

# Liječenje depresije kod žena u menopauzi kombinacijom antidepresiva i hormonskog nadomjesnog liječenja

---

Petričević, Antonija

Professional thesis / Završni specijalistički

2016

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:855272>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-20**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Antonija Petričević

LIJEČENJE DEPRESIJE KOD ŽENA U MENOPAUZI  
KOMBINACIJOM ANTIDEPRESIVA I HORMONSKOG  
NADOMJESNOG LIJEČENJA

Specijalistički rad

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Antonija Petričević

LIJEČENJE DEPRESIJE KOD ŽENA U MENOPAUZI  
KOMBINACIJOM ANTIDEPRESIVA I HORMONSKOG  
NADOMJESNOG LIJEČENJA

Specijalistički rad

Zagreb, 2015.



PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij kliničke farmacije

Mentor rada: prim.dr.sc. Miroslav Herceg, dr.med. spec. psihijatar

Specijalistički rad obranjen je dana 17.09.2015. u/na Farmaceutsko – biokemijskom fakultetu, Ante Kovačića 1, Zagreb pred Povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

2. dr. sc. Miroslav Herceg, znan.sur.

3. dr. sc. Srećko Marušić, znan. sur.

Rad ima 100 listova.

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

*Zahvaljujem se prim. dr. sc. Miroslavu Hercegu što mi je tijekom izrade ovog specijalističkog rada uvijek bio na raspolaganju, te na uloženom strpljenju, korisnim stručnim savjetima, ohrabrenju, ustrajnosti i motivaciji.*

*Zahvaljujem se svojoj obitelji na bezrezervnoj podršci, snazi, motivaciji i ljubavi kojom su me pratili, te na svim onim vrijednostima kojima su me obogatili.*

*Na poseban način hvala svim mojim kolegama i posebnim osobama u mom životu koji su u mene vjerovali i davali smisao svim mojim naporima i trudu uloženom u znanje.*

## **SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog specijalističkog rada je utvrditi, te prikazati postoje li u liječenju depresije žena u menopauzi prednosti kombinirane terapije antidepresivima i hormonskim nadomjesnim liječenjem u odnosu na monoterapiju kako antidepresivima, tako i hormonskim nadomjesnim liječenjem.

**Materijal i metode:** Pri izradi i oblikovanju ovog rada napravljen je sustavni i retrospektivni pregled literature iz područja psihijatrijskih poremećaja, psihofarmakoterapije i ginekološke endokrinologije s naglaskom na terapijske mogućnosti. Korišteni su Sažeci opisa svojstava lijekova registriranih unutar proučavanih terapijskih skupina, baze interakcija Lexicomp i Drugs.com, te pretraga baze podataka PubMed za ključne riječi: antidepresivi, antidepresivni učinci estrogena, depresija, depresija kod žena, hormonsko nadomjesno liječenje, interakcije antidepresiva, interakcije estrogen-serotonin, kombinirana terapija depresije, postmenopauzalna depresija. Na temelju odabranih radova, saznanja o pojedinim lijekovima i terapijskim skupinama kojima pripadaju, njihovoj farmakokinetici i farmakodinamici, izvedeni su zaključci i vlastita razmatranja o proučavanoj tematici.

**Zaključci:** Mogućnost kombinirane terapije utemeljena je prije svega na spoznaji kako promjene u reproduktivnom statusu utječu na odgovor na terapiju antidepresivima. Dok monoterapija estrogenima nudi rješenja u vidu ublažavanja somatskih i blagih simptoma žena u perimenopauzi, monoterapija antidepresivima ima svoje mjesto kod žena koje imaju kontraindikaciju za primjenu estrogena ili po završetku njihove primjene. S obzirom na pregled interakcija ovih dviju skupina lijekova, preporuka je prednost dati antidepresivima koji na svom putu ne koriste CYP3A4, kao i CYP1A2 izoenzim, te izbjegavati Gospinu travu kao eventualni antidepresiv izbora. Najbolje rezultate

kombinirane terapije s estrogenima pokazali su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI). Bolji odgovor na SSRI primjenjen u kombinaciji s hormonskim nadomjesnim liječenjem uočen je tijekom kasne perimenopauze i prve godine nakon menopauze, te u postmenopauzi u odnosu na monoterapiju estrogenom i placebo. S obzirom da je depresija znatno teža i otpornija na uobičajene antidepressive upravo u postmenopauzi, kombinirana terapija nudi bolji terapijski rezultat.



## **SUMMARY**

**Objectives:** The aim of this specialist study is to establish, and to show if there are any treatments for depression in menopausal women. To show the benefits of combination therapy with antidepressants, hormone replacement therapy compared to monotherapy with antidepressants, and hormone replacement therapy.

**Materials and Methods:** The development and shaping of this work was done in a systematic and retrospective review of the literature in the field of psychiatric disorders, pharmacotherapy and gynecological endocrinology with emphasis on therapeutic options. They used Summaries of Product Characteristics of drugs registered in these studied treatment groups: the database interaction Lexicomp and Drugs.com, and search of the database PubMed for keywords: antidepressants, antidepressive effects of estrogen, depression, depression in women, hormone replacement therapy, interactions of antidepressants, estrogen-serotonin interactions, combined therapy in depression, postmenopausal depression. On the basis of selected works, knowledge of certain drugs, their pharmacokinetics, pharmacodynamics conclusions were made, and proper consideration of the studied subject.

**Conclusion:** The possibility of combination therapy is based first of all on the fact of how changes in the reproductive status affect the response to treatment with antidepressants. While estrogen monotherapy provides solutions in terms of mitigation of somatic and mild symptoms. For women in perimenopausal, antidepressant monotherapy has its place with women who have a contraindication to the use of estrogen or after completion of their application. Regarding to the review of the interaction of these two classes of drugs, it is recommended that priority should be given to antidepressants which do not use CYP3A4, CYP1A2 isoenzyme, and avoid St.

John's wort as a possible antidepressant of choice. The best results of the combined treatment with estrogen showed selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Better response to SSRI administered in combination with hormone replacement therapy has been noticed during the late perimenopausal and the first year after menopause, and postmenopausal in comparison to estrogen monotherapy and placebo. Since depression is significantly heavier and is resistant to usual antidepressants, that postmenopausal combined therapy offers better therapeutic result.

## SADRŽAJ

I. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
II. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	3
III. MATERIJAL I METODE .....	4
IV. RASPRAVA .....	5
1. DEPRESIJA .....	5
1.1. Definicija .....	5
1.2. Povijesni pregled .....	6
1.3. Epidemiologija .....	8
1.3.1. Učestalost depresije kod žena .....	9
1.4. Etiologija .....	10
1.4.1 Genetska podloga .....	10
1.4.2. Okolišni čimbenici .....	10
1.4.3. Biokemijski čimbenici .....	11
1.4.3.1. Serotonin (5-hidroksitriptamin)-molekula sreće .....	12
1.4.3.2. Noradrenalin-molekula energije .....	12
1.4.3.3. Dopamin-molekula zadovoljstva .....	13
1.4.3.4. L-glutamat .....	13
1.4.4. Endokrinološki čimbenici .....	14
1.4.5. Fizička bolest .....	14
1.4.6. Nuspojave lijekova .....	15
1.5. Klinička slika .....	16
2. KLIMAKTERIJ, MENOPAUZA I POSTMENOPAUZA.....	18
2.1. Definicije .....	18
2.1.1. Menopauza .....	18
2.1.2. Postmenopauza .....	19
2.1.3. Perimenopauza .....	19

2.1.4. Klimakterij .....	20
2.1.5. Premenopauza .....	20
2.2. Endokrinološke promjene .....	21
2.2.1. Promjene značajne za period premenopauze .....	21
2.2.2. Promjene značajne za period postmenopauze .....	22
2.3. Kliničke promjene .....	23
2.3.1. Vazomotorne tegobe .....	24
2.3.2. Urogenitalne tegobe .....	24
2.3.3. Kardiovaskularne bolesti .....	25
2.3.4. Osteoporoza .....	26
2.3.5. Promjene kose kože i zubi .....	27
2.3.6. Promjene tjelesne težine .....	28
2.3.7. Depresija .....	28
2.3.7.1. Čimbenici rizika .....	29
3. ANTIDEPRESIVI .....	31
3.1. Povijesni pregled razvoja antidepresiva .....	31
3.2. Farmakoterapija depresije .....	33
3.3. Klasifikacija antidepresiva .....	34
3.3.1. Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori) .....	34
3.3.2. Triciklički antidepresivi (TCA) .....	35
3.3.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) .....	38
3.3.4. Blokatori ponovne pohrane noradrenalina.....	41
3.3.5. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina .....	42
3.3.6. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina .....	44
3.3.7. Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi .....	45
3.3.8. Modulatori unosa serotonina .....	46
3.3.9. Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5HT2c receptora .....	46
3.3.10. Inhibitori ponovne pohrane serotonina s dodatnim učinkom na serotoninske receptore .....	47

3.3.11. Preparati Gospine trave .....	48
4. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE .....	50
4.1. Indikacije za primjenu hormonskog nadomjesnog liječenja .....	51
4.2. Kontraindikacije za hormonsko nadomjesno liječenje .....	52
4.3. Vrste hormonskog nadomjesnog liječenja .....	52
4.3.1. Liječenje estrogenima .....	52
4.3.2. Liječenje progestagenima .....	53
4.3.3. Liječenje kombinacijama estrogena i progestagena .....	55
4.4. Dobrobiti hormonskog nadomjesnog liječenja .....	55
4.4.1. Zaštitni učinak na kardiovaskularni sustav .....	56
4.4.2. Zaštitni učinak na zdravlje kostiju .....	57
4.4.3. Učinci na vazomotorne tegobe .....	57
4.4.4. Učinci na psihološke simptome .....	58
4.4.5. Smanjenje rizika malignih bolesti .....	59
4.5. Rizici povezani s upotrebom hormonskog nadomjesnog liječenja .....	59
4.5.1. Kardiovaskularni rizici .....	59
4.5.2. Maligne bolesti .....	60
4.5.3. Ostala stanja .....	61
4.6. Interakcije .....	61
4.7. Nuspojave .....	62
4.7.1. Nuspojave liječenja estrogenima .....	62
4.7.2. Nuspojave liječenja progestagenima .....	62
5. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI DEPRESIJE ŽENA U MENOPAUZI .....	63
5.1. Antidepresivni učinci estrogena .....	63
5.1.1. Estrogeni i monoaminski neurotransmitterski sustav .....	66
5.1.1.1. Estrogeni i serotonin .....	66
5.1.1.2. Estrogeni i noradrenergički sustav .....	69
5.1.1.3. Estrogeni i dopaminergički sustav .....	69
5.1.2. Interakcije estrogena s neurotrofnim faktorima .....	70

5.1.2.1. Estrogenska regulacija BDNF (Brain derived neurotrophic factor) .....	70
5.1.2.2. Učinci estrogena na neuroplastičnost .....	70
5.1.3. Estrogeni i HPA os (hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda) .....	71
5.2. Estrogeni kao monoterapija depresivnih poremećaja .....	72
5.3. Sinergistički učinak estrogena i antidepresiva .....	75
5.3.1. Razine sinergističkog učinka .....	76
5.3.2. Pozitivni učinci sinergije .....	76
5.3.3. SSRI i estrogeni .....	78
5.4. Antidepresivi kao monoterapija depresivnih poremećaja u menopauzi .....	79
5.5. Interakcije antidepresiva i hormonskog nadomjesnog liječenja .....	80
V. ZAKLJUČCI .....	83
VI. LITERATURA .....	86
VII. ŽIVOTOPIS .....	100

# **LIJEČENJE DEPRESIJE KOD ŽENA U MENOPAUZI KOMBINACIJOM ANTIDEPRESIVA I HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA**

## **SAŽETAK**

Mogućnost kombinirane terapije utemeljena je na spoznaji kako promjene u reproduktivnom statusu utječu na odgovor na terapiju antidepresivima. Pregled literature nudi sve više dokaza o pozitivnim učincima estrogena na raspoloženje. Dok monoterapija estrogenima nudi rješenje za ublažavanje somatskih i blagih simptoma žena u perimenopauzi, monoterapija antidepresivima ima važnu ulogu kod žena s ograničenjima za primjenu estrogena ili po završetku njihove primjene. Prednosti estrogena uključenih u terapiju antidepresivima je, prije svega ubrzan odgovor i skraćena prilagodba na terapiju antidepresivima. Kombinacija ovih dviju skupina ukazuje na veću učinkovitost u kontroli simptoma velike depresije žena u perimenopauzi s predhodnim djelomičnim odgovorom na antidepresive, te u postmenopauzi gdje je depresija teža i otpornija na antidepresive. Sinergistički učinak je najbolje vidljiv sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI).

