Teški povratni depresivni poremećaj bez psihotičnih simptoma

F 33.3 Teški povratni depresivni poremećaj sa psihotičnim simptomima

F 33.8 Drugi povratni depresivni poremećaji

F 33.9 Povratni depresivni poremećaj-neoznačen

## **F 34.0 Ciklotimija-naizmjenična promjena raspoloženja**

F 34.1 Distimija-kronično depresivno raspoloženje

F 34.8 Drugi stalni poremećaj raspoloženja

F 34.9 Stalni poremećaj raspoloženja-neoznačen

## **F 38.0 Drugi pojedinačni poremećaji raspoloženja**

F 38.1 Drugi povratni poremećaji raspoloženja

F 38.8 Drugi označeni poremećaji raspoloženja

F 39 Neoznačeni poremećaji raspoloženja

F 41.2 Mješoviti anksiozni i depresivni poremećaj

F 48.0 Neurastenija

F 53.0 Blagi duševni poremećaj i poremećaj ponašanja u vezi s babinjama koji nisu

drugdjesvrstani-depresija

F 92.0 Poremećaji ponašanja u vidu depresije

## 2. 6. Vrste depresivnog poremećaja

Osim službene klasifikacije, u kliničkoj praksi postoje različite klasifikacije depresije koje su se spominjale tijekom psihijatrijske povijesti (16):

**Unipolarna depresija.** Depresija kod koje bolesnici nisu nikad pokazali simptome manije ili hipomanije.

**Bipolarna depresija.** Depresivna faza bipolarnog afektivnog poremećaja. Bipolarni poremećaj uglavnom počinje s depresivnom fazom koju je teško razlikovati od unipolarne depresije.

**Psihotična depresija.** Depresija kod koje su prisutne sumanute ideje i halucinacije. Zbog sumanutog osjećaja krivnje, česta je suicidalnost kod ovih bolesnika.

**Reaktivna depresija.** Depresija koja predstavlja reakcije na životne situacije i probleme, kao npr. problemi na poslu, školi, smrt bližnjega, razvod. Depresivna faza traje duže i izraženija je od "obične" tuge.

**Sekundarna depresija.** Depresija nastala zbog drugih medicinskih stanja, tj. bolesti.

**Atipična depresija.** Depresija praćena povećanim apetitom, povećanom tjelesnom masom i pojačanom potrebom za snom.

**Distimija.** Kronični depresivni poremećaj koji ima blaže simptome nego velika depresija, nema epizodičan tijek, već traje 2 godine i više.

**Cikotimija.** Perzistirajući nestabilni poremećaj koji uključuje veći broj izmjena blažeg depresivnog raspoloženja i blaže povišenog raspoloženja.

**Maskirana depresija.** Nema depresivnog raspoloženja jer je prekriveno tjelesnim i vegetativnim simptomima.

**Disruptivni poremećaj disregulacije raspoloženja.** Kronična, teška i perzistentna razdražljivost koja ima dvije istaknute kliničke manifestacije, od kojih je prva učestali izljevi bijesa.

**Postpartalna depresija.** Postpartalna ili poslijeporođajna depresija je niz emocionalnih promjena i promjena u ponašanju majke koje se mogu javiti nakon poroda, a pripisuju se mnogim biokemijskim i psihološkim promjenama povezanim s rođenjem djeteta.

**Premenstrualni disforični poremećaj.** Osjećaj iznenadne tuge, plačljivosti, povećana osjetljivost na odbacivanje.

**Veliki depresivni poremećaj.** Kronična relapsirajuća bolest i klasičan primjer iz ove skupine poremećaja. Karakteriziran je zasebnim epizodama koje traju najmanje dva tjedna, uključujući jasne promjene u afektivnom, kognitivnom i neurovegetativnom funkcioniranju i periodima remisija između epizoda. Dijagnozu je moguće postaviti i nakon jedne epizode, iako je poremećaj u većini slučajeva ponavljajući.

### **3. VELIKI DEPRESIVNI POREMEĆAJ**

Depresivni simptomi se u DSM-5 nešto drugačije klasificiraju u komparaciji s MKB-10 i upravo je pojam velikog depresivnog poremećaja preuzet iz te klasifikacije koja je recentnija te bolje prilagođena kliničkom radu, ali i znanstvenim istraživanjima. Veliki depresivni poremećaj je kronična relapsirajuća bolest. Kod 25% bolesnika dogodit će se relaps u prvih 6 mjeseci, 58% bolesnika relapsirat će u prvih 5 godina, a kod 85% bolesnika relaps će se dogoditi unutar 15 godina od prvog oporavka. Dvije trećine bolesnika oboljelih

od velikog depresivnog poremećaja će ozdraviti, dok će kod jedne trećine ostati rezidualni simptomi ili će se razviti kronična forma bolesti. Bolesnici s rezidualnim simptomima imaju veću šansu za relaps bolesti, razvoj suicidalnih misli, lošije psihosocijalno funkcioniranje i veći rizik za obolijevanje od drugih bolesti (17).

Dijagnoza velikog depresivnog poremećaja postavlja se na temelju kliničke slike, zastupljenosti, izraženosti i vremenskog trajanja simptoma i socijalnog funkcioniranja. Bitno je znati da stanje nije uzrokovano poremećenim radom štitnjače ili da je posljedica uzimanja nekih drugih lijekova.

### **3. 1. Razvoj i tijek**

Veliki depresivni poremećaj može započeti u bilo kojoj dobi, no vjerojatnost prve pojave značajno raste s pubertetom. U Sjedinjenim Američkim Državama incidencija ima vršnu vrijednost u 20-im godinama. Sam tijek velikog depresivnog poremećaja je raznolik. Neke osobe vrlo rijetko, ako i uopće dožive remisiju (razdoblje od dva ili više mjeseci bez simptoma ili uz prisutnost jednog ili dva simptoma umjerenog inteziteta), dok drugi imaju iskustvo od mnogo godina s nekoliko simptoma ili su asimptomatični između epizoda (18). Važno je razlikovati osobe koje dolaze na liječenje zbog pogoršanja kronične depresivne bolesti od onih kojima su se simptomi tek nedavno razvili. Vjerojatnost kroniciteta depresivnih simptoma znatno je povećana ako su u podlozi poremećaji ličnosti, anksiozni poremećaji ili poremećaji uzimanja psihoaktivnih tvari, pri čemu se smanjuje mogućnost da će liječenje rezultirati potpunom regresijom simptoma. Zbog toga je iznimno važno pitati oboljele osobe kada su zadnji put imali period od dva mjeseca bez simptoma. Za dvije do pet osoba s velikim depresivnim poremećajem oporavak krene unutar tri mjeseca od početka velikog depresivnog poremećaja i unutar jedne godine za četiri do pet osoba (19). Osobe koje su bile depresivne samo nekoliko mjeseci mogu očekivati brzu i spontanu remisiju. Osim

trajanja sadašnje epizode, s nižom stopom oporavka povezana su psihotična obilježja, značajna anksioznost, poremećaji ličnosti i težina simptoma. Rizik od ponavljanja epizoda progresivno se smanjuje tijekom vremena, sukladno povećanju trajanja remisije. Rizik je veći kod osoba čija je prethodna epizoda bila teška, mlađih osoba te u onih koji su već imali višestruke epizode. Perzistencija depresivnih simptoma, pa i onih blagih za vrijeme remisije, snažan je prediktor ponavljanja epizode. Veliki depresivni poremećaj, posebice s psihotičnim obilježjima može prijeći u shizofreniju, češće nego promjena u obrnutom smjeru. Nema jasnih učinaka aktualne dobi osobe na tijek ili odgovor na liječenje u velikom depresivnom poremećaju, no neke razlike u simptomima ipak postoje. Tako su npr. pretjerano spavanje i povećan apetit znatno veći kod mlađih osoba, a melankolični simptomi, posebno psihomotorne smetnje, izraženiji su kod starijih osoba. Vjerojatnost suicidalnih pokušaja smanjuje se u srednjim i poznijim godinama, no ne i rizik od suicida. Depresija koja počinje u ranijim godinama, češće ima obiteljsku anamnezu i češće uključuje poremećaje ličnosti (20). Tijek velikog depresivnog poremećaja se ne mijenja kako teče proces starenja. Izgleda da prosječno vrijeme oporavka ostaje stabilnim tijekom dužeg vremenskog razdoblja, a vjerojatnost pojave epizode ne raste niti pada tijekom vremena (20).

Brojne funkcionalne posljedice u velikom depresivnom poremećaju rezultat su pojedinih simptoma. Oštećenje može biti vrlo blago, toliko da osobe koje su u kontaktu s oboljelima nisu ni svjesne prisutnosti depresivnih simptoma. Oštećenja mogu dosezati do stupnja potpune nesposobnosti depresivne osobe za osnovnu brigu o sebi.

Drugi poremećaji uz koje se često javlja depresivni poremećaj su poremećaji vezani uz psihoaktivne tvari, panični poremećaj, opsesivno-kompluzivni poremećaj, anoreksiju nervozu, bulimiju nervozu i granični poremećaj ličnosti (21).

### **3. 2. Šifriranje i bilježenje velikog depresivnog poremećaja**

Šifra dijagnoze velikog depresivnog poremećaja temelji se na tome da li je riječ o jednoj ili ponavljajućoj epizodi, sadašnjoj težini kliničke slike, prisutnosti psihotičnih obilježja i stanju remisije (Tablica 3) (22). Sadašnja težina kliničke slike i psihotična obilježja naznačuju se jedino u slučaju kada su zadovoljeni svi kriteriji za veliku depresivnu epizodu. Odrednice za remisiju određuju se samo ako trenutno nisu zadovoljeni svi kriteriji za veliku depresivnu epizodu.

Tablica 3. Šifre dijagnoza velikog depresivnog poremećaja prema DSM-5 (22)

Odrednica težine/tijeka	jedna epizoda	ponavljajuća epizoda
Blaga	F32.0	F33.0
Umjerena	F32.1	F33.1
Teška	F32.2	F33.2
Sa psihotičnim bilježjima	F32.3	F33.3
U djelomičnoj remisiji	F32.4	F33.41
U potpunoj remisiji	F32.5	F33.42
Nespecificirana	F32.9	F33.9

Dodatne odrednice koje se mogu pridodati sadašnjoj epizodi:

- S anksioznim smetnjama
- S miješanim obilježjima
- S melankoličnim obilježjima
- S atipičnim obilježjima
- S raspoloženju sukladnim psihotičnim obilježjima
- S raspoloženju nesukladnim psihotičnim obilježjima
- S katatonijom
- S peripartalnim učinkom

- Sa sezonskim obrascem

### 3. 3. Rizični i prognostički čimbenici

- Čimbenici koji se odnose na temperament. Neuroticizam (negativni afektivitet) je potvrđeni čimbenik rizika za razvoj velikog depresivnog poremećaja i njegov visoki stupanj čini osobe sklonije razvoju depresivne epizode kao reakcije na stresne životne situacije.
- Okolišni čimbenici. Nepovoljna iskustva u ranom djetinjstvu, posebno ako je riječ o različitim višestrukim iskustvima koji čine zbir potentnih rizičnih čimbenika za razvoj velikog depresivnog poremećaja. Stresni životni događaji su precipitatori velike depresivne epizode.
- Genetski i fiziološki čimbenici. Rođaci u prvom koljenu osoba s velikim depresivnim poremećajem imaju rizik dva do tri puta veći nego u općoj populaciji. Nasljednost je oko 40%, a neuroticizam je, kao crta ličnosti, odgovoran za značajan dio te genetske sklonosti.
- Čimbenici koji mijenjaju tijek. Velike depresivne epizode koje se razvijaju uz neki drugi poremećaj ličnosti često imaju refraktorni tijek. Uzimanje psihoaktivnih tvari, anksioznost i granični poremećaj ličnosti su najučestaliji među njima, a prisutni depresivni simptomi mogu prikriti i odgoditi njihovo prepoznavanje. Kliničko poboljšanje depresivnih simptoma ovisi o adekvatnom liječenju osnovne bolesti. Kronična ili onesposobljujuća zdravstvena stanja također povećavaju rizik za razvoj velikih depresivnih epizoda.



### 3. 4. Dijagnostički kriteriji

Veliki depresivni poremećaj karakteriziran je zasebnim epizodama koje traju najmanje dva tjedna (većina epizoda traje znatno duže) s jasnim promjenama u kognitivnom, afektivnom i neurovegetativnom funkcioniranju s periodima remisije među epizodama. Dijagnozu je moguće postaviti nakon jedne epizode, mada je poremećaj uglavnom ponavljajući. Velika pozornost je usmjerena na razlikovanje normalne tuge i duboke žalosti od velike depresivne epizode (23). Iako žalovanje može uzrokovati veliku patnju, obično ne dovodi do razvoja velikog depresivnog poremećaja. Za dijagnozu velikog depresivnog poremećaja potrebna je prisutnost pet (ili više) sljedećih simptoma tijekom dvotjednog razdoblja; barem jedan od simptoma je ili depresivno raspoloženje ili gubitak interesa ili zadovoljstva (23):

1. Depresivno raspoloženje veći dio dana, gotovo svaki dan, što se navodi kao osobno mišljenje (npr. osjećaj tuge, ispraznosti, beznadnosti) ili kako drugi vide (osoba izgleda uplakano).
2. Značajno smanjeno zanimanje za gotovo svim aktivnostima veći dio dana, odnosno svaki dan.
3. Značajan gubitak tjelesne mase, bez dijete ili dobivanje na masi (promjene veće od 5% u mjesec dana) ili smanjenje ili povećanje apetita, gotovo svakodnevno.
4. Nesanica ili pretjerano spavanje, svakodnevno.
5. Psihomotorni nemir ili usporenost svaki dan.
6. Umor ili gubitak energije svaki dan.
7. Osjećaj bezvrijednosti ili pretjerane neodgovarajuće krivnje-predbacivanje samom sebi, svakodnevno.
8. Smanjena sposobnost mišljenja ili koncentriranja, svakodnevno.
9. Suicidalne misli ili pokušaj suicida.

Ovi navedeni simptomi uzrokuju klinički značajnu patnju ili socijalno, radno i drugo disfunkcioniranje.

Velika depresivna epizoda se ne može pripisati fiziološkim učincima neke psihoaktivne tvari ili drugog zdravstvenog stanja.

Pojava velike depresivne epizode ne može se bolje objasniti shizoafektivnim poremećajem, shizofrenijom, sumanutim poremećajem ili drugim specifičnim i nespecifičnim poremećajima iz spektra shizofrenije.

Nikada nije zabilježena manična ili hipomanična epizoda.