## **TREATMENT OF DEPRESSION IN MENOPAUSAL WOMEN WITH A COMBINATION OF ANTIDEPRESSANTS AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY**

### **SUMMARY**

Possibility of combination therapy is based on the knowledge of how changes in the reproductive status affect the response to treatment with antidepressants. A literature review provides more evidence of the positive effects of estrogen on mood. While estrogen monotherapy provides a solution for the somatic and mild symptoms in perimenopausal women, monotherapy with antidepressants has an important role in women with contraindications for the estrogen use or upon completion of their application. The benefit of estrogen combined with antidepressants is, at the first place, rapid response and shortened adaptation to antidepressant. The combination of these two groups indicates greater efficiency in controlling the symptoms of major depression in perimenopausal women with a low response to previously antidepressant therapy, and postmenopausal where depression is more severe and more resistant to antidepressants. The synergistic effect is most noticeable with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

## I. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Poremećaji raspoloženja čine, u psihijatrijskoj klasifikaciji, danas najzastupljeniju skupinu. Promjena u smjeru sniženja raspoloženja, bez pravog razloga ili razloga nesrazmjernog jačini tuge, bez prestanka ili ponovljena, ometa svakodnevno funkcioniranje, te umanjuje kvalitetu života oboljele osobe i osoba u neposrednoj okolini. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, depresija se nalazi na 4. mjestu najvažnijih zdravstvenih problema, s predviđanjima uspona na 2. mjesto do 2020. godine, koje kada se izdvoje samo žene, već sada zauzima. Pretpostavlja se kako je dvostruko povećana incidencija depresije kod žena u odnosu na muškarce povezana upravo s hormonalnim varijacijama. Ovaj rad će pokušati prikazati i sve ostale čimbenike (genetske, biološke, okolišne, društvene i psihološke) koji dodatno doprinose i međusobno se isprepleću u etiologiji, kliničkoj slici i terapijskim mogućnostima depresije žena kroz prijelaz u menopauzu.

Nepredvidljivost fluktuacije hormona, udružene sa stresom, slikom vlastitog tijela, seksualnosti, neplodnosti ili starenja, pojedinačno ili kombinirane uzrok su emocionalne nestabilnosti koja često vodi u smjeru promjena raspoloženja ili depresije. Upravo su složenost i međusobna isprepletenost hormonalnih promjena i promjena raspoloženja, izazov u smislu pronalaženja terapijskih rješenja za bezbrižan put i očuvanje kvalitete života žena u ovoj fazi.

Sadržaj rada nudi pregled mogućnosti monoterapije antidepresivima čija zastupljenost u propisivanju prati porast incidencije poremećaja raspoloženja što ih svakako svrstava među najpropisivanije lijekove današnjice. Ujedno, rad skreće pozornost na dobrobiti hormonskog nadomjesnog liječenja kao najprirodnijeg i najpogodnijeg rješenje za tegobe menopauze s naglaskom na pravovremeni početak



primjene u svrhu rane korekcije hormonalnih promjena u samoj perimenopauzi, kao podloge djelotvornosti antidepresiva.

Kod žena u postmenopauzi, zabilježena je smanjena učinkovitost antidepresiva u odnosu na žene u perimenopauzi. Pregled literature sugerira kako podlogu navedenih spolnih i dobnih razlika u epidemiologiji depresije čine upravo spolni hormoni. Dva su glavna mehanizma odgovorna za učinke estrogena na depresiju i ponašanja nalik antidepresivima, utjecaj na monoaminergički sustav i interakcije s neurotrofnim faktorima, te unutar toga brojna preklapanja s antidepresivima. U odnosu na terapiju antidepresivima za čiji je potpuni učinak potrebno otprilike dva tjedna, estrogeni svoje antidepresivima nalik učinke razvijaju puno brže. Ujedno, otvara se mogućnost terapije estrogenima kod žena koje ne reagiraju na terapiju antidepresivima i u konačnici mogućnost kombinirane terapije temeljene na sinergističkom učinku estrogena i antidepresiva, posebno inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI).

## **II. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog specijalističkog rada je utvrditi, te prikazati postoje li u liječenju depresije žena u menopauzi prednosti kombinirane terapije antidepresivima i hormonskim nadomjesnim liječenjem u odnosu na monoterapiju kako antidepresivima, tako i hormonskim nadomjesnim liječenjem.

### **III. MATERIJAL I METODE**

Pri izradi i oblikovanju ovog rada napravljen je sustavni i retrospektivni pregled literature iz područja psihijatrijskih poremećaja, psihofarmakoterapije i ginekološke endokrinologije. Korišteni su Sažeci opisa svojstava lijekova registriranih unutar proučavanih terapijskih skupina, baze interakcija Lexicomp i Drugs.com, te pretraga baze podataka PubMed za ključne riječi: antidepresivi, antidepresivni učinci estrogena, depresija, depresija kod žena, hormonsko nadomjesno liječenje, interakcije antidepresiva, interakcije estrogen-serotonin, kombinirana terapija depresije, postmenopauzalna depresija.

Na temelju odabranih radova, saznanja o pojedinim lijekovima i terapijskim skupinama kojima pripadaju, njihovoj farmakokinetici i farmakodinamici, izvedeni su zaključci i vlastita razmatranja o proučavanoj tematici.

## **IV. RASPRAVA**

### **1. DEPRESIJA**

#### **1.1. Definicija**

Riječ „depresija“ podrijetlom je iz latinskoga jezika – lat. depressio dolazi od lat. deprimere što znači potisnuti, pritisnuti, udubiti ili potlačiti. Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, depresija je čest mentalni poremećaj karakteriziran osjećajem tuge, gubitkom interesa i zadovoljstva, osjećajem krivnje ili sniženog samopouzdanja, često popraćen poremećajima sna i apetita, osjećajem umora i smanjenom koncentracijom (1).

Poremećaji raspoloženja čine veliku skupinu poremećaja, koji su prema zastupljenosti u populaciji najveća danas prisutna skupina u psihijatrijskoj klasifikaciji. S obzirom da je kod ovih poremećaja osnovna psihopatološka promjena, promjena raspoloženja, danas se umjesto o afektivnim poremećajima češće govori o poremećajima raspoloženja. Raspoloženje se može mijenjati u dva smjera, prema povišenom raspoloženju koje može oscilirati od hipomanije do manije ili prema sniženom raspoloženju koje je u osnovi pojma depresija. Bitno je istaknuti da nije svaka promjena raspoloženja psihijatrijski poremećaj.

Sniženo raspoloženje je normalan odgovor na životne uspone i padove i obično prođe kroz nekoliko dana, međutim, u depresiji ovi simptomi ometaju svakodnevno funkcioniranje kroz duže vremensko razdoblje, te umanjuju kvalitetu života kako oboljele osobe, tako i osoba u neposrednoj okolini. Depresija nije obična tuga, ona uzrokuje duboke patnje i smatra se jednom od najmukotrpnijih bolesti uopće. Kad se tuga pojavi bez ikakvog pravog razloga ili je razlog nesrazmjerni jačini te tuge, ako ne

prestaje i ponavlja se, te čovjek zbog toga nije u stanju normalno živjeti, raditi i pri tom se veseliti životu, onda se radi o depresiji. Kod oboljelih od depresije, simptomi su prisutni svakodnevno u najmanjem trajanju od dva tjedna, često i više mjeseci prije nego osoba potraži stručnu pomoć.

Depresija nije homogen poremećaj, već složeni fenomen koji ima više podtipova i vjerojatno više od jedne etiologije. Uključuje predispoziciju za epizodne i često progresivne poremećaje raspoloženja, razlike u simptomatologiji u rasponu od blagih do teških simptoma sa ili bez psihotičnih obilježja i interakcije s drugim psihijatrijskim i somatskim poremećajima (2). Depresija je stoga prava bolest, ozbiljan duševni poremećaj koji se mora liječiti.

## **1.2. Povijesni pregled**

Povijesni dokumenti pisani od strane iscjelitelja, filozofa i pisaca kroz stoljeća ukazuju na dugogodišnje postojanje depresije kao zdravstvenog problema, kao i nastojanja za pronalaskom učinkovitih načina liječenja ove bolesti. Najraniji prikazi tzv. „melankolije“ pojavili su se u drevnim mezopotamskim tekstovima u drugom tisućljeću prije Krista. Tada se sve duševne bolesti pripisuju demonskoj opsjednutosti, a u samo liječenje uključeni su i svećenici. Prvo povijesno razumijevanje depresije definiralo ju je kao duhovnu, odnosno mentalnu, a ne fizičku bolest.

Literatura Starih Grka i Rimljana, kao i babilonska, kineska i egipatska civilizacija, uzroke duševnih bolesti nalaze u duhovima ili demonima, a za ublažavanje simptoma depresije koriste tehnike masaže, gimnastiku, posebnu prehranu, glazbu i kupke. Grčki liječnik Hipokrat, osobnost i mentalne bolesti povezuje s uravnoteženim ili neuravnoteženim tjelesnim tekućinama, dok uzrokom melankolije smatra povećanje

crne žuči u slezeni. Kao terapiju preporuča, uz puštanje krvi, kupke, tjelovježbu i dijetu. Za razliku od Hipokrata, slavni rimski filozof i državnik Ciceron tvrdio je da je melankolija uzrokovana bijesom, strahom i tugom, što joj svakako daje mentalnu, a ne fizičku podlogu.

1621. Robert Burton objavljuje „Anatomiju melankolije“ u kojoj opisuje psihološke, ali i socijalne uzroke depresije kao što su siromaštvo, strah i samoća, te nudi rješenja u vidu vježbe, putovanja, upotrebe purgativa kako bi se tijelo očistilo od toksina, biljnih lijekova i glazbe kao terapije. Depresiju po prvi puta od shizofrenije razlikuje njemački psihijatar Emil Kraepelin 1895. godine. U istom razdoblju psihoterapija postaje sve popularniji tretman u liječenju depresije. 1917. Sigmund Freud melankoliju objašnjava kao odgovor na gubitak, stvarni gubitak (npr. smrt supružnika) i simbolični gubitak (npr. neostvareni cilj). Freudovo se vjerovanje temelji na nesvjesnom gnjevu koji rezultira samo-mržnjom i samo-destruktivnom ponašanjem. Rješenje vidi u psihoanalizi, dok liječnici tog vremena na depresiju gledaju kao na fizičku bolest i poremećaj mozga.

Potkraj 19. i početkom 20. stoljeća, izvode se uglavnom neadekvatni tretmani koji uključuju lobotomiju i elektrokonvulzivnu terapiju što često dovodi do promjene osobnosti, nemogućnosti donošenja odluka, loših prosudbi, ponekad kome i smrti. 1950.-ih je prihvaćena klasifikacija koja dijeli depresiju u podtipove na temelju uzroka bolesti. Tako su *endogene* depresije uzrokovane genetikom ili nekim drugim fizičkim problemom, a s druge strane *neurotična* ili *reaktivna* depresija uzrokovana značajnim promjenama u okolini. I dok kod *endogenih* depresija oboljeli vide sami sebe kao izvor patnje i nose osjećaj krivnje, kod *neurotične* ili *reaktivne* depresije uzrok svojih problema vide izvan sebe, osjećaju se izolirano, napušteno i kao žrtve. Smatralo se da osobe s

*reaktivnom* depresijom razviju somatske simptome i sklonije su pokušaju samoubojstva kako bi zadobili pažnju i podršku ljudi oko njih.

Za današnje razumijevanje i klasifikaciju depresije zaslužni su Sir Martin Roth i Newcastle grupa koji razvrstavaju ključke manifestacije depresije od blage do teške psihotične, te odvajaju endogene i reaktivne podvrste depresije (3). Nakon otkrića učinkovitosti tuberkolostatika izoniazida u terapiji depresije 1952., započinje intenzivni razvoj kako lijekova, tako i prakse upotrebe istih u liječenju depresije. Kao odgovor na to, psihijatrija koja je do tada gledala na psihoterapiju kao terapiju izbora, počinje naglašavati korištenje lijekova kao primarnih tretmana za mentalne bolesti. U istom razdoblju, razvijaju se bihevizizam i obiteljski sustavi terapije kao popularne mogućnosti liječenja (4).

### **1.3. Epidemiologija**

Depresija se danas prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije nalazi na 4. mjestu ljestvice najvažnijih zdravstvenih problema s prevalencijom 5-10% (5,6). Ukoliko se izdvoje žene, depresija je već sada na drugom mjestu najzastupljenijih zdravstvenih problema, podjednako u zemljama s višim, srednjim i niskim standardom (1). Prema predviđanjima, depresija će 2020. godine biti drugi najvažniji svjetski zdravstveni problem odmah iza kardiovaskularnih bolesti, ako izdvojimo žene, najvažniji zdravstveni problem (7,8).

Depresija je već sada najčešći uzrok radne nesposobnosti i apsolutno najskuplja bolest na svijetu ako se uzme u obzir da u ovom trenutku pogađa oko 350 milijuna ljudi (2). Danas svaka deseta osoba ima šansu u životu oboljeti od depresije, a bolest se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi (9). Dijagnosticirana je već kod male djece, a prevalencija u dobi od 8 godina prema nekim autorima iznosi 3 do 6% (10), dok u

adolescentnoj dobi rizik naglo raste i doseže vrijednosti odraslih osoba. Treba imati na umu i visoku stopu suicida, naime oko 15% oboljelih od depresije počini samoubojstvo, a na svaku osobu koja izvrši samoubojstvo, 20 ili više ih pokušava okončati život (1). Depresija je često neprepoznata u kliničkoj praksi, posebice kad je u komorbiditetu sa somatskim bolestima. Prevalencija depresije u tjelesnih bolesnika varira od 8% do 60%. Žene su češće hospitalizirane od muškaraca, a najveći broj hospitalizacija kod oba spola u dobi je od 40 do 59 godina.

### 1.3.1. Učestalost depresije kod žena

Depresija se gotovo dvostruko češće (2:1) javlja kod žena u odnosu na muškarce. Učestalost depresije se stoga za muškarce procjenjuje na oko 11%, a za žene na 19%. Razlike spola u poveznici s depresijom variraju s godinama obzirom da muška i ženska djeca imaju podjednak postotak incidencije (11).

Žene imaju najveći rizik za razvoj depresivnih poremećaja tijekom fertilnih godina. Pretpostavlja se da je uzrok u hormonalnim varijacijama, koje se kod žena u generativnoj dobi odvijaju tijekom jednog mjeseca, što bitno utječe, u prvom redu na metabolizam serotonina. Međutim, vrlo je vjerojatno da se genetski, biološki, hormonski, okolišni, psihološki i društveni čimbenici isprepleću i doprinose razvoju i povećanoj incidenciji depresije kod žena. Žene su osjetljivije od muškaraca na stresom induciranu depresiju, ali i vremenske promjene što potvrđuje i podatak da više od 80% osoba sa sezonskim afektivnim poremećajem čine upravo žene. Depresija se kod žena može razviti u različitim fazama reproduktivnog ciklusa (predmenstrualni disforični poremećaj, depresija tijekom trudnoće, postporođajna depresija i depresija u menopauzi). Potvrđeno je da depresiju uzrokuju i ostali reproduktivno vezani događaji



kao što su neplodnost, pobačaj, upotreba oralne kontracepcije i hormonske nadomjesne terapije (11).

Prema nekim podacima čak 20-40% žena u reproduktivnoj dobi ima poteškoće tijekom predmenstrualnog perioda (12). Poteškoće uključuju depresivno raspoloženje, razdražljivost, tjeskobu i emocionalnu nestabilnost. 2-10% žena uočava teže smetnje u radu ili međuljudskim odnosima u lutealnoj fazi menstrualnog ciklusa. Depresija se može razviti kod žena bez obiteljske povijesti, ali je isto tako žene iz obitelji s povijesti depresije ne moraju razviti.

#### **1.4. Etiologija**

Kao i kod većine psihijatrijskih poremećaja, uzroci depresije nisu do dan danas sasvim razjašnjeni. Ipak, prema dostupnim podacima u osnovi depresije je kombinacija triju skupina čimbenika: genetskih, psiholoških i čimbenika okoline.

##### **1.4.1. Genetska podloga**

Incidencija afektivnog poremećaja velike depresije je oko 20 % unutar prvog koljena. Rizik afektivnog poremećaja kod djece obaju oboljelih roditelja je četiri puta veći u odnosu na kontrolnu skupinu, a dvostruko veći ukoliko je samo jedan oboljeli roditelj (13).

##### **1.4.2. Okolišni čimbenici**

Razna istraživanja potvrdila su utjecaj stresnih događaja, posebice dogotrajnih, na snižavanje razine neurotransmitera poput serotonina i noradrenalina, te na hiperaktivnost osi hipotalamus – hipofiza - nadbubrežna žlijezda s posljedičnim povećanjem kortizola u krvi. Činjenicu da depresija također utječe na fizičku strukturu mozga, moramo uzeti u obzir, jer teška depresija koja se ne liječi, može proizvesti

nepovratne fizičke promjene mozga. Okidač za depresiju mogu predstavljati neke značajne životne faze ili događaji povezani s velikom tugom ili velikim gubitkom: žalovanje, otkaz na poslu, napuštanje od strane voljene osobe. Općenito uzevši, bilo koja od navedenih promjena može potaknuti manifestaciju ovog poremećaja kod osoba koje za njega imaju sklonost.

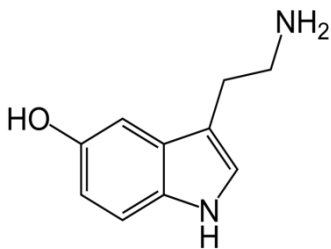
#### 1.4.3. Biokemijski čimbenici

Biokemijska teorija depresije temelji se na pomanjkanju neurotransmiterskih amina u određenim dijelovima mozga s osobitim naglaskom na promjene receptorske osjetljivosti (13). Temeljem nalaza kako inhibitori monoamino-oksidaze (MAOI), kao i triciklički antidepressivi (TCA) pojačavaju neurotransmiterske amine, naročito noradrenalin, postavljena je hipoteza afektivnih poremećaja. U fokusu postavljene hipoteze nalaze se neurotransmiteri noradrenalin, 5-hidroksitriptamin ili serotonin i dopamin. Posljednjih godina, proučava se utjecaj još jednog neurotransmitera, glutamata u razvoju i manifestacijama depresije (4).

S obzirom na podrijetlo noradrenergičkih, serotoninских i dopaminergičkih neurona u mozgu i njihove uloge u mnogim dijelovima mozga, jasno je da je monoaminergički sustav odgovoran za raspoloženje, budnost, motivaciju, umor i psihomotornu agitaciju ili retardaciju. Abnormalna funkcija i posljedice na ponašanje, bilo da se radi o depresiji ili maničnom poremećaju mogu nastati zbog promjena u sintezi, skladištenju ili oslobađanju neurotransmitera, kao i zbog promjenjene osjetljivosti njihovih receptora ili funkcije unutarstaničnih glasnika (14).

#### 1.4.3.1. Serotonin (5-hidroksitriptamin) – molekula sreće

Esencijalna L-aminokiselina triptofan prekursor je serotoninu koji se sintetizira u tijelima serotonergičnih neurona te putuje do živčanih završetaka duž aksona. Prvi put je izoliran iz enterokromafinih stanica crijeva još 1937. godine. Najviše 5-HT-a nalazimo u enterokromafinim stanicama crijeva, 5-HT neuronima središnjeg živčanog sustava, pinealnoj žlijezdi i trombocitima (15). U središnjem živčanom sustavu ima učinke kao neurotransmiter, neuromodulator, neurotropni i neuroprotektivan spoj. Utječe na široki raspon bioloških i psiholoških funkcija, te ponašanja. Serotonin regulira raspoloženje, osjećaje, spavanje, apetit, seksualne funkcije, halucinacije, osjet bola, procese učenja i pamćenja, te kognitivne funkcije (16). Promjene u funkcioniranju serotonininskog sustava dovode do razvoja različitih psihijatrijskih i tjelesnih poremećaja.