Veliki depresivni poremećaj povezan je s visokom stopom smrtnosti, velikim dijelom zbog počinjenog suicida. Unatoč brojnoj literaturi u kojoj se opisuju neuroanatomski, neuroendokrini i neurofiziološki korelati velikog depresivnog poremećaja, nijedan laboratorijski test nije postigao rezultat glede dostatne specifičnosti i osjetljivosti da bi se koristio kao dijagnostička metoda za taj poremećaj (24). Pojačana aktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine bila je najopsežnije istraživana abnormalnost povezana s velikom depresivnom epizodom, a čini se da je povezana s melankolijom, psihotičnim obilježjima i suicidalnim rizikom. Molekularne studije također uključuju periferne čimbenike, kao što su genetske varijante neurotrofičnih faktora i proinflammatoryh citokina.

### **3. 5. Dijagnostička obilježja**

Da bi se zadovoljili kriteriji za veliki depresivni poremećaj simptomi moraju biti prisutni svakodnevno, s izuzetkom simptoma promjene tjelesne mase i suicidalnih misli. Depresivno raspoloženje mora biti prisutno svakodnevno, većinu dana. Nesanica i osjećaj umora najčešće predstavljaju glavne tegobe. Ako se ne pita za popratne depresivne simptome, to će rezultirati subdijagnosticiranjem ovog poremećaja (25). Osjećaj tuge u početku može biti negiran, ali se kroz dijagnostički razgovor može prepoznati ili se može zaključiti iz izraza lica

i ponašanja. Umor i poremećaj spavanja prisutni su u velikom broju slučajeva, poremećaji psihomotorike znatno su manje uobičajeni, ali su indikativni za veću ukupnu težinu poremećaja, kao i prisutnost sumanutih ideja i sumanutog osjećaja krivnje. Osnovno obilježje velik depresivne epizode je **razdoblje od najmanje dva tjedna trajanja, tijekom kojeg su prisutni ili depresivno raspoloženje ili gubitak zanimanja ili uživanja u gotovo svim aktivnostima** (24, 25). Kod djece i adolescenata raspoloženje može biti razdražljivo, a ne tužno. Moraju biti prisutna barem četiri prethodno navedena simptoma koji uključuju promjene apetita i tjelesne mase, spavanja i psihomotorne aktivnosti, smanjenje životne energije, osjećaj bezvrijednosti ili krivnje, poteškoće u mišljenju, koncentriranju ili donošenju odluka ili suicidalne misli (25). Kako bi se reklo da je riječ o velikoj depresivnoj epizodi, simptomi moraju biti novoprisutni ili moraju biti znatno pogoršani u odnosu na stanje osobe prije epizode. Simptomi moraju trajati svakodnevno, gotovo cijeli dan, najmanje dva uzastopna tjedna. Velika depresivna epizoda mora biti popraćena klinički značajnom patnjom ili oštećenjem socijalnog, radnog ili drugih važnih područja funkcioniranja.

Raspoloženje u velikoj depresivnoj epizodi osobe najčešće se opisuje kao depresivno, tužno, beznado, obeshrabreno ili utučeno. Kod nekih bolesnika tuga ispočetka može biti negirana, ali se kasnije prepoznaje tijekom dijagnostičkog razgovora. U nekih osoba koje se tuže na osjećaj "ispraznosti"-kao da nemaju osjećaja ili se osjećaju tjeskobno, o prisutnosti depresivnog raspoloženja može se zaključiti po izrazu lica i ponašanju te osobe. Neke osobe naglašavaju tjelesne tegobe (npr. bolovi), prije nego li osjećaj tuge. Mnoge osobe pokazuju pojačanu razdražljivost (npr. trajna srdžba, sklonost da se na događaje reagira izljevima bijesa, kriveći druge, pretjerani osjećaj frustriranosti zbog sitnica). U djece i adolescenata se depresivno raspoloženje javlja tek nakon razdražljivog i hirovitog raspoloženja.

Gubitak interesa ili uživanja je gotovo uvijek prisutan. Osobe najčešće govore da gube interes za hobije ili za aktivnosti koje su ih prije činile sretnima. Članovi obitelji uglavnom

primjećuju socijalno povlačenje i zanemarivanje ugodnih aktivnosti. Kod nekih osoba je primjetno smanjenje seksualnog interesa (26).

Promjene apetita uključuju njegovo smanjenje ili povećanje. Neke depresivne osobe navode kako se moraju prisiliti jesti, dok drugi navode da ne mogu prestati jesti i žude za određenom vrstom hrane (najčešće slatkiši).

Smetnje spavanja pojavljuju se u formama nesanice ili pretjeranog spavanja. Kada je prisutna nesanica, najčešći je oblik središnje nesanice (tj. buđenje tijekom noći, nakon čega slijede poteškoće s ponovnim usnivanjem) ili terminalne nesanice (tj. prerano buđenje), ali može se javiti i inicijalna nesanica, tj. smetnje usnivanja. Osobe koje pokazuju pretjerano spavanje imaju iskustvo prolongiranih epizoda noćnog spavanja ili porast dnevnog spavanja.

Psihomotorne promjene uključuju nemir (npr. nemogućnost mirnog sjedenja, koračanje, lomljenje prstiju, trljanje odjeće i kože) ili usporenost (npr. usporeni govor, razmišljanje i pokreti tijela, preduge stanke prije odgovora). Psihomotorni nemir ili usporenost moraju biti dovoljno teški kako bi bili zamijećeni od drugih, a ne tek izraz subjektivnog osjećaja (26).

Smanjenje životne energije, umor i iscrpljenost su također česti. Osoba navodi osjećaj stalnog umora i bez tjelesnog napora. Učinkovitost kojom se zadatci izvršavaju može biti smanjena.

Osjećaj bezvrijednosti ili krivnje u velikoj depresivnoj epizodi može uključivati nerealne negativne prosudbe osobne vrijednosti ili zaokupljenost krivnjom ili ruminacije o manjim neuspjesima iz prošlosti. Osobe s tim simptomima obično pogrešno shvaćaju neutralne svakodnevne događaje kao dokaz osobnih nedostataka te imaju pretjeran osjećaj odgovornosti za nepovoljne događaje. Osjećaj bezvrijednosti može poprimiti sumanutu razmjernost. Samookrivljavanje zbog bolesti i neispunjenih radnih i međuljudskih obveza, kao posljedice depresije, vrlo često je sumanutog nivoa.

Mnoge osobe navode oštećenu sposobnost razmišljanja, koncentriranja ili donošenja odluka. Lako ih se može omesti i žale se na probleme s pamćenjem. Oni koji se bave intelektualno

zahtjevnijim poslovima, najčešće nisu sposobni funkcionirati. Ako se velika depresivna epizoda uspješno liječi, problemi s pamćenjem se najčešće u cijelosti povuku.

Razmišljanja o smrti, suicidalne misli ili pokušaji su česti. Mogu varirati od pasivnih želja da se ujutro ne probude ili uvjerenja kako bi drugima bilo lakše da njih nema do suicidalnog plana. Motivacija za suicid može uključivati želju za odustajanjem pred preprekama i želju za prekidanjem percipiranog mučnog i bolnog emocionalnog stanja (27).

Prosudba simptoma velike depresivne epizode osobito je složena kada se oni pojavljuju u osobe koja ima i neko opće zdravstveno stanje (npr. karcinom, moždani udar itd.). Neki od znakova i simptoma potrebnih za postizanje kriterija velike depresivne epizode, istovjetni su s karakterističnim znacima i simptomima općeg zdravstvenog stanja. Nevegetativni simptomi, poput disforije, anhedonije, osjećaja krivnje ili bezvrijednosti, slabije koncentracije i suicidalnih razmišljanja, trebaju biti u svakom slučaju procijenjeni s posebnom pozornošću (28).

### **3. 6. Dijagnostička pitanja**

#### Kulturološki vezana dijagnostička pitanja

Istraživanja velikog depresivnog poremećaja u raznim kulturama pokazala su znatno više konzistentnosti u ženskom-muškom omjeru, prosječnoj dobi početka i stupnju u kojem prisutnost ovog poremećaja povećava vjerojatnost komorbidnog poremećaja uzimanja psihoaktivnih tvari.

#### Sucidalni rizik

Vjerojatnost suicidalnog ponašanja postoji tijekom čitavog trajanja velike depresivne epizode. Prvi čimbenik rizika je anamneza prijašnjeg pokušaja suicida ili prijetnje suicidom. Drugi čimbenici povezani s povećanim rizikom za suicid uključuju muški spol, status samca ili samački život.

### 3. 7. Diferencijalna dijagnoza

Manične epizode s razdražljivim raspoloženjem ili miješane epizode. Velike depresivne epizode s razdražljivim raspoloženjem često se miješaju i teško su razlučive od maničnih epizoda s razdražljivim raspoloženjem. Razlikovanje zahtjeva dobru kliničku prosudbu maničnih simptoma (29).

Poremećaj raspoloženja zbog drugog zdravstvenog stanja. Velika depresivna epizoda ispravno je dijagnosticirana ukoliko smetnje nisu vezane uz raspoloženje uvidom u druge bolesti (29).

Depresivni ili bipolarni poremećaj prouzročen psihoaktivnom tvari. Ovaj poremećaj se razlikuje od velikog depresivnog poremećaja po tome što je neka psihoaktivna tvar odgovorna za promjenu raspoloženja (29).

Deficit pažnje/hiperaktivni poremećaj. Rastresenost te nizak prag tolerancije i frustracije mogu se javiti u oba poremećaja – deficitu pažnje i velikoj depresivnoj epizodi. Pri dijagnosticiranju treba biti osobito pažljiv kod djece koja češće imaju poremećaj pažnje (29).

Poremećaj prilagodbe s depresivnim raspoloženjem. Velika depresivna epizoda koja se pojavljuje kao odgovor na psihosocijalni stres razlikuje se od poremećaja prilagodbe s depresivnim raspoloženjem po tome što kod poremećaja prilagodbe nisu zadovoljeni svi kriteriji za veliku depresivnu epizodu (29).

Tuga. Ne dijagnosticira se kao velika depresivna epizoda, osim ako nisu za to zadovoljeni svi kriteriji težine simptoma i klinički značajne patnje (29).

## 4. LIJEČENJE DEPRESIJE I VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Tablica 4. Antidepresivi i drugi lijekovi prisutni na hrvatskom tržištu za liječenje depresije i velikog depresivnog poremećaja.



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidepresivi novije generacije; selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SSRI/SIPPS, SNRI): citalopram, escitalopram, fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, venlafaksin, duloksetin</li> <li>• Blokatori serotoninских i noradrenergičkih receptora: mirtazapin</li> <li>• Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina: bupropion</li> <li>• Psihoanaleptici, ostali antidepresivi (isključivo povezani s izravnom modulacijom aktivnost serotoninergičkih receptora): vortiooksetin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI): reboksetin</li> <li>• Modulatori unosa serotonina: tianpetin</li> <li>• Anksiolitici: benzodiazepini</li> <li>• <b>Atipični antipsihotici: kvetiapin, aripiprazol, olanzapin.</b></li> <li>• Modulatori raspoloženja: litij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triciklički antidepresivi (TCA): klomipiramin, amitriptilin</li> <li>• Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI): moklobemid</li> <li>• Atipični antipsihotici: risperidon, klozapin, ziprasidon</li> </ul>
--	---	--

Liječenje depresije ovisi o njezinom intenzitetu (blaga, srednja, teška), kliničkoj slici (psihotična i nepsihotična) i specifičnosti simptoma (Tablica 4). Cilj liječenja depresije nije samo otklanjanje simptoma nego i uspostavljanje remisije i prevencija novih depresivnih

epizoda. Zapravo je jako teško naći i odrediti terapiju za liječenje depresije, a posebno za liječenje velikog depresivnog poremećaja (14).

Liječenje depresije ima tri faze:

1. akutna faza liječenja: traje 6-8 tjedana, a prema hrvatskim smjernicama 4-8 tjedana. Ako ne dođe do terapijskog odgovora nakon 6 tjedana, treba razmišljati o povećanju doze antidepresiva, promjeni antidepresiva ili kombinaciji s drugim lijekom sinergističkog učinka. Većina kliničara danas se slaže da je najučinkovitija kombinirana terapija antidepresiva s nekim drugim psihofarmakom. Nakon postizanja remisije, glavni cilj je spriječiti pojavu relapsa.

2. faza održavanja: traje oko 6 mjeseci nakon postizanja remisije. Nastavlja se liječenje s istim antidepresivom s kojim je postignuta remisija. Naglasak u fazi održavanja je na rezidualnim simptomima, komorbidnim stanjima i razini funkcioniranja te sveukupnoj kvaliteti života oboljele osobe.

3. prevencija relapsa bolesti: nastavlja se na fazu održavanja. U slučaju da je bilo rezidualnih simptoma u fazi održavanja, prevencija relapsa bolesti traje godinu dana i više.

Klinički postupak uključuje:

- a) pažljiva dijagnostika i ocjena težine simptoma
- b) stvaranje terapije i njeno prihvaćanje i liječenje
- c) odabir najučinkovitije terapije
- d) praćenje bolesnika i učinkovitosti liječenja

Veliki depresivni poremećaj je kompleksna i teška bolest, temelj uspješne borbe protiv nje prema smjernicama American Psychiatric Association (Američka Psihijatrijska Udruga) je kombinacija lijekova i psihoterapije. Smatra se da čak 50-70% oboljelih od velikog depresivnog poremećaja ne postigne remisiju ako uzima samo antidepresive za liječenje istoga. Problem je što većina bolesnika koja boluje od velikog depresivnog poremećaja ima



visoki stupanj anksioznih simptoma (često zbog toga antidepresivi dolaze u kombinaciji s benzodiazepinima). Kod teže oboljelih i farmakoterapijski rezistentnih bolesnika s izraženim suicidalnim idejama, provodi se i elektrokonvulzivna terapija kao prva linija tretmana. Bitno je što prije započeti liječenje jer depresivne epizode prati visoki rizik od relapsa. Koji lijek će biti lijek izbora u liječenju depresije kod pojedinog bolesnika ovisi o podacima o liječenju bolesti, kliničkoj slici, komorbiditetu s drugim bolestima i samom iskustvu liječnika (30).

Za liječenje blagih depresivnih epizoda u obzir dolaze različite nefarmakološke metode, dok za liječenje umjerenih i jakih epizoda, uz nefarmakološke metode je nužno potrebna i psihofarmakoterapija. S terapijom treba početi što prije i započinje se **antidepresivom**. Potrebno je određeni antidepresiv dati u dovoljnoj dozi, dovoljno dugo (minimalno 2-3 tjedna) da bi se procijenio terapijski odgovor i pomak. Ako je na primijenjenu terapiju uslijedio dobar terapijski odgovor, preporuka je da se liječenje nastavi istim lijekom. Često se u kliničkoj praksi dogodi da se lijek primijeni u nedovoljno visokoj dozi ili se nedovoljno dugo primjenjuje zbog nestrpljivosti bolesnika i nedostatka/ograničenja vremena liječenja, posebno za vrijeme hospitalizacije. Upravo zbog toga lijek ne dobije "pravu priliku", a bolesnik ne dobije mogućnost pravog izbora terapije. Terapijski odgovor se znatno teže postiže kod bolesnika s kroničnim depresivnim simptomima (30).

Kod liječenja depresije i velikog depresivnog poremećaja postavlja se pitanje kako odabrati najprikladniji antidepresiv za određenog bolesnika. Smatra se da bi za tu odluku najbolje bile kliničke studije, međutim, vrlo je malo dokaza koji daju prednost jednom lijeku nad drugim. Kliničari smatraju da izabrani antidepresiv (s tim da se prethodno izabrani antidepresiv treba uzimati u maksimalnoj terapijskoj dozi 4-8 tjedana) treba promijeniti u drugi ukoliko se ne dobije adekvatan odgovor ili se pojave neprihvatljive nuspojave na primijenjeni lijek. Za augmentacijsku strategiju, tj. dodavanje drugog lijeka u terapiju se odlučuju u slučaju da je primarnim lijekom postignut djelomičan terapijski odgovor. U tim situacijama potrebno je

kombinirati lijekove koji se međusobno nadopunjuju svojim mehanizmima djelovanja s ciljem pojačanog terapijskog odgovora i sa što manje nuspojava. Među lijekovima koji se koriste kao dodatna terapija najčešće se propisuju anksiolitici, stabilizatori raspoloženja i atipični antipsihotici (30).

Danas su na raspolaganju brojni antidepresivi različitih mehanizama djelovanja. Najčešći uzrok neuspješne terapije je ranije prekidanje terapije ili nedovoljna doza lijeka, a razlog tomu su nuspojave lijekova i neinformiranost bolesnika. Bitno je da bolesnik uzima antidepresiv godinu dana ukoliko je riječ o prvoj depresivnoj epizodi, odnosno 3-5 godina ako je riječ o ponavljajućoj epizodi. Nakon postignute redukcije simptoma i remisije, potrebno je antidepresiv uzimati još nekoliko mjeseci da bi se spriječio relaps bolesti. Posebnu pozornost za vrijeme remisije treba usmjeriti prema rezidualnim simptomima i na funkcioniranje bolesnika, koliko se postigla njegova premorbidna razina funkcioniranja. Ukoliko se depresivne epizode pojavljuju učestalo, potrebno je terapiju održavanja produžiti na najmanje 5 godina.

Najpoznatiji instrumenti u kliničkoj praksi koji se koriste za dijagnosticiranje depresije, velikog depresivnog poremećaja i mjerenja učinkovitosti lijekova u liječenju istih su **Hamiltonova ljestvica za depresiju (HAM-D)** i **Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)** (31). To su ocjenske ljestvice koje označavaju/mjere stupnjeve depresivnih simptoma i procjenu simptomatske remisije. Nešto lakša za korištenje, posebno kod rutinskih procjena, je HAM-D. Osim instrumenata za dijagnosticiranje depresije, potrebno je procijeniti učinak liječenja u odnosu na funkcioniranje bolesnika, a to se radi sa **The Sheehan Disability Scale (SDS)** i **The Quality of Life Scale (QOLS)** (31).

#### **4. 1. Biologijske metode liječenja**

Elektrokonvulzivna terapija (EKT). Prva linija tretmana kod terapijski rezistentnih depresivnih bolesnika s izraženim suicidalnim idejama i psihotičnim obilježjima.

Terapija svjetlom. Bolesnik kroz određeno razdoblje bude izložen jakoj svjetlosti 30-40min, tijekom tjedna. Ovom metodom se liječe tzv. zimske depresije.

Transkranijalna magnetska stimulacija (TMS). To je ponavljana supkonvulzivna magnetska stimulacija mozga. Direktno stimulira određena kortikalna područja mozga. Sigurna je i dobro podnošljiva i može se kombinirati s antidepresivima.

#### **4. 2. Psihoterapijske metode liječenja**

Kognitivno-bihevioralna terapija (KBT) i interpersonalna terapija. Ovo su dvije psihoterapijske metode koje se najviše koriste u liječenju depresivnih poremećaja. KBT se može primjenjivati u akutnoj fazi i u fazi održavanja, sama ili u kombinaciji s psihofarmakoterapijom, posebno u liječenju kroničnih depresija. Interpersonalni odnosi mogu imati važnu ulogu u oblikovanju depresivnih poremećaja, stoga pozitivna socijalna iskustva i interpersonalni odnosi mogu imati bitnu ulogu pri terapijskom procesu.

### **5. ANTIDEPRESIVI**

Prema terapijskim smjernicama, antidepresivi su lijekovi prvog izbora u liječenju depresije i velikog depresivnog poremećaja. Ne postoji idealan antidepresiv, niti bolesnici reagiraju jednako na primijenjeni antidepresiv. Odabir antidepresiva je individualiziran, ovisi o raznim čimbenicima kao što su: simptomi bolesti, suradljivost bolesnika, komorbiditeti, drugi lijekovi koje bolesnik uzima te nuspojave (32). Prvi izbor lijeka je od iznimne važnosti i ukoliko je lijek adekvatan za bolesnika, rezultat liječenja će sigurno biti uspješan. **STAR\*D**(

**engl. *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression***) je veliko prospektivno kliničko ispitivanje liječenja velikog depresivnog poremećaja u stvarnim kliničkim uvjetima. Rezultati studije su pokazali da nije toliko bitan sam izbor antidepresiva, koliko njegova primjena u određenoj dozi, koja se određuje i prilagođava na temelju procjene bolesnikovih simptoma i nuspojava. U slučaju da ne dođe do poboljšanja/remisije, antidepresiv se zamjenjuje drugim ili se u terapiju uključuje novi lijek koji se nadopunjuje s prethodnim. Učinak antidepresiva je vidljiv od 4. do 6. tjedna od njegovog uzimanja. Nerijetko se antidepresivi zbog sve učestalijeg izostanka terapijskog odgovora koriste u kombinaciji s drugim lijekovima s čijim se mehanizmima djelovanja nadopunjuju i tako daju bolji terapijski odgovor (33). Dijelimo ih na:

- **Triciklički antidepresivi (TCA)**

Triciklički antidepresivi (TCA) su jedni od najstarijih antidepresiva. Mehanizam djelovanja tricikličkih antidepresiva temelji se na neselektivnoj inhibiciji ponovne pohrane monoamina (noradrenalina i serotonina) u presinaptičke završetke. Posjeduju i slabi do umjereni afinitet za središnje  $\alpha$ 1-adrenergičke receptore te naglašeni inhibični učinak na H1-receptore i umjereni antikolinergički učinak. Iako postižu dobar učinak i efikasnost u liječenju depresivnih poremećaja, zbog problema sigurnosti i podnošljivosti postali su lijekovi drugog ili trećeg izbora (34). Posebno treba biti oprezan kod bolesnika sa srčanim problemima. Neke od izraženijih nuspojava su: sedacija, srčani problemi (tahikardija, palpitacija, poremećaji provođenja), suha usta, zatvor, poremećaj osjeta okusa, poremećaj funkcije jetre, poremećaji libida, tremor. Propisuju se najčešće kod terapijski rezistentnih depresija. Poznati predstavnici ove skupine su amitriptilin i maprotilin koji je zapravo tetraciklički antidepresiv i prema mehanizmu djelovanja spada više u noradrenergičke anidepresive. Ovi lijekovi su dostupni na hrvatskom tržištu.

- **Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)**

Inhibitori monoaminooksidaze svojom reverzibilnom inhibicijom monoaminooksidaze utječu na monoaminergičke neuroprijenosnike. Zbog tog učinka smanjuje se metabolizam noradrenalina, dopamina i serotonina što rezultira povećanjem izvanstaničnih koncentracija tih neuroprijenosnika. Rijetko se propisuju, a kad se propisuju najčešće su lijekovi trećeg izbora za liječenje depresije i to kod relapsirajućih oblika bolesti (34). Izbjegavaju se zbog svojih nuspojava i samim time nesigurnosti primjene. Zbog neselektivne blokade MAOI te uz konzumaciju hrane bogate tiraminom mogu uzrokovati hipertenzivne krize. MAOI u kombinaciji sa serotoninergičkim antidepresivima mogu dovesti do serotoniniskog sindroma koji može imati i fatalan ishod. Predstavnik ove skupine lijekva dostupan i na našem tržištu je moklobemid.

- **Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI ili SIPPS)**

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina su antidepresivi prvog izbora za liječenje velikog depresivnog poremećaja. Prisutni su u liječenju depresivnih poremećaja duže od 30 godina. Prvi predstavnik ove skupine lijekova je fluoksetin. Djeluju na način da blokiraju serotoniniske transporter što za posljedicu dovodi do porasta koncentracije serotonina u sinapsi i aktivacije 5-HT<sub>1A</sub> i 5HT-7 receptora (35). Predstavnici ove skupine lijekova, ujedno i preporučeni od strane *US Expert Consensus Guidelines* i *Canadian Coalition for Senior's Mental Health* su: citalopram, sertralin i escitalopram. Uz njih se još propisuju paroksetin, fluvoksamin i fluoksetin. Radi se o antidepresivima visoke učinkovitosti i sigurnosti s blažim nuspojavama. FDA (engl. *Food and Drug Administration*) je izdala napomene da se citalopram i escitalopram ne smiju davati u dozi većoj od 20mg/dan jer uzrokuju povećanje QT-intervalu. Iako su prema osnovnom mehanizmu djelovanja dosta slični, među njima ipak

postoje razlike. Npr. sertralin, osim blokade ponovne pohrane serotonina, blokira i dopaminske presinaptičke receptore iz čega proizlaze dodatni pozitivni terapijski učinci, dok escitalopram specifično djeluje u smislu blokade primarnog i aldosteričnog vezanog mjesta 5-HT-transportera što ga čini posebnim i najpropisivanijim SIPP-om. Metaanaliza Cipriani i suradnika, uključila je 117 randomiziranih studija s oko 26 000 ispitanika i utvrđene su razlike u podnošljivosti i učinkovitosti SIPP-a, escitalopram i sertralin su pokazali prednost u odnosu na druge SIPP-e (36).

- **Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i serotonina (SNRI)**

Spadaju u najnovije antidepresive te su uz SIPP-e najpropisivaniji antidepresivi. Zbog svog mehanizma djelovanja, na način da selektivno inhibiraju ponovnu pohranu neurotransmitera, nazivaju se još i dualni antidepresivi. Imaju vrlo blage nuspojave. Posebno se ističu kod liječenja velikog depresivnog poremećaja s težim simptomima i relapsirajućih oblika bolesti. Predstavnici ove skupine lijekova su duloksetin i venlafaksin, također dostupni i na našem tržištu. Venlafaksin u dozama od 150mg blokira 5-HT-transporter, a u višim dozama blokira noradrenalinski transporter (36). U nekim studijama se pokazao učinkovitiji od SIPP-a, ali su se ti rezultati uglavnom odnosili na usporedbu s fluoksetinom koji, kako je navedeno prethodno, ne spada u najučinkovitije SIPP-e. Prema svom mehanizmu djelovanja duloksetin je jako sličan venlafaksinu. Osim liječenja depresivnih poremećaja, duloksetin se koristi i kod liječenja neuropatske boli te kod liječenja fibromijalgije.

- **Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)**

Ova skupina lijekova ima nešto slabiji učinak u odnosu na ostale antidepresive. Djeluju inhibitorno na ponovnu pohranu noradrenalina koja dovodi do povećanja koncentracije noradrenalina u sinaptičkim pukotinama (37). Predstavnik je reboksetin i indiciran je kod

akutnog liječenja depresivnih poremećaja i velikih depresivnih epizoda s posebnim učinkom na poboljšanje kognitivnih funkcija.

- **Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)**

Antidepresivni učinak ove skupine lijekova posredovan je inhibitornim učinkom na noradrenergičku i dopaminergičku neurotransmisiju. Predstavnik ove skupine lijekova je bupropion. Indiciran je za liječenje velikih depresivnih epizoda, a zbog antagonističkog djelovanja na nikotinske receptore snižava prag doživljaja ugone i ublažava anhedoniju (38).

- **Blokatori serotoninskih i noradrenergičkih receptora**

Predstavnik ove skupine lijekova je mirtazapin, a indiciran je u liječenju teških depresivnih epizoda. Mehanizam djelovanja je poseban u odnosu na druge antidepresive. U nižim dozama ima antagonističko djelovanje na H1-receptore i to je povezano s njegovim sedativnim djelovanjem. U višim dozama djeluje kao antagonist serotoninskih 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>3</sub> receptora, dok je u visokim dozama aktivni presinaptički  $\alpha$ <sub>2</sub>-antagonist koji povećava centralnu noradrenergičnu i serotonergičnu neurotransmisiju. Najčešće se koristi za liječenje depresivnih poremećaja kod starijih osoba, a njegova nuspojava sedacija se često iskorištava u terapijske svrhe (38).

- **Modulatori unosa serotonina**

Predstavnik ove skupine je tianeptin. Indiciran je kod liječenja umjerene i teške depresivne epizode. Smatra se da djeluje kao odgovor na stresne reakcije preko sustava hipotalamus-hipofiza i modulacije glutaminergičkog sustava. Osim toga, tianeptin povećava brzinu ponovne pohrane serotonina od strane neurona korteksa i hipokampusu.

## 6. LIJEČENJE ANTIPSIHOTICIMA

Iako bi bilo poželjno da se veliki depresivni poremećaj može liječiti primjenom samo jednog antidepresiva, ipak zbog sve većeg broja neadekvatnih odgovora i neželjenih učinaka antidepresiva, pri odabiru terapije sve su češće i neophodnije kombinacije antidepresiva s drugim lijekovima sličnog mehanizma djelovanja. Upravo se na taj način međusobnim nadopunjavanjem pojačavaju terapijski učinak i smanjuju nuspojave (39). Od drugih lijekova najčešće su korišteni anksiolitici, stabilizatori raspoloženja i antipsihotici. Do neadekvatnog odgovora na određeni antidepresiv može doći zbog neodgovarajuće doze antidepresiva, slabe adherencije od strane bolesnika, terapijske rezistencije ili nepotpunog odgovora na terapiju. Dodatni problem koji ujedno zahtjeva kombinaciju antidepresiva s drugim lijekovima je taj što su, osim depresivnih simptoma, sve više prisutni anksiozni i psihotični simptomi. Upravo zbog toga su uz antidepresive najčešće propisivani benzodiazepini i antipsihotici (39).