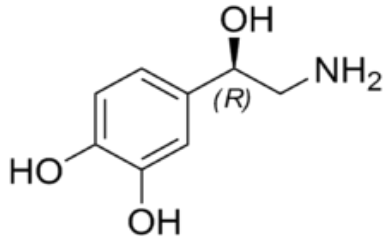


*Slika 1. Molekula serotoninina*

#### 1.4.3.2. Noradrenalin – molekula energije

Noradrenalin ili norepinefrin je kateholamin biosintetiziran iz L-aminokiseline tirozina u presinaptičkim neuronima, pretežno smještenim u moždanom deblu i hipotalamusu uz mogućnost njihovog prisustva i u drugim dijelovima CNS-a. Nastaje iz skladišnog dopamina u vezikulama. Kao neurotransmiter, otkrio ga je 1946. švedski biolog Ulf von Euler. Noradrenalin kao klasični neurotransmiter aktivira neurone simpatičkog i parasimpatičkog sustava autonomnog živčanog sustava. Glavni učinak je

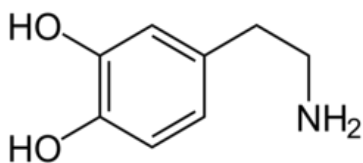
povećanje ekscitacijske aktivnosti u mozgu. Noradrenergični putevi uključeni su u odgovor na stres, kontrolu spavanja, pozornost, i aktivnosti u stanju budnosti. Promjene noradrenergične aktivnosti utječu na vegetativne funkcije u organizmu (srčana frekvencija, krvni tlak i gastrointestinalna aktivnost).



Slika 2. Molekula noradrenalina

#### 1.4.3.3. Dopamin – molekula zadovoljstva

Dopamin se kao i noradrenalin sintetizira iz aminokiseline tirozina u presinaptičkim neuronima moždanog debla i hipotalamusa, ali se njegova biosinteza odvija u citoplazmi. Najviše ga ima u bazalnim ganglijima (oko 80%). Otkrio ga je Arvid Carsson 1950. godine. Klasični je monoaminski neurotransmiter. Nadzire motoričke aktivnosti, autonomne i endokrine funkcije, te mentalno i emocionalno zdravlje.

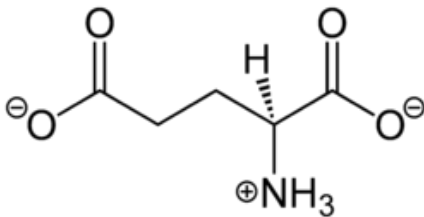


Slika 3. Molekula dopamina

#### 1.4.3.4. L-glutamat

Glutamat (glutaminska kiselina) je sveprisutni neurotransmiter brze ekscitacije u gotovo cijelom CNS-u. Izlaganje stresorima, kao i pojačano oslobađanje glukokortikoida ili njihova egzogena primjena, povećavaju otpuštanje glutamata u mozgu. Sintetizira se

iz molekule Krebsovog ciklusa alfa-keto glutarata. Piramidalni neuroni moždane kore koriste ga kao osnovni neurotransmiter. Veže se na jedan je od najkompleksnijih ekscitatornih receptora postsinaptičkih neurona korteksa N-metil-d-aspartat (NMDA) uključen u sinaptičku plastičnost. Aktivan je u procesu učenja, memoriranja i u razvoju živčanog sustava.



*Slika 4. Molekula L-glutamata*

#### 1.4.4. Endokrinološki čimbenici

Endokrinološke bolesti kao što su hipotireoza i Cushingov sindrom povezane su s određenim promjenama raspoloženja. Određena istraživanja pokazala su povišenu razinu kortizola osoba s depresijom što je poslužilo za test deksametazinske supresije kod depresije (13).

#### 1.4.5. Fizička bolest

Depresija može pogodovati razvoju druge bolesti ili druga bolest izravno ili neizravno može izazvati depresiju. Postoji i mogućnost da oba poremećaja imaju zajednički uzrok i konačno, da depresija i druga bolest slučajno i neovisno postoje u jednoj osobi. Najčešće je prisutna u komorbiditetu sa različitim tjelesnim poremećajima (kardiovaskularni i endokrini poremećaji, neurološke bolesti, rak i terminalna stanja, bolni sindromi, jatrogene depresije, tjelesne bolesti u starosti) (17). Neke studije

pokazale su da je depresija povećava rizik od razvoja srčane bolesti, osobito bolest koronarne arterije, a prognoza se pogoršava nakon infarkta miokarda (18).

Još jedan vrlo važan aspekt depresije je visoka stopa komorbiditeta s drugim psihijatrijskim poremećajima. Tjeskoba, osobito panični poremećaj, često je povezan s poremećajima raspoloženja, dok su poveznice sa zloupotrebom alkohola ili droga manje izražene. Depresivni bolesnici imaju dva puta veći mortalitet od opće populacije (17). Dijelom se to odnosi na suicidalnost bolesnika, a dijelom na rizik od razvoja drugih tjelesnih bolesti, posebno kardiovaskularnih bolesti.

U svakom slučaju, depresija u komorbiditetu sa somatskim bolestima često ima negativan utjecaj na tijek i prognozu somatskih bolesti, te smanjuje bolesnikovu kvalitetu života.

#### 1.4.6. Nuspojave lijekova

U *Tablici 1.* navedeni su samo neki lijekovi kod čije su primjene uočene promjene raspoloženja i čija upotreba također može biti u podlozi dijagnoze depresije.

*Tablica 1. Lijekovi koji mogu uzrokovati poremećaje raspoloženja*

<i>Analgetici</i>
<i>Antidepresivi</i>
<i>Antihipertenzivi</i>
<i>Antikonvulzivi</i>
<i>Antipsihotici</i>
<i>Benzodiazepini</i>
<i>Antiparkinsonici</i>
<i>Steroidi</i>
<i>Odvikavanje od opijata</i>
<i>Odvikavanje od amfetamina</i>
<i>Odvikavanje od benzodiazepina</i>

## 1.5. Klinička slika

Depresija je bolest s tisuću lica (19) zbog toga što se poremećaj može očitovati u različitim oblicima. Za postavljanje ispravne dijagnoze, pet od sljedećih devet DSM-IV simptoma mora biti prisutno kontinuirano kroz minimalno 2 tjedna:

- depresivno raspoloženje
- gubitak interesa ili zadovoljstva
- značajna promjena težine ili apetita
- nesanica ili hiposomnia
- psihomotorna uznemirenost ili usporenost
- umor ili gubitak energije
- osjećaj bezvrijednosti
- smanjena sposobnost razmišljanja ili koncentracije
- suicidalne ideje

Bolest je koja se javlja u epizodama. Kada se depresija javi prvi put, govorimo o depresivnoj epizodi, a dijagnoza se postavlja ukoliko simptomi traju najmanje dva tjedna. Za dijagnosticiranje nove depresivne epizode mora postojati vremenski period od najmanje dva mjeseca bez depresivnih simptoma prije nego što se pojavi nova depresivna epizoda. Tada se govori o ponavljajućem depresivnom poremećaju.

Tablica 2. Kriteriji za depresiju prema MKB-10

<i>Tipični simptomi ( A simptomi)</i>
<i>depresivno raspoloženje</i>
<i>gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima</i>
<i>smanjena životna energija</i>

<i>Drugi česti simptomi ( B simptomi)</i>
<i>poremećaj sna</i>
<i>poremećaj apetita</i>

<i>poremećaj koncentracije i pažnje</i>
<i>smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje</i>
<i>ideje krivnje i bezvrijednosti</i>
<i>pesimističan pogled na budućnost</i>
<i>ideje o samoozljeđivanju i samoubojstvu</i>

#### **Tjelesni simptomi koji čine tjelesni sindrom**

<i>anhedonija - gubitak interesa ili zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima</i>
<i>nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu i događaje</i>
<i>rano buđenje - dva ili više sati ranije nego uobičajeno</i>
<i>jutarnje pogoršanje depresije</i>
<i>psihomotorna usporenost ili nemir</i>
<i>gubitak apetita - u značajnoj mjeri</i>
<i>gubitak na težini - min. 5% u zadnjih mjesec dana</i>
<i>smanjenje libida</i>

#### **Depresivna epizoda**

##### **Blaga depresivna epizoda :**

*ima najmanje 4 simptoma: 2 tipična + 2 druga + blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja.*

##### **Umjeren depresivna epizoda :**

*ima najmanje 5 simptoma: 2 tipična + 3 druga simptoma + umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja.*

##### **Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma:**

*ima najmanje 7 simptoma: 3 tipična simptoma + najmanje 4 druga. Često je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, a somatski sindrom je učestalo prisutan. Socijalne i radne aktivnosti osobe u teškoj depresivnoj epizodi su znatno ograničene.*

##### **Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima :**

*postoje kriteriji za tešku depresivnu epizodu bez psihotičnih simptoma, uz kriterije za tešku depresivnu epizodu praćenu psihotičnim simptomima (sumanutost, halucinacija ili depresivni stupor)*

*Suvremena klasifikacija depresije i mjerni instrumenti Current Classification of Depression and Measure Instruments ;Ninoslav Mimica, Vera Folnegović-Šmalc, Suzana Uzun, Gordan Makarić*



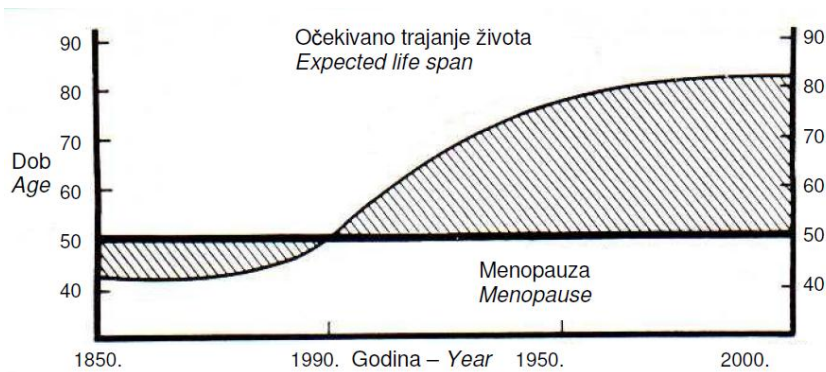
## 2. KLIMAKTERIJ, MENOPAUZA I POSTMENOPAUZA

### 2.1. Definicije

#### 2.1.1. Menopauza

Menopauza je prirodan i fiziološki događaj u životu žene, a označava posljednju menstruaciju u životu. Iako se dob žene u kojoj menopauza nastupa mijenja, u Hrvatskoj žene koje žive u gradu u prosjeku ulaze u razdoblje menopauze s 51,2 godine. Općenito, posljednja menstruacija nastupa u rasponu između 40. i 58. godine života žene (20). Dob početka menopauze ne ovisi o broju ovulacija u reproduktivskoj dobi žene, broju trudnoća, porođaja, dojenju, amenoreji, korištenju hormonske kontracepcije, ali je za razliku od menarhe, genetski određena. Također, nije ovisna o rasi, visini, težini, obrazovanju, socioekonomskom statusu niti o dobi pojave menarhe (21). Neke studije ipak ne isključuju utjecaj socioekonomskog statusa, tjelesne težine, upotrebe oralnih kontraceptiva, etničke pripadnosti kao i obiteljsku podlogu (22). Dokazano je, međutim da žene koje puše u menopauzu ulaze dvije godine ranije (21).

Prijevremena menopauza ili *menopausis praecox* je menopauza koja se javlja prije 40. godine života, što se događa u tek 2-4 % slučajeva. Kasna menopauza ili *menopausis tarda* podrazumijeva prestanak menstruacije nakon 55. godine. Ijatrogena menopauza izazvana je kirurškim zahvatom, zračenjem ili lijekovima. Dijagnoza menopauze postavlja se nakon 12 mjeseci amenoreje.