Istraživanja su potvrdila ulogu atipičnih antipsihotika u liječenju velikog depresivnog poremećaja upravo zbog dokazanih antidepresivnih svojstava. Danas na raspolaganju u kliničkoj praksi postoji više od 60 antipsihotika i ne postoje dva antipsihotika sa jednakim osobinama. Također, ni antipsihotici nove generacije nisu homogena skupina. Kliničke studije i višegodišnja klinička iskustva su potvrdila razliku među njima (39). Poznavajući razlike i sličnosti među njima, kao i osobine bolesnika, može se odabrati antipsihotik s najpovoljnijim učinkom i s najmanje izraženim nuspojavama i to ujedno predstavlja veliki izazov kliničarima.

Koji će antipsihotik biti odabran za liječenje velikog depresivnog poremećaja, ovisi o njegovom mehanizmu djelovanja, točnije o ovim osobinama (Tablica 5):

- 1) Intenzitet blokade D2 receptora
- 2) Brzina disocijacije s D2 receptora



3) Afinitet prema drugim neurotransmitterskim sustavima (serotoninskom, histaminskom i kolinergičkom)

Howes i suradnici su 2009.godine potvrdili da svi antipsihotici u kliničkoj praksi imaju antagonističko djelovanje na dopaminske D2 receptore. Correll je 2010. godine utvrdio da je povećano otpuštanje dopamina u subkortikalnim područjima, uključujući i striatum, dijelom odgovorno za psihotične simptome koji mogu biti prisutni i u velikom depresivnom poremećaju. Smatra se da nema antipsihotičnog učinka ukoliko je okupiranost D2 receptora manja od 50% i to je bitno za znati prilikom propisivanja određenog antipsihotika jer upravo iz njegovog učinka na okupiranost D2 receptora može se procijeniti njegova učinkovitost, ali i nuspojave (40). Okupiranost strijatalnih D2 receptora antipsihotikom oko 65% smatra se optimalnom za terapijski učinak. Nadalje, okupiranost D2 receptora oko 72% u strijatumu dovodi do ekstrapiramidalnih nuspojava i disforije, a ukoliko je okupiranost D2 receptora oko 72% u hipofizi dolazi do porasta koncentracije prolaktina. Vrlo je bitna brzina disocijacije s D2 receptora. Ona ukazuje na pojavu ekstrapiramidalnih simptoma i hiperprolaktinemije te je posebno izražena kod onih koji sporije disociraju, ali isto tako, zabilježena je i brža pojava relapsa kod onih koji brže disociraju (41).

Tablica 5. Antipsihotici i njihovo vrijeme disocijacije (41)

Antipsihotik	Vrijeme disocijacije
Haloperidol	38 min
Klorpromazin	30 min
Risperidon	27 min
Olanzapin	17 min
Amisulpirid	42 sek
Kvetiapin	16 sek
Klozapin	15 sek

Prema jednoj studiji, bolesnici koji su 26 sati nakon posljednje doze kvetiapina bili stabilizirani dozom od 450mg dnevno, okupiranost D2 receptora u strijatumu bila je kao kod osoba koje nisu uzimale nikakvu terapiju, dok je okupiranost 5HT2 receptora bila 50%. Okupiranost D2/D3 receptora kod bolesnika liječenih kvetiapienom vrlo brzo se prilagodila promjenama terapijskih koncentracija kvetiapina (42). Smatra se da isto vrijedi i za antipsihotike koji sporije disociraju samo što se onda oni moraju primjenjivati u vrlo niskim dozama. Haloperidol se najduže od svih antipsihotika zadržava na mjestu djelovanja. Koncentracija haloperidola u tkivu mozga je 10 do 30 puta veća od serumske koncentracije. Poluvrijeme eliminacije iz moždanog tkiva je 7 dana, što znači da se tamo nalazi još 14 dana. O flufenazinu nema puno podataka, ali neka saznanja ukazuju da nakon mjesec dana od prestanka uzimanja okupiranost D2 receptora iznosi oko 80%. S jedne strane spektra nalaze se kvetiapin i klozapin koji vrlo brzo disociraju s D2 receptora čim krene opadati koncentracija u serumu, dok su s druge strane flufenazin i haloperidol. Između njih se nalaze drugi antipsihotici kao npr. olanzapin i risperidon koji se još 48 sati nakon primjene zadržavaju na D2 receptorima.

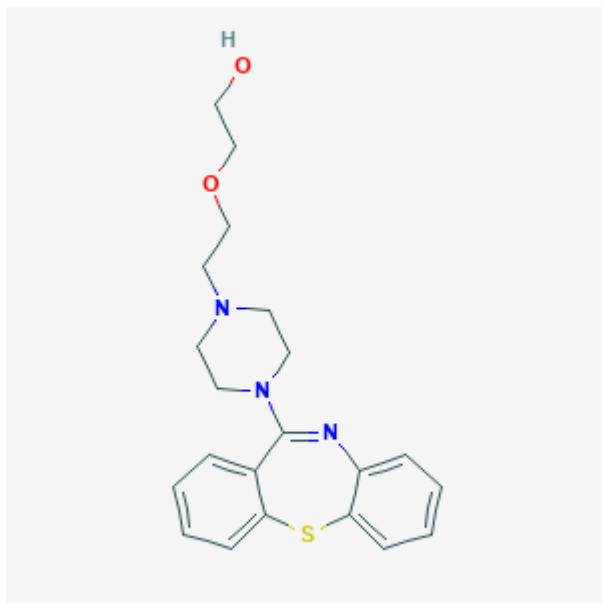
Osim na D2, antipsihotici imaju učinke i na druge receptore. Međutim, po tom pitanju haloperidol je najselektivniji i praktički djeluje isključivo na D2 receptore, odnosno vrlo malo na druge. Učinci na druge receptore su bitni radi moduliranja antipsihotičnih učinaka, smanjivanja depresivnih i anksioznih simptoma. Klozapin, olanzapin i kvetiapin, za razliku od drugih antipsihotika, imaju antikolinergički učinak koji ostvaruju blokadom muskarinskih receptora. Klozapin, risperidon, kvetiapin, paliperidon, flufenazin imaju značajan antagonistički učinak na 5HT7 receptore. Kvetiapin ima najveći afinitet za H1 i  $\alpha$ 1 receptore iz čega proizlazi visoki sedativni učinak pri niskim dozama, već od 50mg/dan, dok u 10 puta većim dozama ima učinak na blokadu D2 receptora. Klozapin, risperidon i olanzapin u nižim

dozama blokiraju 5HT<sub>2A</sub> receptore u odnosu na D<sub>2</sub> receptore. Olanzapin u niskim dozama ima učinak na M<sub>1</sub> receptore, a u višim dozama je antagonist  $\alpha$ <sub>1</sub> receptora (43). Antipsihotici se razlikuju po svojim učincima na receptore iz čega proizlaže terapijski učinci, ali i potencijal za izazivanje nuspojava. Stoga je, osim odabira antipsihotika, bitno odabrati i prikladnu dozu. Klozapin, kvetiapin i olanzapin imaju antihistaminski učinak te, osim antipsihotičnog učinka, djeluju i na poboljšanje kvalitete sna (44). S druge strane, kombinacija sedativnog učinka putem blokade  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenergičkih i H<sub>1</sub> receptora te antikolinergičkog učinka putem blokade muskarinskih receptora može dovesti do opstipacije.

Antipsihotici nove generacije se danas zbog svojih mehanizama djelovanja smatraju standardnom terapijom u poremećajima raspoloženja (45).

## 7. LIJEČENJE KVETIAPINOM

Kvetiapin (Slika 6) je atipični antipsihotik druge generacije te psihotropni derivat dibenzotiazepina s antipsihotičnim učinkom i stabilizator raspoloženja s antidepresivnim svojstvima. Primjenjuje se oralno i dolazi u dvije formulacije: kao tableta s trenutnim oslobađanjem (IR) i kao tableta s produženim oslobađanjem (XR) (46). Registriran je za liječenje shizofrenije kod osoba starijih od 18 godina i mlađih od 65 godina. Tijekom kliničkih istraživanja u kojima se ispitala učinkovitost kvetiapina u liječenju shizofrenije, zabilježena su njegova **antidepresivna svojstva**, i to posebno u formulaciji produženog oslobađanja (XR) (47). Nakon uspješne registracije u liječenju shizofrenije, odobren je za liječenje akutnih maničnih, kombiniranih i velikih depresivnih epizoda kod bolesnika s bipolarnim poremećajem kao monoterapija ili u kombinaciji s litijem koji je stabilizator raspoloženja (48).



Slika 6. Molekula kvetiapina (49)

### Farmakodinamika kvetiapina

Mehanizam djelovanja kvetiapina nije u potpunosti razjašnjen. Poznato je da djeluje na tri načina: **inhibira dopaminsku neurotransmisiju (antipsihotično djelovanje u dozama od 400-800mg/dan), modulira serotoninsku neurotransmisiju (antidepresivno djelovanje u dozama od 100-300mg/dan) te blokada noradrenalinskog transportera N-desalkilketiapinom (norkvetiapin), aktivni metabolit kvetiapina (anksiolitičko djelovanje u dozama do 100mg/dan)** i upravo ga taj učinak čini posebnijim od drugih antipsihotika (50).

Kvetiapin i njegov aktivni metabolit N-desalkilketiapin (norkvetiapin), djeluju na širok raspon neurotransmiterskih receptora. Kvetiapin i norkvetiapin pokazuju visok afinitet za moždane serotoninske (5HT<sub>2</sub>) i dopaminske (D<sub>1</sub> i D<sub>2</sub>) receptore. Smatra se da kombinacija antagonizma između receptora, s većom selektivnosti prema 5HT<sub>2</sub> u odnosu na D<sub>2</sub> receptore i brza disocijacija s D<sub>2</sub> receptora, pridonosi antipsihotičnim svojstvima i slabijim ekstrapiramidalnim nuspojavama (ESP) u usporedbi s tipičnim antipsihoticima (50).

Kvetiapin i norkvetiapin nemaju značajnijeg afiniteta za benzodiazepinske receptore, ali pokazuju visok afinitet za histaminergičke i  $\alpha_1$ -receptore, umjeren afinitet za adrenergičke  $\alpha_2$ -receptore te, uz afinitet za navedene D2 receptore, smatra se da imaju utjecaj na sedaciju i kardiovaskularne učinke (ortostatska hipotenzija) (51). Kvetiapin ima nizak afinitet za muskarinske receptore, dok norkvetiapin ima umjeren do visok afinitet za nekoliko muskarinskih receptora što objašnjava antikolinergičke učinke. Smatra se da inhibicija noradrenalinskog transportera (NET) i djelomičan agonistički učinak norkvetiapina za 5HT1A receptore pridonose terapijskoj učinkovitosti kvetiapina kao antidepresiva. Novija istraživanja su pokazala da kvetiapin mijenja aktivnost receptora za glutamat, vraća glutamat u normalnu transmisiju i na taj način smanjuje ekscitotoksičnost (52). Utjecaj upalnog odgovora je bitan fiziološki fenomen prisutan u nastanku depresije i drugih psihičkih poremećaja te je jedan od ciljeva djelovanja kvetiapina. Djelovanje kvetiapina na upalne citokine zajedno s citoprotektivnim molekulama ili antioksidativnim procesom dovodi do smanjenja depresivnog učinka. Kvetiapin inhibira otpuštanje dušikovog oksida i faktora tumorske nekroze (*TNF-alfa*) iz aktivirane mikroglije i na taj način smanjuje neurodegeneraciju. Drugi bitan faktor djelovanja kvetiapina kod stresa i upalnih procesa je antagonističko djelovanje i visok afinitet za H1 histaminske receptore preko kojih regulira neke protuupalne citokine. Kronični stres i depresija važni su čimbenici u kontekstu aktivacije mikroglije. Istraživanja su pokazala da kvetiapin, isto kao klasični i novi antidepresivi, ima supresivne učinke na mikroglijalnu aktivaciju i upalni odgovor te na taj način blagotvorno djeluje na neurogenezu (53).

## **Farmakokinetika kvetiapina**

### Apsorpcija i distribucija

Nakon oralne primjene lijek se dobro apsorbira. Kvetiapin s produženim djelovanjem (XR) se sporije apsorbira od kvetiapina s trenutnim djelovanjem (IR), ali mu je zato koncentracija u plazmi puno stabilnija. Pri primjeni kvetiapina XR, vršne koncentracije kvetiapina i norkvetiapina u plazmi, dosežu se otprilike 6 sati nakon primjene ( $T_{max}$ ). U stanju dinamičke ravnoteže, vršne molarne koncentracije aktivnog metabolita norkvetiapina iznose 35%. Ako se uspoređi farmakokinetički profil kvetiapina XR primjenjenog u jednokratnoj dozi, s profilom kvetiapina IR, koji se primjenjuje dva puta dnevno u istovjetnoj ukupnoj dnevnoj dozi, površina ispod krivulje (AUC) je ekvivalentna, no maksimalna koncentracija lijeka u plazmi ( $C_{max}$ ) 13% je niža u stanju dinamičke ravnoteže. Istraživanja su pokazala da uzimanje kvetiapina s "teškom" hranom, odnosno hranom bogatom mastima, dovodi do statistički značajnog porasta  $C_{max}$  za oko 50% i porasta AUC-a za oko 20%. Stoga se savjetuje uzimanje kvetiapina bez hrane ili eventualno uz lagani obrok. Kvetiapin se veže na proteine plazme oko 83% (54).

#### Metabolizam i eliminacija

Kvetiapin se metabolizira u jetri najvećim dijelom preko CYP3A4 enzima posredovan citokromom P450, a vrlo malo i putem CYP2D6. CYP3A4 je odgovoran za stvaranje i eliminiranje norkvetiapina. Poluvrijeme eliminacije  $t_{1/2}$  za kvetiapin je oko 7 sati, a za norkvetiapin 12 sati (54). Oko 73% kvetiapina izlučuje se mokraćom, a oko 21% fecesom.

#### Spol i dob

Spol ne utječe na farmakokinetiku kvetiapina. Kod starijih osoba, >65 godina, klirens kvetiapina je smanjen za oko 40% u usporedbi s osobama od 18-65 godina i potrebna je prilagodba doze (54).

#### Oštećene funkcije jetre i bubrega

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, posebno kod alkoholičara s izraženom cirozom jetre, vrijednost klirensa kvetiapina u plazmi smanjena je za otprilike 25% i potrebna je

prilagodba doze. Kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega individualne vrijednosti klirensa nalaze se unutar raspona normalnih vrijednosti i nije potrebna prilagodba doze (54).

### **Nuspojave**

Najčešće nuspojave koje izaziva kvetiapin ( $\geq 10\%$ ) su: somnolencija, omaglica, glavobolja, suha usta, simptomi ustezanja (prekida primjene lijeka), porast razine triglicerida u serumu, porast razine ukupnog kolesterola (pretežno LDL kolesterola), smanjenje razine HDL kolesterola, povećanje tjelesne mase, smanjenje razine hemoglobina i ekstrapiramidalni simptomi (54).

### **Interakcije**

S obzirom da kvetiapin prvenstveno djeluje na središnji živčani sustav, mora se uzimati s oprezom u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav pa tako i s alkoholom. Potreban je oprez i kod bolesnika koji uz kvetiapin uzimaju lijekove s antikolinergičkim učincima (muskarinskim učincima). Budući da se kvetiapin najviše metabolizira preko CYP3A4 enzima, potreban je veliki oprez prilikom uzimanja kvetiapina i inhibitora CYP3A4 enzima, kao što su azolni antimikotici (ketokonazol), eritromicin, klaritromicin i inhibitori HIV-proteaze jer povećavaju koncentraciju kvetiapina u serumu smanjuju njegov klirens. Također bi trebalo izbjegavati uzimanje kvetiapina s grejpom jer je i on inhibitor CYP3A4 enzima. Kod istodobne primjene kvetiapina i tioridazina koji je inhibitor CYP2D6 enzima, povećava se klirens kvetiapina za 65% i preporuka je da se doza kvetiapina prilagodi. Kombinacija kvetiapina i induktora CYP3A4 enzima karbamazepina i fenitoina, značajno dovodi do povećanja klirensa kvetiapina te je potrebna prilagodba doze kvetiapina. Nisu zabilježene klinički značajne interakcije pri istovremenoj upotrebi

cimetidina, haloperidola, risperidona, imipramina i fluoksetina s kvetiapienom. Kvetiapien s nekim drugim antipsihoticima može inhibirati P-glikoprotein u krvno-moždanoj barijeri (54).

### **Kontraindikacije**

Kontraindicirana je istodobna primjena kvetiapina s inhibitorima citokroma P450 3A4, kao što su inhibitori HIV-proteaze, azolni antimikotici, eritromicin, klaritromicin i nefazodon (54).



## II. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je utvrditi ima li kvetiapin svoje mjesto u liječenju velikog depresivnog poremećaja te prikazati sam problem i težinu velikog depresivnog poremećaja kao bolesti. Rad bi mogao doprinijeti izradi novih hrvatskih smjernica za liječenje depresije i velikog depresivnog poremećaja te primjeni kvetiapina u tom indikacijskom području. Osnova rada su bile kliničke studije u zemljama Europske Unije i Sjedinjenih Američkih Država. Studije su se temeljile na učinkovitosti kvetiapina kao dodatne terapije uz već postojeći antidepresiv u usporedbi s placeboom, te njegovom učinku kao monoterapija. Uspoređivala se učinkovitost kvetiapina s drugim atipičnim antipsihoticima u liječenju velikog depresivnog poremećaja. Osim pretraživanja kliničkih studija, u rad su uključeni i bolesnici koji posjećuju ljekarne te se kroz upitnik i razgovor utvrdilo njihovo subjektivno mišljenje o djelovanju kvetiapina.

### III. MATERIJAL I METODE

Prilikom izrade i oblikovanja ovog rada, pretraženi su objavljeni izvorni i pregledni znanstveni radovi. Literatura je sustavno pregledana iz područja duševnih poremećaja (posebice "Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje (DSM-5)" i psihofarmakoterapije. Korišteni su sažetci opisa svojstava i djelovanja lijekova i baza lijekova za tražene terapijske skupine. Za interakcije lijekova pretraženi su Lexicomp i Drugs.com. Od šire baze podataka pretraženi su PubMed, Web of Science, Google Scholar i Cochrane, a kao ključne riječi su se koristile: *quetiapine*, *major depressive disorder*, *antidepressants*, *atypical antipsychotics*, *antidepressants interactions*, *effect of antidepressants and quetiapine in major depressive disorder*, *comparison of the effect of quetiapine with other atypical antipsychotics* i *interactions of quetiapine with other atypical antipsychotics in major depressive disorder*. Za detaljno pojašnjenje stručnih medicinskih pojmova, korištena je medicinska fiziologija. Za potrebe pisanja ovoga rada posebno je osmišljen i proveden upitniku ljekarni na uzorku bolesnika koji uzimaju kvetiapin za liječenje velikog depresivnog poremećaja.

Istraživanje (procjena upitnikom) je provedeno u Gradskoj ljekarni Zagreb. Trajalo je oko 50 dana. Broj ispitanika (bolesnika) je bio 24. Istraživanje je bilo retrospektivno, opservacijsko i neintervencijsko.

**Kriteriji uključivanja.** U istraživanje su bile uključene osobe (bolesnici) starije od 18 i mlađe od 65 godina koje uzimaju lijek kvetiapin za liječenje velikog depresivnog poremećaja duže od 6 mjeseci i redovito ga podižu u Gradskoj ljekarni Zagreb.

**Isključni kriteriji.** U istraživanje nisu bile uključene osobe (bolesnici) mlađe od 18 i starije od 65 godina koji uzimaju kvetiapin kraće od 6 mjeseci za liječenje velikog depresivnog poremećaja. Također, u istraživanje nisu bile uključene osobe (ispitanici) koje uzimaju lijek kvetiapin za liječenje drugih duševnih poremećaja.

**Tijek istraživanja.** Istraživanje se provodilo, kao što je već navedeno, u Gradskoj Ljekarni Zagreb. Sudjelovala su 24 ispitanika (bolesnika). Podatci potrebni za istraživanje su se prikupljali na način da je ispitanik uz pomoć ispitivača (ljekarnika) ispunjavao primijenjene obrasce (informirani pristanak i upitnik). Drugi način prikupljanja uključivao je prikupljanje podataka iz ispitanikove medicinske dokumentacije (nalaza i povijesti bolesti) koju je svojevremeno dao ispitivaču (ljekarniku) na uvid te iz ljekarničkog informatičkog sustava (koliko dugo bolesnik podiže lijekove u ljekarni u kojoj se provodi istraživanje). Ispitanik je bio upućen u tijek i način istraživanja, zatražen je od njega informirani pristanak gdje je objašnjeno što će se raditi u istraživanju i koja je svrha istraživanja. Za sve nejasnoće prilikom ispunjavanja informiranog pristanka na raspolaganju je bio ispitivač (ljekarnik). Nakon potpisanog informiranog pristanka od strane ispitanika (bolesnika) i ispitivača (ljekarnika), ispitanici su popunili upitnik o učinku kvetiapina na liječenje velikog depresivnog poremećaja. Upitnik se sastojao od sedam kratkih pitanja s ponuđenim odgovorima (da ili ne) i nadopunama.

**Upitnik.**

1. Od kad uzimate kvetiapin, osjećate li se bolje? DA/NE
2. Jesu li Vam se smanjili depresivni simptomi od kada uzimate kvetiapin? DA/NE
3. Jeste li osjetili neke nuspojave prilikom uzimanja kvetiapina? DA/NE
4. Jeste li zbog nuspojava htjeli odustati od terapije kvetiapinom? DA/NE
5. Osjećate li se bolje od kada uzimate kvetiapin ili dok ste bili na terapiji drugim lijekovima? DA/NE
6. Od kada uzimate kvetiapin, osjećate li se aktivnijima i lakše obavljate svakodnevne poslove? DA/NE
7. Uzimate li još neke bezreceptne lijekove i dodatke prehrani? DA/NE

Prethodno je zatraženo i dobiveno odobrenje za provođenje istraživanja od nadležnog Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta (PEER).

## **IV. REZULTATI**

Pregledom literature, kliničkih studija, znanstvenih radova i upitnika provedenog u ljekarni s bolesnicima, ovim radom su se rezimirala saznanja o učinkovitosti kvetiapina u liječenju velikog depresivnog poremećaja. Može se reći da su rezultati dobiveni istraživanjem u ljekarni i rezultati istraživanja prikazanih u proučenoj literaturi kongruentni.

Usporedbom rezultata pregledane i proučene literature te rezultata dobivenih istraživanjem kroz upitnik u ljekarni, većina bolesnika se općenito osjećala bolje od kada ima uključen kvetiapin u terapiju za liječenje velikog depresivnog poremećaja. Depresivni simptomi, psihotični simptomi i nesаница, koje su najčešće navodili kao najteže simptome, su se znatno smanjili te im je na taj način bitno poboljšana kvaliteta života. Zabilježene su slične nuspojave i razlozi za odustajanje (manji broj ispitanika); sedacija, prekomjeren umor, mučnina, povećan apetit i seksualna disfunkcija.

### **1. UPITNIK PROVEDEN U LJEKARNI**

U Gradskoj ljekarni Zagreb proveden je kratki upitnik na malom uzorku od 24 ispitanika. Cilj primjene ovoga upitnika je bio ispitati učinkovitost kvetiapina kod bolesnika liječenih od velikog depresivnog poremećaja, odnosno dobiti subjektivnu ocjenu ispitanika kako kvetiapin djeluje na tijek njihove bolesti i osjećaju li se bolje. Većina ispitanika je rekla da od kad uzimaju kvetiapin osjećaju se bolje i uvelike im je olakšano svakodnevno funkcioniranje (posao, socijalni život) i na taj način poboljšana kvaliteta života

Upitnik se sastojao od sedam pitanja, a odgovor je mogao biti pozitivan ili negativan.

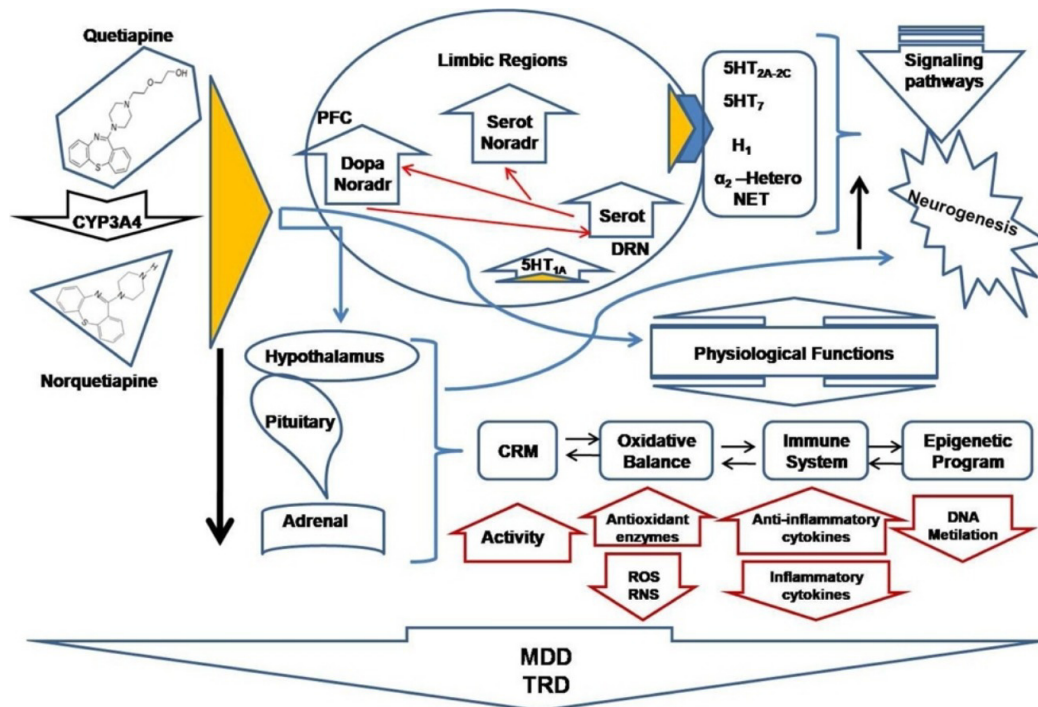
Istraživanje je odobrilo nadležno Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta (PEER).

## Rezultati:

- 1. pitanje:** od 24 ispitanika, njih 19 (79%) se izjasnilo da se osjeća bolje od kada uzima kvetiapin, dok se njih 5 (21%) izjasnilo negativno.
- 2. pitanje:** od 24 ispitanika, njih 19 (79%) se izjasnilo da su osjetili smanjenje depresivnih simptoma, dok se 5 (21%) ispitanika izjasnilo negativno.
- 3. pitanje:** od 24 ispitanika, njih 10 (42%) je navelo da su osjetili nuspojave i to povećanje tjelesne mase zbog povećanog apetita, pospanost, seksualnu disfunkciju i umor, dok preostali dio ispitanika, njih 14 (58%) nije navelo nikakvu nuspojavu.
- 4. pitanje:** od 10 ispitanika koji su osjetili nuspojave, 4 ispitanika su navela da su željeli odustati od terapije, od čega su 2 ispitanika bila mlađe životne dobi i odustala zbog povećanja tjelesne mase, ali suponovno počeli uzimati kvetiapin jer su se generalno osjećali bolje. Ostali ispitanici, njih 6 se izjasnilo da nisu željeli odustati od terapije kvetiapienom.
- 5. pitanje:** od ukupnog broja ispitanika, većina njih, tj. 19 (79%) je navela da se osjeća bolje na terapiji kvetiapienom u odnosu na druge lijekove prije kvetiapina, dok se 5 (21%) ispitanika izjasnilo da se ne osjeća bolje, pri čemu je 1 ispitanik naglasio da se osjeća znatno lošije.
- 6. pitanje:** od 24 ispitanika, 19 (79%) ispitanika se izjasnila da se osjeća aktivnijima i lakše obavljaju svakodnevne poslove, ali da još nisu u "punoj snazi", 5 (21%) ispitanika je navelo da se ne osjeća aktivnijima u obavljanju svakodневnih poslova, od čega su 2 ispitanika naglasila da se osjećaju pospano, sporo i malaksalo.
- 7. pitanje:** od 24 ispitanika, njih 7 (29%) se izjasnilo da ne uzima nikakve bezreceptne lijekove i dodatke prehrani kao pomoć pri liječenju velikog depresivnog poremećaja, dok ih je 17 (71%) navelo da uzima bezreceptne lijekove i dodatke prehrani kao pomoć pri smanjenju/rješavanju simptoma velikog depresivnog poremećaja. Od bezreceptnih lijekova i dodataka prehrani naveli su: folnu kiselinu, vitamine b skupine, vitamin d, gospinu travu,

magnezij, valerijanu, pasifloru, glog, matičnjak. Uzimanje je najčešće preporučeno na savjet liječnika ili ljekarnika kada su došli tražiti pomoć i savjet ili od strane bliske osobe.