Slika 5. Očekivano trajanje života žene (23)

### 2.1.2. Postmenopauza

Postmenopauza je razdoblje u životu žene koje počinje nakon posljednje menstruacije. Dijeli se na ranu i kasnu, a sama kasna se odnosi na razdoblje nakon 70.-godine i još se naziva *senij*. S obzirom na produljenje životnog vijeka, žene gotovo trećinu života provedu u ovom razdoblju sa svim tegobama i poteškoćama koje ono sa sobom nosi.

### 2.1.3. Perimenopauza

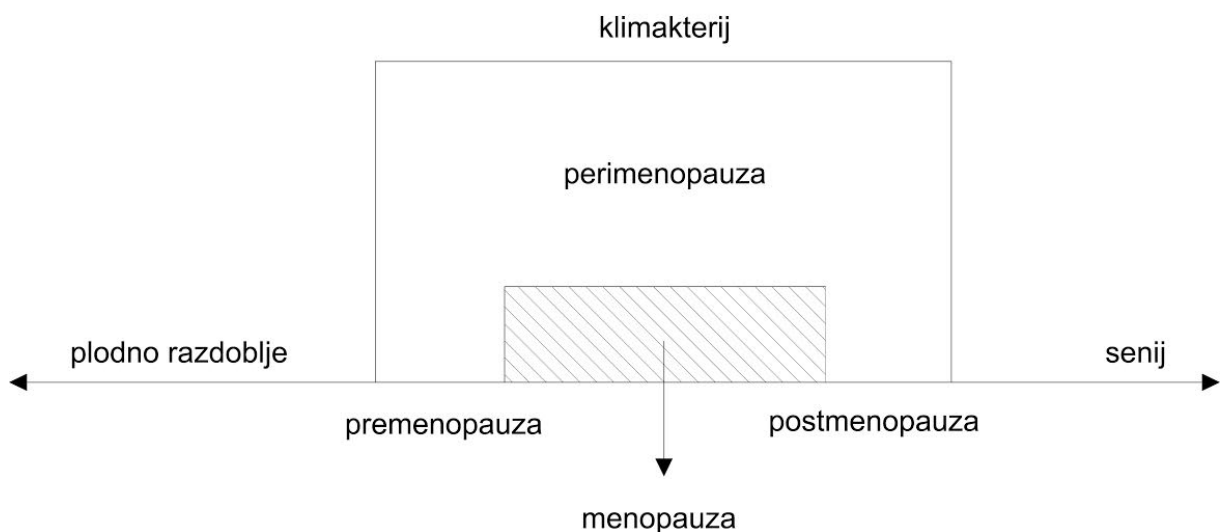
Perimenopauza je višegodišnje razdoblje oko menopauze unutar kojega dolazi do poremećaja menstrualnog ciklusa, neredovitih krvarenja i vazomotornih tegoba. Obuhvaća razdoblje od 4-5 godina prije menopauze i prvih pet godina postmenopauze. Moguće ju je podijeliti na ranu koju prate promjene neurohormonskih sustava koji reguliraju ovulaciju (bez utjecaja na duljinu ciklusa) i srednju do kasnu koju karakteriziraju nepravilnosti menstrualnog ciklusa (izraženi skraćeni ciklusi i produljeno vrijeme između menstruacija)(24).

#### 2.1.4. Klimakterij

Razdoblje u kojem dolazi do potpunog gašenja funkcije jajnika naziva se klimakterij. Promjena je značenje grčke riječi *klimaktér* od koje dolazi. Životno je razdoblje žene koje ima raspon od kraja reproduktivske dobi, preko perimenopauze do prvih godina postmenopauze.

#### 2.1.5. Premenopauza

Premenopauza podrazumijeva prijelazno razdoblje unutar kojega počinje opadati reproduktivska sposobnost žene. Počinje i 10 godina prije posljednje menstruacije. Osam godina prije menopauze bilježe se značajne hormonske promjene, a četiri godine prije poremećaji menstrualnog ciklusa koje u zadnjim godinama pred samu menopauzu uglavnom karakteriziraju produljeni ciklusi ili oligomenoreje. Poremećaji ciklusa uz disfunkcijska krvarenja iz maternice dovode i do patoloških promjena endometrija.



Slika 6. Slikoviti prikaz objašnjenih pojmova

## 2.2. Endokrinološke promjene

### 2.2.1. Promjene značajne za period premenopauze

- povišene vrijednosti FSH (folikul stimulirajući hormon)
- normalne vrijednosti LH (luteinizirajući hormon)
- povišen estradiol
- nizak progesteron
- pad DHEAS – dehidroepiandrosteron (biomarker starenja postepeno pada od 25. godine)

Povišena razina FSH potiče folikule na rast, ali je sve rjeđe održan njihov porast i zrelost, odnosno ovulacije. Takvi folikuli ipak proizvode malo više estradiola E2 čija je povišena razina povezana s brojnim poremećajima:

- kratka folikularna faza
- kratki ciklusi
- deblji endometrij
- polipi, miomi
- anovulacije
- dismenoreje
- menoragije
- mastodinija
- probojna krvarenja
- glavobolje i migrene

S obzirom na sve češće anovulacije, izostaje funkcija žutog tijela, pa je posljedično i razina progesterona P4 sve niža (i do 60 % niža nego ranije) čime je povećana učestalost

hiperplazije endometrija (25). Navedene hormonalne promjene u periodu perimenopauze povezane su s brojnim promjenama u organizmu žene. Tako neravnoteža hormona, naročito estrogena, progesterona i androgena utječe na razvoj:

- predmenstruacijskog sindroma
- postpartalne depresije
- klimakterijske depresije
- reproduksijske menopauze

Nedostatna razina estrogena odgovorna je za endokrinu menopauzu, te postmenopauzalni sindrom kao središnje zbivanje u osnovi brojnih poremećaja i kliničkih promjena. Brojne subjektivne i kliničke tegobe kao podlogu imaju navedene hormonalne promjene. Najčešće su:

- vazomotorne tegobe – zastupljene kod 30- 60% žena, najčešće kao valovi vrućine i noćna znojenja
- promjene u funkciji SŽS-a – slabljenje koncentracije, pamćenja i depresija
- debljanje i preraspodijela masti
- promjene kose i kože
- umor i fizička slabost
- pad libida
- urogenitalne tegobe

#### 2.2.2. Promjene značajne za period postmenopauze

Postmenopauza je razdoblje u kojoj ključnu ulogu imaju mozak i jajnici. Odgovorni su za promjene u proizvodnji hormona, razinama njihovih slobodnih i vezanih oblika u cirkulaciji, funkciji i broju receptora, kao i za promjene hormonske aktivnosti pojedinih

tkiva i stanica. Dakle, postmenopauza donosi promjene endokrinoloških funkcija SŽS-a, jajnika, nadbubrežne žlijezde i masnog tkiva. Najznačajnije hormonalne promjene su pad razine:

- estradiola
- progesterona
- testosterona
- DHEA (dehidroepiandrosteron)
- DHEAS (dehidroapiandrosteron sulfat)
- hormona rasta
- neurotransmitera (dopamin, neuropeptid Y)
- neuromodulatora (prostaglandini, neurosteroidi, katekolestrogeni)

Istodobno su u porastu vrijednosti noradrenalina, somatostatina i kortizola. Navedene hormonalne promjene prate i promjene apetita, termoregulacije, oslobađanja hormona, slabljenje funkcije hipokampusa i inhibicije hormona rasta čime je značajno smanjena mišićna masa (20-50%), koštana masa (20%), te porast masnog tkiva koje se uglavnom abdominalno raspoređuje. Smanjeno izlučivanje prolaktina i melatonina također je uključeno u proces starenja (21).

### **2.3. Kliničke promjene**

Smanjena količina, a time i neravnoteža hormona u menopauzi dovodi do niza promjena, odnosno simptoma i posljedica uzrokovanih tim nedostatkom.

*Tablica 3. Promjene i simptomi menopauze*

<i>RANI SIMPTOMI</i>	<i>SREDNJOROČNE POSLJEDICE ( nakon 5 godina)</i>	<i>KASNE POSLJEDICE ( nakon 10 godina)</i>
<i>VAZOMOTORNI: glavobolje, nesanica, valovi vrućine, noćna znojenja, palpitacije</i>	<i>UROGENITALNE TEGOBE: poremećaji mokrenja, vaginalna atrofija</i>	<i>Povećan rizik razvoja kroničkih bolesti: kardiovaskularne, osteoporoza i demencija</i>
<i>PSIHIČKI: razdražljivost, tjeskoba, depresivnost, zaboravljivost, emocionalna nestabilnost, pad koncentracije i pamćenja</i>	<i>KOŠTANO – MIŠIĆNI SUSTAV: promjene na zglobovima</i>	<i>OSJETILA: Slabljenje vida, sluha, suhoća oka, povećan intraokularni tlak</i>
<i>ESTETSKI: bore, suha koža, slabljenje kose i noctiju, hipo ili hipoandrogenizam</i>	<i>ESTETSKI: daljnje napredovanje prethodnih simptoma</i>	<i>ESTETSKI: gubitak zubi i suhoća usta</i>

### 2.3.1. Vazomotorne tegobe

Uz nepravilan menstrualni ciklus, najčešće iskustvo većine žena u klimakteriju su valovi vrućine (valunzi, fume). Javljaju se u više od polovice žena u ranoj postmenopauzi. Traju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, iznimno i vrlo dugo. Uobičajeno su praćeni crvenilom kože, znojenjem (češće noću), nesanicom i ubrzanim radom srca. Pojava je posljedica poremećene termoregulacije i hipotalamičkog poremećaja koje uzrokuje trajno niska razina estradiola i oscilacije razina luteinizirajućeg i folikul stimulirajućeg hormona (21).

### 2.3.2. Urogenitalne tegobe

Urogenitalni je sustav izrazito podložan funkcionalnim i morfološkim promjenama uslijed manjka estrogena u peri i postmenopauzi (23). Zbog prisutnosti estrogenskih receptora u rodnici, mokraćnoj cijevi, mjehuru, trigonumu i mišićima dna zdjelice, epitel

tih organa u postmenopauzi postaje tanji, a mišići gube tonus. U samoj stijenci rodnice smanjuje se razina glikogena, broj Lactobacillusa i raste pH, čime se gubi zaštitna stjenka rodnice i ona postaje sklona upalama, infekcijama i ulceracijama.

Gubitkom nabora rodnice, ona postaje kraća i manje elastična što uz suhoću rodnice dovodi do smanjenje libida žena u postmenopauzi. Ozbiljne promjene libida kao i atrofične promjene rodnice nalaze se kod 50-60% žena u ovom razdoblju (21). Smanjena elastičnost, vaskularizacija, atrofija i stanjenje mokraćne cijevi uz smanjenje gustoće adrenergičkih receptora uzrokuje probleme pri mokrenju kao što su inkontinencija, učestalo, bolno i hitno mokrenje. Pojavnost inkontinencije u postmenopauzi je progresivna, pa se smatra da 50 – 75% žena u postmenopauzi, koje ne koriste hormonsku nadomjesnu terapiju ima simptome inkontinencije. Svega 25% njih potraži liječničku pomoć (23). Povezanost s razinom estrogena objašnjava i navod poboljšanja kod 40-60% žena nakon primjene estrogena (21). Zbog smanjenja potkožnih masti dolazi do promjena stidnice (vulve) u smislu tanje i atrofične kože zbog čega se povećava sklonost upalama i ozljedama.

### 2.3.3. Kardiovaskularne bolesti

Žene u postmenopauzi imaju dvostruko veći rizik oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti od žena prije menopauze (24). Ova skupina bolesti glavni je uzrok smrtnosti žena u postmenopauzi i to za 33-50% žena (21). Učestalost kardiovaskularnih bolesti raste prije svega zbog protektivnog učinka estrogena na razvoj ateroskleroze koji u postmenopauzi izostaje. Osim na sami razvoj ateroskleroze, estrogeni pokazuju povoljne učinke na endotel krvnih žila (potiču vazodilataciju), kolesterol i lipoproteine (povišenje HDL-a), čimbenike koagulacije i fibrinolizu, metabolizam glukoze, količinu abdominalne masti i na krvni tlak.



Izostankom povoljnih učinaka estrogena , kardiovaskularne bolesti, moždani udar i fatalni ishodi kod žena nakon 65. godine života, češći su nego kod muškaraca iste životne dobi. Višegodišnja primjena estrogena (5-7 godina) u postmenopauzi za 50% smanjuje rizik ovih oboljenja (21). Neovisno o učincima estrogena, promjene koje prate postmenopauzu su :

- povišeni LDL kolesterol
- snižen HDL kolesterol
- povećanje vaskularnog otpora
- povišene vrijednosti faktora koagulacije (faktor VII, fibrinogen, inhibitor aktivacije plazminogena)

Posebno rizičnu skupinu žena u postmenopauzi predstavljaju one koje u anamnezi imaju pretilost, dijabetes, sindrom policističnih jajnika, hipertenziju, povišenu razinu kolesterola kao i žene koje puše.

#### 2.3.4. Osteoporoza

Osteoporoza je metabolička bolest kosti karakterizirana gubitkom koštane mase i poremećenom mikroarhitekturom koštanog tkiva, što za posljedicu ima povećanu krhkost kostiju i povećan rizik za nastanak prijeloma (26). Osnovu bolesti čini neravnoteža između razgradnje i izgradnje kosti. Osteoporoza se uz kardiovaskularne bolesti smatra najozbiljnijom posljedicom postmenopauze. Gustoća kostiju je u opadanju nakon 25. godine života kada je postignut maksimum, a svaki dugotrajniji pad estrogena pospješuje opadanje gustoće (amenoreja, dojenje). Od ulaska u postmenopauzu, za 1-3% se brže gubi koštana masa (22).

S obzirom da se estrogenski receptori nalaze na osteoblastima i osteoklastima, evidentan je učinak estrogena na njihovu ravnotežu. Estrogeni osim toga djeluju i na osjetljivost kosti na paratiroidni hormon, čime se povisuje razina kalcitonina i apsorpcija kalcija u crijevu. U 95% slučajeva primarna osteoporoza nastaje zbog nedostatka estrogena (21) zbog čega se povećava proces resorpcije kosti (najprije u spužvastim-trabekularnim kostima kao što su kralješci, a kasnije i u zbitoj kosti, odnosno dugim kostima). Žene niske tjelesne težine, koje konzumiraju alkohol ili puše ranije i brže razvijaju težu osteoporozu. Vjerojatnost da će razviti neki od prijeloma je 50% za žene u postmenopauzi s tim da se najčešće radi o prijelomima kralješaka, vrata bedrene, te palčane kosti (21). Većina ovih prijeloma ostavi traga na sigurnosti, pokretljivosti i samostalnosti žene.

#### 2.3.5. Promjene kose, kože i zubi

Estrogeni povoljno djeluju na oralno zdravlje tako što smanjuju gubitak zubi, smanjuju suhoću usta i povećavaju antimikrobna svojstva sline. Opadanjem njihove razine u postmenopauzi, žene se najčešće žale na nelagodu, često opisanu kao bol, peckanje, suhoću i loš okus u ustima (27).

Što se tiče utjecaja na kožu, hormoni utječu na sve slojeve kože. Starenje dovodi do stanjenja epidermisa, a koža postaje suha, osjetljiva i sklona perutanju. Nedostatkom estrogena smanjuje se sinteza kolagena i elastičnih vlakana u koži, dolazi do gubitka vlažnosti, smanjenja potkožnog masnog tkiva i slabije prokrvljenosti. Posljednično, koža žena u postmenopauzi postaje suha, naborana, tanka i neelastična, dok je kosa tanka i nerijetko dolazi do njenog značajnijeg gubitka.

### 2.3.6. Promjene tjelesne težine

Poznato je da procesom starenja dolazi do smanjenja mišićne mase, povećanja i preraspodjele masnog tkiva i povećanja tjelesne težine. Do tih promjena dolazi i prije same menopauze, ali se nakon nje ubrzavaju. Nedostatak estrogena doprinosi nakupljanju i preraspodjeli masti za što su prvenstveno odgovorni smanjena lipoliza i porast hormona inzulina i kortizola.

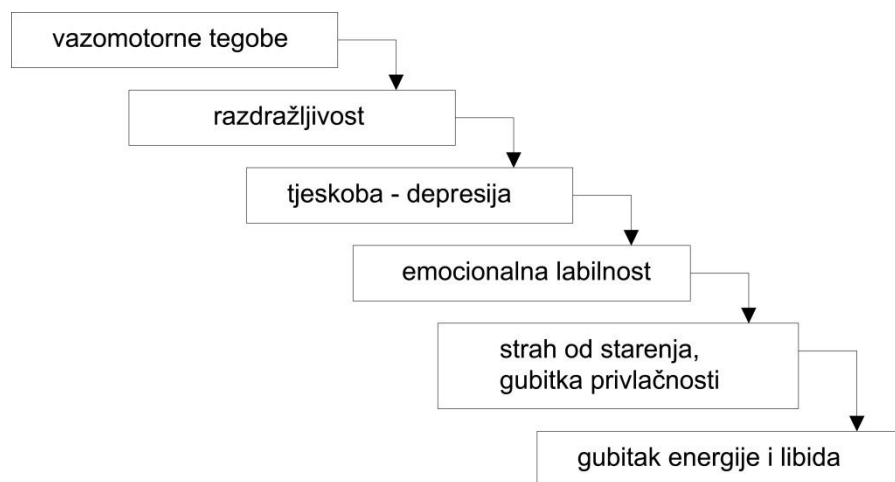
Preraspodijela masnog tkiva u smislu prijelaza iz ginoidne u androidnu pretilost (karakteristična za žene s hiperinzulinemijom, sindromom policističnih jajnika i one u postmenopauzi), važan je čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Samo u prve tri godine postmenopauze, zabilježen je porast tjelesne težine od 1,5 kg u prosjeku, dok je 60% žena adipozno s procjenom da se kod više od polovice radi o androidnom tipu adipoziteta (21).

### 2.3.7. Depresija

Nepredvidljive fluktuacije hormona udružene sa stresom, slikom vlastitog tijela, seksualnosti, neplodnosti ili starenjem, pojedinačno ili u kombinaciji uzrok su emocionalne nestabilnosti koja može dovesti do promjena raspoloženja ili, u težim slučajevima, depresije. Dobro je poznato da do depresije mogu dovesti velike promjene u životu. Nažalost, mnoge žene prolaze kroz takve promjene u vrijeme menopauze. Istovremeno, simptomi navala vrućine i noćnog znojenja narušavaju san, a neugodnosti zbog simptoma vaginalne suhoće mogu dovesti do nerazumijevanja i problema s partnerom. Prolazak kroz promjene podrazumijeva i završetak reproduktivnog razdoblja što svakako može ostaviti traga na psihičkom zdravlju žene. Uočeno je kako promjene raspoloženja mogu dovesti do pogoršanje somatskih simptoma (28), dok isto

tako teški ili dugotrajni simptomi menopauze mogu pogoršati raspoloženje kod nekih žena (29). Dvije teorije objašnjavaju depresivne simptome žena u ovoj životnoj fazi. *Estrogenska teorija* sugerira da je upravo snižena razina estrogena u perimenopauzi odgovorna za razvoj depresivnih simptoma, dok su prema *domino teoriji* depresivni simptomi posljedica poremećaja sna povezanih s noćnim znojenjem i navalama vrućine.

Da stav žene prema menopauzi čini veliku razliku, dokazuje nekolicina istraživanja ukazujući kako negativan stav povećava vjerojatnost pojave promjena raspoloženja kao i navala vrućine (30).



Slika 7. Psihičke tegobe u menopauzi (domino efekt)

#### 2.3.7.1. Čimbenici rizika

Utjecaj psiholoških čimbenika, načina života, slike tijela, međuljudskih odnosa, kao i socio-kulturni čimbenici u predviđanju razine depresije i anksioznosti pacijentica u menopauzi ne mogu se ignorirati (31). Iako se čini da iskustvo menopauze može biti generalizirano, potrebno je razumjeti i uvažiti ga kao iskustvo za svaku pojedinu ženu, te staviti u kontekst njenog života. Time se uključuje razmatranje njezinog psihičkog stanja, psiholoških utjecaja, kulturnih i društvenih pozadina, te procesa starenja. Utjecaj

vremena stupanja u menopauzu kod žena također treba uzeti u obzir, osobito kada postoji mogućnost preuranjenog nastupanja menopauze. Žene koje su doživjele preuranjenu menopauzu češće prijavljuju veću razinu stresa i depresije (32).

Prema većini istraživanja povezanosti menopauze s depresijom, depresivni poremećaji ne mogu se predvidjeti stadijem menopauze. Utjecaj psihosocijalnih čimbenika na depresiju mora biti uzet u obzir.

Zadnjim istraživanjima dosljedno je utvrđeno da je depresija određena (predvidljiva) psihosocijalnim utjecajima u životima žena, a ne statusom menopauze (33):

- povijest depresija
- negativan stav prema menopauzi i starenju
- povećni stres
- iskustvo težih simptoma menopauze
- tjelesna neaktivnost
- pušenje
- nezadovoljstvo odnosima / ili bez partnera
- niska socioekonomska klasa i / ili nezaposlenost

### **3. ANTIDEPRESIVI**

Antidepresivi su vrlo raznolika skupina lijekova, različitih struktura, mehanizama djelovanja i profila nuspojava sa zajedničkim učinkom na djelomično ili potpuno povlačenje simptoma depresije kod većine depresivnih osoba. S obzirom na postojeći status depresije na ljestvici najvažnijih zdravstvenih problema, kao i predviđanja za porast broja oboljelih u skoroj budućnosti, antidepresivi dijele podjednako visoko mjesto na ljestvici najpropisivanijih lijekova današnjice. Značajne promjene i spoznaje obilježile su farmakoterapiju depresivnih poremećaja u posljednjih 10-ak godina, međutim uzimajući u obzir još uvijek brojne nepoznanice mehanizma djelovanja ovih lijekova, relativno visok postotak terapijski rezistentnih bolesnika, potreba je i izazov bolje upoznavanje postojećih i razvoj novih terapijskih mogućnosti.