## 2. PREGLED LITERATURE-LIJEČENJE VELIKOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA KVETIAPINOM



Slika 7. Mehanizam djelovanja kvetiapina kod oboljelih od velikog depresivnog poremećaja (55).

Od atipičnih antipsihotika druge generacije sve se više propisuje kvetiapin i to češće kvetiapin XR nego kvetiapin IR zbog stabilnije i duže koncentracije u plazmi. Kao što je prethodno navedeno, kvetiapin je registriran za liječenje shizofrenije i bipolarnog poremećaja, no zbog svog posebnog mehanizma djelovanja (inhibicija dopaminske neurotransmisije, modulacija serotoninske neurotransmisije te blokada noradrenalinskog transportera norkvetiapinom), koristi se i za liječenje velikog depresivnog poremećaja (Slika 7) (55). Za liječenje psihotičnih poremećaja uzima se u dozama od 400-800mg/dan podijeljeno u dvije doze, a za liječenje velikog depresivnog poremećaja uzima se najčešće jednom dnevno, posebno ako se uzima kao dodatna terapija u kombinaciji s antidepresivom i to XR formulacija lijeka. Kvetiapin se u

velikom depresivnom poremećaju pokazao uspješnim u liječenju afektivnih simptoma i nesanice (56). Sedativni učinak se javlja odmah nakon primjene lijeka, a terapijski raspon za ovo područje djelovanja je od 50-300mg/dan i vrlo je uspješna kombinacija sa SSRI i SNRI antidepresivima. Bitna karakteristika kvetiapina je što nema potencijal za razvoj ekstrapiramidalnih nuspojava i tardivne diskinezije koje su inače jedni od glavnih razloga odustajanja od terapije .

Baune i suradnici su 2007.godine u svojim istraživanjima ustvrdili da se kvetiapin propisuje više za liječenje depresije, anksioznosti i poteškoća sa spavanjem, nego za primarne psihotične poremećaje. Weisler i suradnici su 2009.godine u kratkoj 8-tjednoj multicentričnoj studiji pokazali veću učinkovitost kvetiapina XR (50,150 i 300mg/dan) primijenjenog kao monoterapija u usporedbi s placeboom kod velikog depresivnog poremećaja. Zabilježeno je značajno smanjenje rezultata na ocjenskoj ljestvici MADRS te smanjenje simptoma posebno u dozi od 150mg/dan i to već u prvom tjednu. Između doza od 150mg i 300mg/dan nije bilo značajne razlike na ocjenskoj ljestvici MADRS (57). U 6-tjednoj randomiziranoj, dvostrukoslijepoj, placebo kontroliranoj studiji uspoređivali su se učinci kvetiapina XR (150-300mg/dan) kao dodatna terapija na antidepresive (SSRI i SNRI) u odnosu na placebo i antidepresive (SSRI i SNRI) kod osoba oboljelih od velikog depresivnog poremećaja. Kvetiapin se uzimao prva dva dana u dozi od 50mg/dan, zatim 3. i 4. dan 150mg/dan, a dalje se doza povećavala na 300mg/dan ovisno o bolesniku i njegovom odgovoru na nižu dozu kvetiapina. Rezultati su se pokazali uspješnijima i boljima u kombinaciji kvetiapin-antidepresiv, nego u kombinaciji placebo-antidepresiv i to posebno u dozi od 300mg/dan. Došlo je do smanjenja rezultata na ocjenskim ljestvicama MADRS i HAM-D, smanjenja depresivnih simptoma, smanjenja problema sa snom i samim time veća šansa da se dođe u fazu remisije. Kod bolesnika kojima je nesanica bila vodeći simptom, prvotno je dan kvetiapin IR (kvetiapin s trenutnim djelovanjem) jer značajno poboljšava kvalitetu sna u



kratkom roku, produžuje duljinu sna, posebno REM fazu, za razliku od kvetiapina XR koji ima sporije sedativno djelovanje. U istraživanju u kojem je napravljena usporedba kvetiapina XR i antidepresiva u odnosu na litij i antidepresiv kod bolesnika s velikim depresivnim poremećajem, nije zabilježena značajna razlika u rezultatima na ocjenskoj ljestvici MADRS za dvije ispitivane skupine. Nuspojave kod bolesnika koji su uzimali kvetiapin XR u svim studijama su bile slične. Najčešće su to bile suhoća usta, somnolencija, sedacija, mučnina i umor. Oko 2% bolesnika je doživjelo ozbiljne nuspojave pri upotrebi kvetiapina XR kao što su suicidalne ideje i pokušaji suicida (57). Zabilježena je vrlo niska stopa ekstrapiramidalnih nuspojava. Niti jednom bolesniku nije bila potrebna terapija antikolinergicima tijekom ispitivanja. Pearl je proveo istraživanju u kojem je ispitivao nuspojave vezane za seksualnu disfunkciju. Takva vrsta nuspojava dogodile se u 1-2% ispitanika na kvetiapinu XR u dozama od 150 i 300mg/dan u kombinaciji s antidepresivom, ali i kod ispitanika na antidepresivu s placebo. Povećanje tjelesne mase zabilježeno je kod kvetiapina XR 150mg/dan za 0,9kg, a kod kvetiapina XR 300mg/dan 1,3kg, dok je kod antidepresiva s placebo zabilježeno povećanje mase od 0,2kg. Zabilježeni su još porast kolesterola, triglicerida i glukoze kod bolesnika koji su uzimali kvetiapin XR.

U studijama koje su 2015. godine proveli McIntyre, Gorwood i Bauer sa svojim suradnicima, pokušalo se utvrditi da li rani simptomi poboljšanja uslijed primjene kvetiapina XR mogu predvidjeti ishod liječenja kod oboljelih od velikog depresivnog poremećaja (58). Podatci su prikupljeni iz 6 dvostruko slijepih studija i placebo kontroliranih studija. U svim studijama populacija bolesnika je bila slična s obzirom na spol, dob i etničku pripadnost. Također je bio sličan stupanj težine bolesti kod svih bolesnika koji su bili uključeni u istraživanja. Za procjenjivanje poboljšanja pratili su se vrijednosti na ljestvicama MADRS, HAM-D i CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity Score*) i Yulov Q koeficijent. Istraživanja su trajala 6 tjedana i imala su za cilj utvrditi da li je rezultat liječenja velikog depresivnog poremećaja

kvetiapiinom XR nakon 6 tjedana mogao biti predviđen odgovorom nakon 2 tjedna liječenja. Težina velikog depresivnog poremećaja procijenjena je na početku 2., 4., i 6. tjedna i iskazivala se rezultatom na trima ocjenskim ljestvicama: MADRS u svakom tjednu, HAM-D na početku i u 6. tjednu te CGI-S u svakom tjednu. Kvetiapiin XR se uzimao kao monoterapija kroz 4 studije s početnom dozom od 50mg/dan koja se povećavala do 150mg/dan i 300mg/dan te kao dodatna terapija zbog neadekvatnog odgovora na propisani antidepresiv (amitriptilin, citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin ili venlafaksin) u dozama od 150mg/dan i 300mg/dan (58). Odgovor u prva dva tjedna liječenja na ocjenskoj ljestvici MADRS je pokazao poboljšanje od oko 20% kod primjene kvetiapina XR kao monoterapije i oko 30% poboljšanje kod primjene kvetiapina XR s antidepresivom. HAM-D ukupan rezultat je bio < 7 što je ukazivalo na poboljšanje od oko 50%, dok je CGI-S rezultat bio < 2 što je također ukazivalo na poboljšanje za nekih 30%. Yulov Q koeficijent je bio u vrijednosti od 0,81 do 0,85 što je ukazivalo na "vrlo visoku" uspješnost u odgovoru na terapiju. Inače Yulov Q koeficijent označava broj bolesnika s pozitivnim ishodom – broj bolesnika s negativnim ishodom /ukupni broj promatranih bolesnika i vrijednosti koeficijenta se kreću od: 0,30-0,50 označava "srednje" uspješni ishod liječenja, 0,50-0,70 označava "visoku" uspješnost izliječenja i 0,70 i više označava "vrlo uspješan" ishod liječenja. Rezultati poboljšanja na ocjenskoj ljestvici MADRS u 2.tjednu uzeta su za predviđanje odgovora na terapiju i mogućnost remisije. Rezultati poboljšanja na CGI-S u 2.tjednu uzeta su za predviđanje konačnog ishoda terapije. Paralelna studija za usporedbu je bila skupina bolesnika koja je uzimala antidepresiv s placebo. Rezultati su pokazali da se nakon 6 tjedana terapije kvetiapiinom XR (bilo monoterapija ili kao dodatna terapija) u liječenju velikog depresivnog poremećaja, moglo predvidjeti poboljšanje od oko 30% nakon 2 tjedna uzimanja što uvelike kliničarima pruža pouzdanost u nastavak terapije i poboljšava adherenciju bolesnika (58).

Bauer i suradnici su proveli studiju o utjecaju kvetiapina XR kao dodatne terapije na antidepresive iz skupine SSRI i SNRI kod bolesnika s velikim depresivnim poremećajem (59). Podatci su prikupljeni iz dviju 6-tjednih dvostruko slijepih, randomiziranih, placebo kontroliranih studija. Rezultati su uključivali promjenu na ocjenskoj ljestvici MADRS i stopu remisije za kvetiapin XR kao dodatnu terapiju SSRI i SNRI antidepresivima. Ispitanici su bili podjeljeni u dvije podskupine: 1. podskupina SSRI i 2. podskupina SNRI. U ispitivanje je bilo uključeno 189, 178 i 202 bolesnika (prva podskupina) koji su dobivali kvetiapin XR 150mg/dan + SSRI, kvetiapin XR 300mg/dan + SSRI i placebo + SSRI. Druga podskupina je obuhvaćala 82, 90 i 76 bolesnika koji su dobivali kvetiapin XR 150mg/dan + SNRI, kvetiapin XR 300mg/dan + SNRI i placebo + SNRI. Bolesnici koji su bili uključeni u ispitivanje pripadali su dobnim skupinama od 18 do 65 godina (59). Morali su imati medicinsku dokumentaciju kao dokaz o nezadovoljavajućem odgovoru na propisani antidepresiv (depresivni simptomi su se nastavili u zadnjih 6 tjedana unatoč povećanju doze antidepresiva) pri liječenju velikog depresivnog poremećaja. Inicijalna doza kvetiapina XR koju su bolesnici dobivali u prva dva dana je bila 50mg/dan, zatim 3. i 4. dan 150mg/dan i 5.dan 300mg/dan. Lijek se davao jedanput dnevno predvečer. Prvotno propisani antidepresivi SSRI i SNRI su se davali tijekom cijelog ispitivanja. Cilj studije je bio dobiti poboljšanje na ocjenskoj ljestvici MADRS, poboljšati simptome, omogućiti lakši san, dovesti do remisije i poboljšati kvalitetu života.

SSRI podskupina. 38 bolesnika je uzimalo citalopram 20-80mg/dan, 19 bolesnika je uzimalo escitalopram 8-40mg/dan, 41 bolesnik je uzimao fluoksetin 10-80mg/dan, 35 bolesnika je uzimalo paroksetin 10-60mg/dani 113 bolesnika je uzimalo sertralin 50-200mg/dan. Tijekom cijelog ispitivanja kvetiapin XR (150m i 300mg/dan) + SSRI su bili učinkovitiji u poboljšanju simptoma i smanjenju rezultata na ocjenskoj ljestvici MADRS u odnosu na placebo + SSRI, s iznimkom kvetiapin XR 300mg/dan + SSRI u 4.tjednu. Rezultati na ocjenskoj ljestvici

MADRS u 6.tjednu ispitivanja su bili bolji za kvetiapin XR 300mg/dan + SSRI (59%) u odnosu na placebo + SSRI (48,5%). Nije bilo statistički značajnog poboljšanja na ocjenskoj ljestvici HAM-D za kvetiapin XR 150mg/dan i 300mg/dan + SSRI u odnosu na placebo + SSRI u 6.tjednu ispitivanja. Značajna poboljšanja na ocjenskoj ljestvici HAM-D su dobivena u 1., 2. i 4. tjednu za kvetiapin XR 150mg/dan + SSRI i u 1. i 2. tjednu ispitivanja za kvetiapin XR 300mg/dan + SSRI u odnosu na placebo + SSRI. Što se tiče poboljšanja na ocjenskoj ljestvici CGI-S, zabilježeno je značajno poboljšanje u 6.tjednu za kvetiapin XR 150mg/dan + SSRI, ali ne i za kvetiapin XR 300mg/dan + SSRI u odnosu na placebo + SSRI. Obje doze kvetiapina XR 150 i 300mg/dan + SSRI grupa su pokazale značajno poboljšanje u rezultatima na ocjenskoj ljestvici CGI-S u 1. i 2. tjednu ispitivanja, ali ne i u 4.tjednu u odnosu na placebo + SSRI (59).

SNRI podskupina. 64 bolesnika su uzimala duloksetin 20-120mg/dan i 169 bolesnika je uzimalo venlafaksin 75-450mg/dan. U 6.tjednu ispitivanja obje doze kvetiapina XR 150mg/dan i 300mg/dan + SNRI su pokazale poboljšanje i smanjenje rezultata na ocjenskoj ljestvici MADRS u odnosu na placebo + SNRI. Ukupni rezultati na ocjenskoj ljestvici MADRS pokazali su veće poboljšanje kod primjene kvetiapin XR 300mg/dan + SNRI u odnosu na placebo, ali ne i za kvetiapin XR 150mg/dan + SNRI. Što se tiče poboljšanja na ocjenskoj ljestvici HAM-D, ono je zabilježeno u 6.tjednu ispitivanja za obje doze kvetiapina XR 150mg/dan i 300mg/dan + SNRI u odnosu na placebo + SNRI (59).