#### **3.1. Povijesni pregled razvoja antidepresiva**

Prije uvođenja prvih antidepresiva imipramina i iproniazida, terapijske mogućnosti poremećaja raspoloženja bile su izuzetno male. U ranom 20. stoljeću korišteni su kloralhidrat, barbiturati, amfetamini i derivati opijata (34). 1950-ih dolazi do revolucije na području psihofarmakologije i psihijatrije uvođenjem u kliničku praksu glavnih skupina psihoaktivnih tvari od kojih su neke i dan danas u upotrebi. Dovoljno je istaknuti, osim otkrića imipramina i psihijatrijsko korištenje iproniazida, otkriće antimaničnih svojstava litija 1949., uvođenje klorpromazina 1952. i meprobamata 1954. i konačno, uvođenje klordiazepoksida 1960. Zbog tog doprinosa, 50-te godine prošlog stoljeća smatraju se zlatnim desetljećem psihofarmakologije.

Prije otkrića tuberkulostatskog učinka hidrazina, 1928. je po prvi je puta opisana ulogu enzima (nazvan tiramin oksidaza) u oksidativnoj dezaminaciji biogenih amina,

nakon identifikacije 1937. dobija naziv monoamin oksidaza. Izoliran iz stanica jetre, bubrega i tankog crijeva, MAO je u mogućnosti metabolizirati adrenalin oksidacijom, u procesu koji je moguće inhibirati efedrinom na temelju čega je zaključeno da bi MAO inhibitori mogli djelovati slično efedrinu, aktivirajući adrenergički sustav. Teorija je nedugo nakon odbačena jer je utvrđeno da MAO provodi oksidativnu dezaminaciju ne samo biogenih amina (serotonina i kateholamina) već i drugih simpatomimetičkih amina kao što su tiramin, benzilamin i drugi (34).

Psihološke promjene bolesnika s tuberkulozom liječenih iproniazidom, ukazale su na stimulativni učinak ovog lijeka na središnji živčani sustav u smislu veće vitalnosti bolesnika, te postupno povećanje njihove socijalne aktivnosti. Otkriveni učinci su postavili temelj razvoju skupine MAO inhibitora. U usporedbi s tricikličkim antidepresivima, dokazana je manja učinkovitost ovih lijekova u terapiji velike depresije što je znatno ograničilo njihovu terapijsku upotrebu, naročito u europskim zemljama.

Loš sigurnosni profil postojećih terapijskih opcija depresije, doveo je do novih istraživanja antidepresiva 70-ih godina. Nove molekule ponudile su rješenje u vidu reverzibilne i selektivne inhibicije MAO u odnosu na do tada ireverzibilnu inhibiciju prisutnu kod iproniazida, fenelzina i tranilcipromina. Prva molekula koja je proizašla iz novih istraživanja bio je moklobemid (35). Danas se MAO inhibitori smatraju sekundarnim izborom, korisnim u slučaju netolerancije ili nedostatka odgovora na druge antidepresive dok su istraživanja od posljednjeg desetljeća prošlog stoljeća razvojem novih skupina, povećala mogućnosti uspješnog liječenja depresivnih i anksioznih poremećaja.

### 3.2. Farmakoterapija depresije

U osnovi farmakoterapije depresije, preporuka je što ranijeg početka liječenja. Većina antidepresiva do poboljšanja simptoma ili postizanja remisije treba period od 3-4 tjedna. Terapija se može sagledati kroz tri faze koje obuhvaćaju (36):

- Akutnu fazu (traje oko 12 tjedana i ovisi o težini kliničke slike)
- Fazu nastavka liječenja (traje između 4 i 9 mjeseci)
- Fazu održavanja (traje 1 do 5 godina)

Kao početna doza liječenja preporučuje se tzv. test doza koja podrazumijeva četvrtinu ili najviše polovinu pune doze, a tijekom dana test doza se može ponoviti. Najčešći razlozi neuspješne terapije depresije su neadekvatna doza i prestanak liječenja, bilo zbog nuspojava ili neinformiranosti pacijenta. Danas se smatra kako je terapiju antidepresivima potrebno provoditi u kontinuitetu najmanje 6-12 mjeseci u slučaju prve depresivne epizode, odnosno godinu do dvije ako se radi o ponovljenoj depresivnoj epizodi (37).

Nakon uspješno provedene farmakoterapije, doza korištenih lijekova se postepeno snizuje tijekom najmanje 2 tjedna do po 2 mjeseca kako bi se izbjegli simptomi sustezanja (38). Upotreba ovih lijekova sa sobom nosi i povećan rizik od samoubojstva i samoozljeđivanja, pri čemu je ključno pratiti pacijenta u prvim tjednima liječenja.

S obzirom na različitosti sigurnosnog profila, podnošljivosti, učinka na pojedine tegobe i profil nuspojava, jasno je da samo optimalan izbor antidepresiva, temeljen na individualnom pristupu može osigurati uzimanje lijeka u pravoj dozi kroz potrebno vrijeme. U svrhu bolje kontrole simptoma bolesti, bržeg postizanja učinka i poboljšanja podnošljivosti, opravdane su kombinacije lijekova, dok se u fazi održavanja ipak teži



monoterapiji (najčešće SSRI) (37). Osim antidepresiva, u farmakoterapiji depresivnih poremećaja koriste se i druge skupine lijekova, najčešće su to anksiolitici, hipnotici, antipsihotici, litij, te stabilizatori raspoloženja. Poseban naglasak je na upotrebi anksiolitika u prvim danima, nekad i tjednima terapije antidepresivima (36).

### **3.3. Klasifikacija antidepresiva**

Unatoč različitostima u mehanizmima djelovanja, antidepresive u upotrebi povezuje učinak povećanja aktivnosti neurotransmisije monoamina serotonina, noradrenalina i/ ili dopamina čime se umanjuje aktivnost limbičkog sustava, a povećava aktivnost prefrontalnog korteksa. Učinak se postiže na tri načina:

- 1) Blokodom enzima koji razgrađuju monoamine: monoaminooksidaze tipa A (MAO A) i tipa B (MAO B)
- 2) Blokodom transportera koji ponovo pohranjuju monoamine u neuron: serotoniniskog (SERT), noradrenergičkog (NET) i dopaminskog transportera (DAT)
- 3) Vezanjem na receptore na koje djeluju monoamini

Dodatno, neki antidepresivi dovode do blokade histaminskih, kolinergičkih i sigma receptora, te Na kanala.

#### **3.3.1. Inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori)**

Postoje dva tipa MAO inhibitora, klasični koji su neselektivni i ireverzibilni, te selektivni i reverzibilni inhibitori MAO tip A (13). Zajednički im je učinak na enzime odgovorne za metabolizam noradrenalina, 5-HT-a i ostalih biogenih amina. Enzim monoaminooksidaza postoji u dvije forme, MAO tip A i tip B. Prvu skupinu, klasičnih MAO inhibitora, s učinkom na obje forme enzima, činili su vrlo potentni i učinkoviti

antidepresivi, međutim zbog brojnih, ozbiljnih i potencijalno smrtonosnih nuspojava gotovo su napušteni u liječenju depresije (36). Njihova je upotreba podrazumijevala brojna ograničenja u smislu istovremene upotrebe drugih lijekova i određenih namirnica koje sadrže tiramin. Kao reverzibilni MAO tip A inhibitor poznat je moklobemid. Učinak smanjenja metabolizma noradrenalina, dopamina i serotonina (5-HT) vodi do povećanja izvanstaničnih koncentracija tih neuroprijenosnika. Pozitivnim učinkom na raspoloženje i psihomotoričku aktivnost moklobemid olakšava simptome kao što su disforija, iscrpljenost, manjak energije i nemogućnost koncentracije. Istodobno poboljšava raspoloženje i potiče energiju.

Nuspojave su uglavnom rijetke i najčešće podrazumijevaju poremećaje sna, razdražljivost, uzbuđenje, probavne smetnje, zamagljen vid, suhoću usta i kožne reakcije. Tijekom i nakon liječenja, zabilježena je sklonost samoubojstvu što svakako zahtjeva dodatan nadzor, naročito u prvim tjednima liječenja. Istodobna primjena moklobemida s lijekovima koji povisuju razine serotonina kao što su selegilin, pripravci koji sadrže dekstrometorfan, druge skupine antidepresiva, te pripravci Gospine trave mogu povećati rizik razvoja serotoninskog sindroma. Zbog selektivnosti i reverzibilnosti u djelovanju na monoaminooksidazu, moklobemid ima bolji sigurnosni profil i ne zahtjeva stroga dijetalna ograničenja.

### 3.3.2. Triciklički antidepresivi (TCA)

Skupina su dobro poznatih antidepresiva s dugom tradicijom. Unatoč sličnoj bazičnoj strukturi, postoje bitne razlike među pojedinim lijekovima unutar ove skupine. Svi TCA inhibiraju blokiraju ponovnu pohranu noradrenalina i 5HT-a, neki manje, neki više (13). Međutim, ovi lijekovi imaju izražen učinak i na druge neurotransmitterske

receptore u mozgu kao što su postsinaptički histaminski, acetilkolinski i drugi zbog čega njihovu primjenu prate moguće brojne i različite nuspojave. Kod nas su registrirani slijedeći lijekovi: klomipramin, maprotilin i amitriptilin.

*Tablica 4. Receptorski afiniteti tricikličkih antidepresiva*

<i>LIJEK</i>	<i>α-1</i>	<i>α-2</i>	<i>H1</i>	<i>MUSC</i>	<i>D2</i>
<i>Amitriptilin</i>	<i>+++</i>	<i>+/-</i>	<i>++++</i>	<i>++++</i>	<i>0</i>
<i>klomipramin</i>	<i>++</i>	<i>0</i>	<i>+</i>	<i>++</i>	<i>0</i>
<i>Maprotilin</i>	<i>+</i>	<i>0</i>	<i>++</i>	<i>+</i>	<i>0</i>

Osim u terapiji depresije, njihova je primjena zabilježena i kod anksioznih poremećaja, posebno zahvaljujući sedativnim svojstvima, te kod neuropatske boli što se u svakodnevnoj praksi najčešće odnosi na amitriptilin.

Spektar kontraindikacija iako varijabilan od lijeka do lijeka, unutar skupine podrazumijeva moguću križnu preosjetljivost, zatim poremećaje srčanog ritma i stanja nakon infarkta miokarda, glaukom uskog kuta, retenciju urina, teška oštećenja jetre i bubrega, te akutna trovanja alkoholom, hipnoticima i inhibitorima centralnog živčanog sustava, te su apsolutno kontraindicirani u primjeni s MAO inhibitorima.

Nuspojave su najvažniji razlog zašto su danas postali lijekovi drugog izbora, a neke od najučestalijih podrazumijevaju:

- suha usta
- zamagljen vid
- zatvor
- retencija urina
- povećani apetit s posljedičnim porastom težine
- pad krvnog tlaka

- pojačano znojenje
- dezorijentiranost ili zbunjenosti
- tremor
- nepravilan rad srca
- teškoća postizanja erekcije ili nizak seksualni nagon

Unatoč brojnim i čestim nedostacima, svakako je važno sačuvati ih kao lijekove drugog izbora u terapiji depresivnih poremećaja.