Neke značajne razlike po pitanju učinkovitosti terapije, nuspojava i odustajanja ispitanika od uzimanja terapije između SSRI i SNRI podskupina nisu zabilježene. Dodatna terapija kod bolesnika s velikim depresivnim poremećajem se uvela kada terapija antidepresivom nije dala zadovoljavajući rezultat. Bitna činjenica kod propisivanja dodatne terapije je da ima sinergistički učinak s antidepresivom što su potvrdila i klinička istraživanja. Kvetiapin XR (150mg/dan i 300mg/dan) kao dodatna terapija SSRI i SNRI antidepresivima kod bolesnika s

velikim depresivnim poremećajem, pokazao je jednaku učinkovitost i uspješnost kod obje ispitivane skupine (55). Primjena ovakve kombinacije lijekova rezultirala je smanjenjem depresivnih simptoma, poboljšanjem kvalitete sna i smanjenjem anksioznih simptoma, što je uvelike povećalo kvalitetu života oboljelih u usporedbi s placebo. Gledajući unutar grupa, jasno je da je kvetiapin XR bio učinkovit kod obje ispitivane skupine, bez obzira na vrstu antidepresiva i na njihov različiti mehanizam djelovanja. Budući da SNRI imaju afinitet za noradrenalinske neurotransmitere, ova je analiza usmjerena na rješavanje pitanja da li kvetiapin XR daje dodatnu farmakološku prednost SNRI u usporedbi s SSRI, čiji se mehanizam djelovanja međusobno razlikuje. Uočene su neke klinički relevantne razlike između dviju podskupina. Te razlike su uglavnom bile rezultat slabijeg odgovora na placebo kod bolesnika koji su uzimali SNRI i smatra se da to može utjecati na daljnji algoritam liječenja te da se SNRI uglavnom koriste za liječenje bolesnika s težim depresivnim simptomima kod velikog depresivnog poremećaja. Podatci koji su dobiveni iz individualnih studija pokazali su da je kvetiapin XR dobro prihvaćen od strane bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Ograničenje ovih ispitivanja je broj ispitanika po grupama koji je bio veći kod one koja je uzimala SSRI. Ova studija je pokazala učinkovitost kvetiapina XR u kombinaciji s SSRI i SNRI te da u ranim tjednima dovodi do smanjenja depresivnih simptoma, povećanja kvalitete života i na taj način dovodi do bolje suradljivosti bolesnika.

Nothdurfter i suradnici su 2014.godine u svojoj studiji pokazali kako kombinacija kvetiapina XR i escitaloprama (SSRI antidepresiv) kod bolesnika s velikim depresivnim poremećajem inhibira osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, tj. da dovodi do učinka koji nije postignut tijekom monoterapijskog liječenja escitalopramom (60). Kvetiapin djeluje na način da smanjuje aktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, antagonističkim djelovanjem na H1, 5-HT2 i  $\alpha$ 2 receptore, što dovodi do povećanog otpuštanja kortikotropnog hormona iz hipotalamusa i smanjenja otpuštanja kortizola. Smatra se da je i to povezano s

antidepresivnim učinkom kvetiapina. Za razliku od kvetapina, escitalopram inducira aktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Earley i suradnici su 2013. godine objavili studiju prikupljanjem i obrađivanjem podataka iz prethodnih analiza o učinku kvetiapina XR na veliki depresivni poremećaj te usporedbu učinkovitosti kvetiapina XR i drugih atipičnih antipsihotika u liječenju velikog depresivnog poremećaja (61). Obrađeno je 659 bolesnika. Bili su podjeljeni u tri grupe (kvetiapin XR 150mg/dan, kvetiapin 300mg/dan i placebo). U svim trima grupama bolesnici su uzimali antidepresive (SSRI i SNRI). Zabilježena je visoka adherencija od oko 97% za sve tri grupe. Kod niti jednog bolesnika nije zabilježeno uzimanje antikolinergičkih lijekova. Oko 11% bolesnika na kvetiapin XR od 150mg/dan je uzimalo lijekove za spavanje, odnosno oko 6% bolesnika na kvetiapin XR od 300mg/dan i oko 5% bolesnika u placebo grupi. Značajna učinkovitost pri upotrebi kvetiapina XR u dozi od 300mg/dan je zabilježena u 6.tjednu ispitivanja, vidjela se promjena i pomak na ocjenskoj ljestvici MADRS u usporedbi s placebo (- 14,7 vs. -11,7). Kod kvetiapin XR u dozi od 150mg/dan također je zabilježeno poboljšanje na ocjenskoj ljestvici MADRS, ali ono nije bilo statistički značajno u usporedbi s placebo. Značajne promjene na ocjenskoj ljestvici MADRS koje su se dogodile u 1.tjednu liječenja u usporedbi s placebo su smanjeni ojećaj umora i negativnih misli (obje doze kvetiapina XR) i smanjene poteškoće koncentracije (kvetiapin XR 150mg/dan). U 6.tjednu ispitivanja značajne promjene na ocjenskoj ljestvici MADRS su se dogodile vezane za kvetiapin XR u dozi od 300mg/dan u usporedbi s placebo: smanjen osjećaj unutarnje napetosti, smanjen osjećaj umora te smanjenje negativnih i suicidalnih misli. Što se tiče drugog ispitivanja usporedbe učinkovitosti drugih atipičnih antipsihotika koji su se isto koristili kao dodatna terapija (aripiprazol i olanzapin u kombinaciji i olanzapin i fluoksetin u kombinaciji) i kvetiapina XR za liječenje velikog depresivnog poremećaja, svi su imali pozitivne učinke na smanjenje negativnih simptoma i na povećanje stope remisije. Kod

kvetiapin XR u dozi od 300mg/dan su zabilježeni bolji rezultati i povećana je stopa remisije za oko 40%, aripiprazol i olanzapin su povećali remisiju za oko 25,4%, a olanzapin i fluoksetin za oko 36,8%. Nuspojave koje su zabilježene tijekom ispitivanja, ujedno i glavne, bile su sedacija i somnolencija (61).

Brody i suradnici su 2015.godine proveli istraživanje među zemljama Europske Unije (Švedska, Španjolska, Rumunjska i Njemačka) o upotrebi kvetiapin XR kod liječenja velikog depresivnog poremećaja (62). U ispitivanju je sudjelovalo 811 bolesnika sličnog profila unutar država, osim u Švedskoj gdje je prevladavala nešto mlađa populacija. Svi bolesnici su dali neadekvatan odgovor na terapiju antidepresivom, stoga se predložilo uvođenje dodatne terapije na postojeći antidepresiv da bi se liječenje poboljšalo i bilo uspješnije pa tako i poboljšala kvaliteta života. Ukupno 15,7 % ispitanika je započelo liječenje kvetiapienom kao monoterapijom. Prisutnost psihotičnih simptoma tijekom depresivnih epizoda liječile su se višim dozama kvetiapina XR od preporučenih. Glavni cilj ove studije, kao i općenito kod primjene kvetiapina XR za liječenje velikog depresivnog poremećaja, je bio smanjiti simptome poremećaja (depresivne, psihotične i anksiozne), popraviti kvalitetu sna, poboljšati kvalitetu života te vratiti volju, želju i produktivnost u svakodnevnim poslovima kod oboljelih od velikog depresivnog poremećaja. Kvetiapin XR je odobren u Europskoj Uniji 2010.godine kao dodatna terapija u liječenju velikog depresivnog poremećaja. Ova studija je provedena da bi profilirala bolesnike za liječenje kvetiapienom XR oboljele od velikog depresivnog poremećaja te da bi istražila praksu liječenja kvetiapienom XR u odabranim zemljama koje su predstavljale različite zemljopisne regije unutar Europske Unije (62). U svakom centru u kojem se provodilo istraživanje bolesnici su uzimali kvetiapin XR 9 mjeseci za liječenje velikog depresivnog poremećaja i zadovoljili su kriterije za uključivanje u istraživanje. Tijekom prva 3 mjeseca praćenja primjene kvetiapina XR, liječnici nisu znali da je kvetiapin XR odobren kao dodatna terapija u liječenju velikog depresivnog poremećaja. Datumi

početka istraživanja definirani su kao datum koji odgovara primjeni kvetiapina XR nakon 3 mjeseca. Također je napravljen i osmišljen upitnik o korištenju lijeka da bi se prikupile informacije o karakteristikama liječnika, bolesnika i korištenju/trošku lijeka u smislu medicinskog menadžmenta za liječenje velikog depresivnog poremećaja. Podatci dobiveni upitnikom o korištenju kvetiapina XR dostavljeni su svakoj zemlji u kojoj se ispitivanje provodilo. Nuspojave i drugi štetni događaji nisu se prikupljali već su ispitivači morali tijekom trajanja ispitivanja zabilježiti svaki štetni događaj prema standardnim postupcima izvještavanja za marketinške proizvode u pojedinoj zemlji. Ukupno je obrađeno 1119 ispitanika od čega 247 ispitanika nije bilo upisano jer nisu zadovoljili kriterije uključivanja (kvetiapin XR nije propisan kod velikog depresivnog poremećaja, kvetiapin XR je propisan za veliki depresivni poremećaj, ali se nije uzimao i terapija kvetiapienom XR je započeta kasnije od određenog početka primjene) i kod 58 ispitanika je nedostajao pismeni pristanak za sudjelovanje u istraživanju (62). Tri ispitanika su bila isključena iz analize jer su nedostajali podatci o primjeni kvetiapina XR. Stoga se konačna analiza sastojala od 811 ispitanika u kojem je bilo 575 žena i 236 muškaraca. Ispitanici su uglavnom imali slične povijesti bolesti u svih 5 zemalja. Do prve primjene kvetiapina XR, većina ispitanika, njih 68,4% je imala barem 3 depresivne epizode. Većina ispitanika je imala problema s anksioznošću i svi su bili barem jednom hospitalizirani zbog velikog depresivnog poremećaja. Pretpostavlja se da ih je oko 35,3% bilo jedan put hospitalizirano, 25,3% dva puta i 39,4% ispitanika je bilo hospitalizirano tri i više puta. Najveći udio ispitanika koji je imao psihotične simptome tijekom depresivnih epizoda je bio u Rumunjskoj, dok se u drugim državama postotak kretao oko 11,5-33%. Ispitanici su prije upotrebe kvetiapina XR bili liječeni SSRI i SNRI antidepresivima. Početne doze kvetiapina XR su bile veće od preporučenih kod većine ispitanika. Također su i doze održavanja bile veće od preporučenih, ali kod manjeg broja ispitanika. Prosječna početna doza kvetiapina XR je bila 160,5mg, a srednja doza 193,1mg.



Ispitanici koji su imali psihotične simptome tijekom depresivnih epizoda, imali su tri puta veću vjerojatnost za dobivanje veće doze kvetiapina XR od preporučene u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali psihotične simptome. 127 ispitanika je uzelo kvetiapin XR kao monoterapiju u početnoj dozi od 176,6mg, pri čemu su njih 102 pristala biti na monoterapiji za vrijeme trajanja ispitivanja. Najviše ispitanika na monoterapiji je bilo u Švedskoj i Italiji. 684 ispitanika je uzimalo kvetiapin XR kao dodatak terapiji antidepresivom. Ispitivači su primjetili da je adherencija od strane ispitanika bila visoka, oko 89,6% i kretala se od 70,8% (Švedska) i 99,3% (Rumunjska) (62).

Model za ispitivanje prediktivnih faktora za primjenu kvetiapina XR u monoterapiji je bila skupina od 692 ispitanika i još 98 ispitanika koji su već bili na monoterapiji kvetiapinom XR. Terapija i vrijeme uzimanja terapije koju su prethodno uzimali bili su ključni faktori za monoterapiju. Ispitanici koji su bili stariji od 40 godina, bili su manje suradljivi za uzimanje kvetiapina XR kao monoterapiju, dok su oni koji su bili na terapiji antidepresivima (triciklički, SSRI, SNRI) bez obzira na godine, pristali na monoterapiju kvetiapinom XR i bili su suradljivi (62).

Ova retrospektivna opservacijska studija je dizajnirana sa svrhom da se procijene karakteristike ispitanika koji su pod nadzorom liječnika koji im je ujedno propisao kvetiapin XR kao terapiju za liječenje velikog depresivnog poremećaja da se vidi koliko će se i da li će se uopće poboljšati bolesnikova kvaliteta života. U odnosu na medicinsku dokumentaciju ispitanika i liječničku dokumentaciju gdje su zabilježene depresivne epizode i hospitalizacije, ispitanici koji završe na terapiji kvetiapinom XR ili im je to preporučena terapija, imaju teži oblik velikog depresivnog poremećaja.

Preporučene doze kvetiapina XR za liječenje velikog depresivnog poremećaja kreću se od 50 do 300mg/dan. Većina bolesnika u ovoj studiji je uzimala kvetiapin XR u preporučenoj dozi, dok je dio bolesnika uzimao lijek u dozi većoj od najveće dozvoljene. Istraživanje je pokazalo

da se prisutnost psihotičnih simptoma za vrijeme depresivnih epizoda moglo povezati s davanjem veće doze kvetiapina XR od preporučene. Kao ideja za propisivanje kvetiapina XR kao monoterapije u velikom depresivnom poremećaju može poslužiti prethodno liječničko iskustvo s kvetiapihom XR u liječenju bipolarnе depresije.

Nedostatak ove studije je što je bio manji broj od očekivanog, kako ispitanika, tako i liječnika. Najčešće "prepreke" su bile: nepouzđane reakcije od potencijalno prihvatljivih ispitanika, nedostatak potpisanih pristanaka za sudjelovanje u istraživanju od strane ispitanika i nepouzđan broj hospitalizacija koje su se dogodile prije primjene kvetiapina XR.

Studija pokazuje sličnosti upotrebe lijeka među zemljama koje su sudjelovale u istraživanju i njihovu suglasnost da se kvetiapin XR može koristiti kao dodatna terapija antidepresivu u liječenju depresivnih epizoda kod velikog depresivnog poremećaja u dozama od 50-300mg/dan pod posebnim nadzorom liječnika.

U svim studijama zabilježene su slične nuspojave i slični razlozi za odustajenje od daljnjeg ispitivanja. Najčešće nuspojave i razlog ("bolesnici nisu spremni nastaviti terapiju") za odustajenje od daljnjeg liječenja su pojava insomnije i glavobolje (kvetiapin XR 150mg/dan) te mučnina i insomija (kvetiapin XR 300mg/dan) i to prilikom prekida liječenja u trajanju od 2 tjedna. Od drugih nuspojava zabilježene su akatizija, nemir, tremor (ekstrapiramidalni simptomi), seksualna disfunkcija, povećanje glukoze, kolesterola i triglicerida u krvi. Od ozbiljnijih nuspojava, zbog kojih su bolesnici bili isključeni iz ispitivanja su bile pojava suicidalnih misli u trajanju od 4-5 dana, tranzitorni ishemični napad i cervikalni spondilitis (63).

## V. RASPRAVA

Unatoč tome što je danas depresija jedan od vodećih zdravstvenih problema, oko polovine depresivnih bolesnika ostane i dalje neprepoznato, većina ih se ne liječi, dok se manji broj liječi prema suvremenim načelima. Za ispravno i upješno liječenje depresije važno je postaviti ispravnu dijagnozu depresivnog poremećaja u odnosu na intezitet i prateći komorbiditet.

Danas su u liječenju depresije dostupne razne terapijske mogućnosti počevši od antidepresiva različitih mehanizama djelovanja, augmentativnih sredstava kao što su antipsihotici, stabilizatori raspoloženja ili neki hormoni, pa do elektrokonvulzivne terapije i psihoterapije. Dijagnosticiranje depresije, pa tako i određivanje ispravne terapije, je uvelike otežano zbog učestalih komorbiditeta, najčešće su to anksiozni poremećaji i sindrom ovisnosti ili neki od poremećaja ličnosti, koji su u uskoj vezi s depresijom.

Ovim radom se, kroz pregled literature i na temelju provedenog upitnika u ljekarni, pokušao prikazati problem i težina depresije kao bolesti, uloga i učinkovitost kvetiapina u liječenju velikog depresivnog poremećaja te subjektivni dojam bolesnika o utjecaju kvetiapina na tijek bolesti u konkretnom njihovom slučaju. Rezultati provedenog istraživanja temeljenog na upitniku su bili komplementarni proučenoj i pretraženoj literaturi. Uvođenjem kvetiapina kao dodatne terapije u liječenju depresije i velikog depresivnog poremećaja, pokazalo se vrlo uspješnim i kod ispitanika koji su sudjelovali u upitniku provedenom u ljekarni te kod ispitanika u pretraženoj literaturi/ispitivanjima. Znatno su se smanjili depresivni i psihotični simptomi i na taj način poboljšala kvaliteta života, što je bio i cilj. Također će se kroz ovaj rad, na neki način, pokušati pridonijeti u budućem kreiranju hrvatskih smjernica za liječenje velikog depresivnog poremećaja.

Kao što je već navedno, kao prvi lijekovi izbora za liječenje depresije su antidepresivi. Nerijetko je veliki depresivni poremećaj popraćen psihotičnim obilježjima i anksioznošću pa i

poremećajem ličnosti kao psihijatrijskim komorbiditetom, što u konačnici znatno remeti bolesnikovo svakodnevno psihosocijalno funkcioniranje. Zbog svega toga, sama terapija antidepresivima nije se pokazala dovoljnom za uspješno liječenje, što ujedno rezultira i slabijom adherencijom od strane bolesnika.

Kao vrlo uspješna augmentativna terapija pokazala se terapija atipičnim antipsihoticima, posebno kvetiapiinom.

Unatoč tome što se pokazao vrlo učinkovit u liječenju depresije, za kvetiapin još uvijek ne postoji odobrena indikacija u ovom području. U odnosu na druge antipsihotike, ono što ga čini posebnim je njegovo trojno djelovanje: inhibira dopaminsku neurotransmisiju (antipsihotično djelovanje), modulira serotoninsku transmisiju (antidepresivno djelovanje) i blokira noradrenalinski transport (anksiolitičko djelovanje). Upravo ovakav način djelovanja, naročito u kombinaciji s antidepresivima, pokazao je kako se kvetiapin i antidepresivi međusobno upotpunjuju u djelovanju i dovode do uspješnog liječenja velikog depresivnog poremećaja. Nadalje, pokazalo se da njegovo uvođenje u terapiju dovodi do redukcije anksioznosti i psihotičnih simptoma regulacije sna, na što su se bolesnici najčešće tužili. Osim toga, dovodi do smanjenja pojave rezidualnih simptoma i povećane stope remisije, a u konačnici i do izlječenja. Također se pokazalo da je pojavnost neželjenih reakcija dosta niska, naročito kada su u pitanju akutni ekstrapiramidni simptomi koji su nerijetko prateća nuspojava antipsihotika, poglavito prve generacije. Zbog svega toga, augmentacija kvetiapina antidepresivu u kliničkoj praksi se pokazala kao učinkovita i sigurna opcija u liječenju velikog depresivnog poremećaja koja dugoročno vodi funkcionalnom oporavku bolesnika.

Važno je napomenuti da je veliki depresivni poremećaj prava bolest koja neće proći sama od sebe i stoga zahtjeva aktivno i pravovremeno liječenje. Pri liječenju depresije treba se držati temeljnih postulata: započeti s terapijom što prije, pravilno izabrati antidepresiv, dovoljno dugo liječiti odgovarajućim lijekovima u odgovarajućoj dozi, uključiti augmentacijsku terapiju

što prije ako je to potrebno. Ovo posljednje se poglavito odnosi na kliničke slike karakterizirane psihotičnim obilježjima gdje je augmentacija kvetiapina antidepresivu rezultirala pozitivnim ishodom i poboljšanom suradljivošću, a u konačnici i izlječenjem.

## VI. ZAKLJUČAK

Depresija je teška, ali izlječiva bolest. Što je bolesnik više svjestan svoje bolesti i više zna, lakše će doći do izlječenja. Uz pravilno odabranu terapiju potrebna je primjena psihoedukacijskih i psihoterapijskih metoda liječenja te postizanje prvih znakova oporavka kroz period od više tjedana što bolesniku treba detaljno objasniti. Zbog sve više prisutnih psihotičnih i anksioznih simptoma u depresivnim poremećajima, antidepresivi kao monoterapija, nisu više dostatni za liječenje istih. Iz tih razloga sve se više u liječenje depresije uključuju i druge vrste lijekova, kao augmentativna terapija. Najuspješniji u tom slučaju su se pokazali atipični antipsihotici, a među njima se posebno istaknuo kvetiapin. Kvetiapin se istaknuo zbog svog jedinstvenog mehanizma djelovanja i afiniteta prema pojedinim receptorima (dopaminski, serotoninški i noradrenalinški). Pokazao se uspješnim u snižavanju anksioznih i psihotičnih simptoma te je ujedno pridonio uz antidepresive sniženju depresivnih simptoma kod bolesnika oboljelih od depresije i velikog depresivnog poremećaja. Kod uključivanja kvetiapina u liječenje velikog depresivnog poremećaja treba znati sljedeće:

- Nije indiciran kao monoterapija
- Dozvoljeno je propisivanje samo kao dodatne terapije antidepresivu
- Moguće je propisivanje kao dodatne terapije kada liječenje već postojećim antidepresivom nije pokazalo rezultate ili kod suboptimalnog terapijskog odgovora

Liječenje depresivnog poremećaja iziskuje puno truda, veliku suradljivost i nadasve veliko povjerenje od strane bolesnika.

## VII. LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition (DSM-V). Arlington, VA. 2013; str.155-233.
2. Karlović D. Klinička obilježja i dijagnoza, 2017. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/13405/Depresija-klinicka-obiljezja-i-dijagnoza.html>. Pristupljeno: 07.06.2018.
3. Pae CU, Wang SM, Lee SY i sur. Early switch strategy in patients with major depressive disorder. Expert Rev Neurother. 2012;12:1185-1188.
4. Šagud M, Mihljević-Peješ A, Živković M i sur. Antipsychotics as atidepressants: what is the mechanism?. Psychiatria Danubina 2011;23(3):302-7.
5. Šagud M, Mihljević Peješ A. Antipsihotici: farmakodinamske razlike, 2011. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/5530/Antipsihotici-farmakodinamske-razlike.html>. Pristupljeno: 06.03.2017.
6. Schmitt JA, Wingen M, Ramaekers JG, Evers EA, Riedel WJ. Serotonin and human cognitive performance. Curr Pharm Des. 2006;12:2473-86.
7. Serotonin. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin>. Pristupljeno: 01.05.2019.
8. Kema IP, de Vries EG, Maskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 2000;747:33-48.
9. Noradrenaline. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norepinephrine>. Pristupljeno: 01.05. 2019.
10. Dopamine. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dopamine>. Pristupljeno: 01.05. 2019.
11. Sarubin N, Nothdurfter C, Schmotz C i sur. Impact on cortisol and antidepressant efficacy of quetiapine and escitalopram in depression. Psychoneuroendocrinology. 2014;39:141-151.

12. Glutamate. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glutamate>.  
Pristupljeno: 01.05. 2019.
13. Bland P. Tackling depression in patients with chronic conditions. *Practitioner*. 2010;254(1725):28-32.
14. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress Anxiety*. 2014;31:459-471.
15. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A i sur. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(8):769-784.
16. Dichter GS, Gibbs D, Smoski MJ. A Systematic Review of Relations between Resting-State functional-MRI and Treatment Response in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2015;172:8-17.
17. Ball TM, Stein MB, Paulus MP. Toward the application of functional neuroimaging to individualized treatment for anxiety and depression. *Depress Anxiety*. 2014;31:920-933.
18. Fava M, Ball S, Nelson JC i sur. Clinical relevance of fatigue as a residual symptom in major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2014;31:250-257.
19. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Astrom M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo-and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):526-539.
20. Malhi GS, Bassett D, Boyce P i sur. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49(12):1087-1206.



21. Spielmans GI, Berman MI, Lindardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLOS Medicine*. 2013;10(3):1161-1182.
22. Mihaljević Peleš A, Šagud M. Dijagnoza depresije, 2014. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/9301/Dijagnoza-depresije.html>. Pristupljeno: 20.11.2017.
23. Mihaljević Peleš A. Poremećaji raspoloženja-klasifikacija, diferencijalna dijagnoza i liječenje, 2017. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/12381/Poremecaji-raspolozenja-klasifikacija-diferencijalna-dijagnoza-i-lijecenje.html>. Pristupljeno: 11.06.2018.
24. Zhou X, Keitner GI, Qin B i sur. Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(11):60-67.
25. Folnegović-Šmalc V, Folnegović-Grošić P, Heingsberg N i sur. Farmakoterapija depresije. *MEDICUS*. 2004;13(1):31-39.
26. Galynker I, Khan A, Grebchenko Y i sur. Low-dose risperidone and quetiapine as monotherapy for comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:544.
27. Kudlow PA, Cha DS, McIntyre RS. Predicting treatment response in major depressive disorder: the impact of early symptomatic improvement. *Can J Psychiatry*. 2012;57:782-788.
28. Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22:1-9.
29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition (DSM-V)*. Arlington, VA. 2013, str.167.

30. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S i sur. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongonig antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.*2010;13:917-932.
31. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry.*1 2004; 49(2):124-138.
32. Perlman K, Benrimoh D, Israel S i sur. A Systematic Meta-Review of Predictors of Antidepressant Treatment Outcome in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.*2019;243:503-515.
33. Gibiino S, Marsano A, Serretti A. Specificity profile of venlafaxine and sertaline in major depression:metaregression of double-blind, randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1-8.
34. Požganin I. Kako odabrati optimalnu terapiju za depresivnog bolesnika? ,2017. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/13682/Kako-odabrati-optimalnu-terapiju-za-depresivnog-bolesnika.html>. Pristupljeno: 06.06.2018.
35. Trivedi MH, Fava M, Wisiniewski SR i sur. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1243-1252.
36. Jakovljević M. Racionalna primjena antidepressiva: cjelovit pristup bolesniku. *MEDICUS* 2004;13(1):41-48.
37. Mathews J, Garcia KS, Mintun MA, Sheline YI. Antidepressant efficacy of olanzapine as monotherapy in major depressive disorder, without psychosis: a pilot study. *Psychiatry Res.* 2006;146(2):149-155.
38. Daly EJ, Trivedi MH. A review of quetiapine in combination with antidepressant therapy in patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(6):855-867.

39. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2009;166:980-991.
40. Citrome L. Adjunctive aripiprazole, olanzapine, or quetiapine for major depressive disorder: an analysis of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Postgrad Med*. 2010;122:39-48.
41. Goldstein JM. The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;3(4):339-349.
42. Pringsheim T, Gardner D, Patten SB. Adjunctive treatment with quetiapine for major depressive disorder: are the benefits of treatment worth the risks? *BMJ*. 2015;350:569-580.
43. Kjelby E, Jorgensen HA, Kroken RA, Loberg EM, Johnsen E. Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone: a pragmatic, randomized trial. *BMC Psychiatry*. 2011;11:145.
44. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:975-981.
45. Moller HJ. Antipsychotic and antidepressive effects of second generation antipsychotics: two different pharmacological mechanisms?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(3):190-201.
46. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):199-204.
47. Gudelj L. Kvetiapin u liječenju velikog depresivnog poremećaja, 2014. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/8906/Kvetiapin-u-lijecenju-velikog-depresivnog-poremecaja.html>. Pristupljeno: 11. 25. 2016.

48. Li R, Wu R, Chen J i sur. A Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study of Quetiapine XR Monotherapy or Adjunctive Therapy to Antidepressant in Acute Major Depressive Disorder with Current Generalized Anxiety Disorder. *Psychopharmacol Bull.* 2016;46(1):8-23.
49. Quetiapine fumarate. Dostupno na:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5002#section=2D-Structure&fullscreen=true>.  
Pristupljeno: 05. 01.2019.
50. Živković M. Kvetiapin iskustvo hrvatskih psihijatara, 2014. Dostupno na:  
<http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/10335/Kvetiapiniskustvohrvatskihpsihijatara.html>.  
Pristupljeno: 06.03.2017.
51. Maneeton N, Maneeton B, Srisurapanont M i sur. Quetiapine monotherapy in acute phase for major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, placebo controlled trials. *BMC Psychiatry.* 2012;12:160.
52. DeVane CL, Nemeroff CB. Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(7):509-522.
53. Daly EJ, Trivedi MH. A review of quetiapine in combination with antidepressant therapy in patients with depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3(6):855-867.
54. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(2):199-204.
55. Ignacio ZM, Calixto AV, da Silva RH, Quevedo J, Reus GZ. The use of quetiapine in the treatment of major depressive disorder: Evidence from clinical and experimental studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;86:36-50.

56. Trivedi MH, Bandelow B, Papakostas GI i sur. Evaluation of the effects of extended release quetiapin fumarate monotherapy on sleep disturbance in patients with major depressive disorder: a pooled analysis of four randomized acute studies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16(8):1733-1744.
57. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M i sur. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord*. 2011;128(1-2):83-94.
58. Pathak S, Johns ES, Kowatch RA. Adjunctive quetiapine for treatment-resistant adolescent major depressive disorder: A case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15:696-702.
59. Bauer M, Demyttenaere K, El-Khalili N i sur. Pooled analysis of adjunct extended-release quetiapine fumarate in patients with major depressive disorder according to ongoing SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(1):16-25.
60. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:540-549.
61. Thase ME, Demyttenaere K, Earley WR i sur. Extended-release quetiapine fumarate in major depressive disorder: analysis in patients with anxious depression. *Depress Anxiety*. 2012;29(7):574-586.
62. Brody RS, Liss CL, Wray H i sur. Results from a drug utilization study of extended release quetiapine fumarate prescribed by psychiatrists as treatment for major depressive disorder in selected countries in the European Union. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018;33(2):59-65.

63. Gao K, Kemp DE, Fein E i sur. Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and gernalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(8):1063-1071.