*Tablica 5. Najznačajnije interakcije za pojedine pripadnike skupine tricikličkih antidepresiva*

<b>AMITRIPTILIN</b>	<b>KLOMIPRAMIN</b>	<b>MAPROTILIN</b>
<i>Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C19 i CYP2D6</i>	<i>Induktori jetrenih enzima (barbiturati, fenitoin, karbamazepin i or.kontraceptivi)</i>	<i>Lijekovi koji se metaboliziraju preko CYP2D6 I CYP1A2</i>
<i>Drugi antidepresivi (fluoksetin i fluvoksamin)</i>	<i>Drugi antidepresivi (fluoksetin i fluvoksamin)</i>	<i>Drugi antidepresivi (fluoksetin i fluvoksamin)</i>
<i>MAO inhibitori</i>	<i>MAO inhibitori</i>	<i>MAO inhibitori</i>
<i>Alkohol i depresori središnjeg živčanog sustava</i>	<i>Alkohol i depresori središnjeg živčanog sustava</i>	<i>Depresori središnjeg živčanog sustava</i>
<i>Lijekovi koji produljuju QT interval</i>	<i>Lijekovi koji produljuju QT interval</i>	<i>Antiaritmici</i>
<i>Antikolinergici</i>	<i>Antikolinergici</i>	<i>Antikolinergici</i>
<i>Simpatomimetici</i>	<i>Simpatomimetici</i>	<i>Simpatomimetici</i>
<i>Antihipertenzivi</i>	<i>Diuretici</i>	<i>Antihipertenzivi</i>
<i>Antihistaminici</i>	<i>Metilfenidat</i>	<i>Metilfenidat</i>
<i>Tramadol</i>	<i>Estrogeni</i>	<i>Benzodiazepini</i>
<i>Antiepileptici</i>	<i>Kvinidin</i>	<i>Antipsihotici</i>
<i>Inhibitori proteaza</i>	<i>Blokatori adrenergičkih neurona</i>	<i>Derivati sulfonilureje i inzulin</i>
<i>Antikoagulansi</i>	<i>Antikoagulansi</i>	<i>Antikoagulansi</i>
<i>Gospina trava</i>	<i>Neuroleptici</i>	<i>Antagonisti H2 receptora</i>

### 3.3.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Ova skupina lijekova nastala je na temelju poznavanja biokemijskog mehanizma djelovanja starijih antidepresiva i ciljano je dizajnirana kako bi se dobilo djelovanje isključivo na serotoninski sustav. Ono što ih međusobno razlikuje su farmakokinetika, režim doziranja, podnošljivost i sigurnost čime je omogućena individualizacija terapije za svakog pojedinog pacijenta. U Hrvatskoj su registrirani sljedeći lijekovi iz ove skupine: fluoksetin, citalopram, paroksetin, sertralin, fluvoksamin i escitalopram.

Osnovni mehanizam djelovanja ovih lijekova kako im i sam naziv kaže, selektivna inhibicija ponovne pohrane serotonina koja dovodi do povećanja serotonina u sinapsi. Razlike među pojedinim predstavnicima skupine su minimalne, a karakteriziraju ih učinci na noradrenergičku i dopaminergičku pohranu, te djelovanju na histaminergičke, GABA, alfa i beta adrenergičke receptore (36).

Svi predstavnici skupine imaju zajedničku kontraindikaciju s MAO inhibitorima, naročito neselektivnim dok se istovremena primjena s moklobemidom ne preporučuje. Skupinu povezuje i pojavnost sindroma ustezanja osobito usljed naglog prekida terapije (najčešći simptomi su: omaglica, poremećaji osjeta, poremećaji spavanja, anksioznost, razdražljivost, emocionalna nestabilnost, znojenje, palpitacije, glavobolja i tremor), te se stoga preporučuje postepeno smanjenje doze kada terapija više nije potrebna.

Tijekom liječenja SSRI antidepresivima, zabilježeni su izvještaji o kožnim krvarenjima (ekhimoze i purpura), rjeđe su zabilježena i duga krvarenja ( ginekološka, gastrointestinalna i krvarenja sluznice ), pa je kod svih predstavnika potreban povećan oprez kod bolesnika koji u upotrebi imaju oralne antikoagulanse, te lijekove koji utječu na funkciju trombocita.

Tablica 6. Interakcije inhibitora ponovne pohrane serotonina

SSRI inhibitor	INTERAKCIJA
<b>FLUOKSETIN</b>	<b>FENITOIN</b> - promjene koncentracija fenitoina u krvi uz zabilježene slučajeve toksičnosti
	<b>SEROTONERGIČKI LIJEKOVI (tramadol, triptani)</b> - rizik pojave serotoninskog sindroma - s triptanima rizik koronarne vazokonstrukcije i hipertenzije
	<b>LITIJ</b> - rizik pojave serotoninskog sindroma
	<b>GOSPINA TRAVA</b> - povećana učestalost i intenzitet nuspojava
	<b>TAMOKSIFEN</b> - inhibicijom CYP2D6 smanjena je koncentracija aktivnog oblika tamoksifena
<b>CITALOPRAM</b>	<b>GOSPINA TRAVA</b> - povećana učestalost i intenzitet nuspojava
	<b>CIMETIDIN</b> - povišenje koncentracije citaloprama
	<b>METOPROLOL</b> - zbog inhibicije CYP2D6 udvostručenje koncentracije metoprolola
<b>PAROKSETIN</b>	<b>SEROTONERGIČKI LIJEKOVI (tramadol, triptani)</b> - rizik pojave serotoninskog sindroma - s triptanima rizik koronarne vazokonstrukcije i hipertenzije
	<b>ALKOHOL</b> - nije preporučena istovremena upotreba
	<b>NSAR</b> - povećan rizik od krvarenja
	<b>TAMOKSIFEN</b> inhibicijom CYP2D6 smanjena je koncentracija aktivnog oblika tamoksifena
<b>SERTRALIN</b>	<b>PIMOZID</b> - povećan rizik aritmija i produženja QT intervala
	<b>ALKOHOL</b> - istovremena upotreba se ne preporučuje
	<b>SEROTONERGIČKI LIJEKOVI ( tramadol)</b> - rizik pojave serotoninskog sindroma
	<b>GOSPINA TRAVA</b> - mogućnost pojačanog serotonergičkog djelovanja
<b>FLUVOKSAMIN</b>	<b>PROPRANOLOL</b> - povećana koncentracija propranolola
	<b>ROPINIROL</b> - povećana koncentracija i rizik predoziranja ropinirolom

	<i>FENITOIN</i>
	- prilagodba doze fenitoina
	<i>BENZODIAZEPINI</i>
	- povećane koncentracije benzodiazepina
	<i>CIKLOSPORIN i KARBAMAZEPIN</i>
	- prilagodba doze ovih lijekova
<i>ESCITALOPRAM</i>	<i>LIJEKOVI KOJI PRODULJUJU QT INTERVAL (eritromicin, moksifloksacin, haloperidol, pimozid)</i>
	<i>SEROTONERGIČKI LIJEKOVI (tramadol, triptani)</i>
	- rizik pojave serotoniniskog sindroma
	<i>GOSPINA TRAVA</i>
	- povećana učestalost i intenzitet nuspojava
	<i>OMEPRAZOL</i>
	- povećanje koncentracije escitaloprama
<i>NSAR</i>	
	- povećan rizik krvarenja

U odnosu na prethodno obrađene skupine antidepresiva (MAO inhibitore i TCA), SSRI imaju povoljniji antikolinergički i adrenergički učinak, pa su nuspojave poput suhoće usta, zamućenog vida, kao i one kardiološke, slabije izražene. Najčešće zajedničke nuspojave SSRI su :

- umor
- znojenje
- glavobolja
- proljev
- mučnina
- blagi tremor
- anksioznost

Češće nego kod ostalih skupina, opisuje se pad libida, te smetnje ejakulacije, dok se sama učestalost razlikuje između pojedinih predstavnika (36). Danas su SSRI najčešće prvi izbor u liječenju, i to zbog kombinacije čimbenika kao što su nedostatak toksičnosti, širok raspon doze u slučaju predoziranja, tolerabilnost i jednostavnost doziranja.

### 3.3.4. Blokatori ponovne pohrane noradrenalina

Reboksetin je jedini predstavnik skupine kao visoko selektivan i učinkovit inhibitor ponovne pohrane noradrenalina. Ima slab učinak na ponovnu pohranu 5-HT i nema učinak na ponovnu pohranu dopamina. Inhibicijom ponovne pohrane noradrenalina dovodi do povećanja koncentracije noradrenalina u sinaptičkim pukotinama te time dovodi do modifikacije noradrenergičkog prijenosa impulsa, što predstavlja jedan od najvažnijih mehanizama djelovanja antidepresiva.

Kontraindikacija, osim preosjetljivosti na samu djelatnu komponentu nema, dok se ipak preporuča izbjegavati ga u kombinacijama s MAO inhibitorima (uključujući i antibiotik linezolid ) zbog potencijalnog rizika od neželjenih reakcija. U kliničkim ispitivanjima nije proučavana primjena s drugim skupinama antidepresiva.

S obzirom da se metabolizira putem CYP3A4, snažni inhibitori poput ketokonazola, eritromicina i fluvoksamina mogu dovesti do povećanja koncentracije reboksetina u plazmi, te se ne smije primjenjivati u kombinaciji s ovim lijekovima.

Reboksetin, kao primarno noradrenergički antidepresiv, ima drukčiji profil nuspojava od SSRI. Budući ne povisuje koncentraciju serotonina, nuspojave sa strane probavnog sustava su rjeđe. Budući nema afiniteta prema histaminskim, kolinergičkim i serotoninskim, 5HT<sub>2C</sub>, te  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenergičkim receptorima, ne djeluje sedativno i ne dovodi do porasta tjelesne težine. Najčešće nuspojave, kao posljedica porasta koncentracije noradrenalina su:

- glavobolja
- nesanica
- opstipacija
- suha usta



- pojačano znojenje
- tahikardija.

Nesanica tijekom terapije reboksetinom, nešto je češća nego tijekom terapije SSRI. Nešto slabija učinkovitost reboksetina u odnosu na druge antidepresive nove generacije (39) može se povezati s činjenicom da je u liječenju depresije, uz učinak na noradrenergički sustav, ipak potreban i učinak na druge sustave.

### 3.3.5. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina

Zbog svog učinka na serotoninske i noradrenalinске receptore, pripadnici ove skupine, još se nazivaju i dualni antidepresivi. Predstavnicima su dva lijeka: duloksetin i venlafaksin.

Duloksetin inhibira oba transportera (5-HT i NA) u jednakim dozama (40), slabo inhibira ponovnu pohranu dopamina i ne iskazuje značajan afinitet za histaminske, dopaminske, kolinergičke ni adrenergičke receptore, dok venlafaksin učinkom na dopaminergične receptore slabo inhibira i pohranu dopamina, a sam učinak mu ovisi o dozi (36). Duloksetin je normalizirao prag boli u nekoliko pretkliničkih modela neuropatske i upalne boli te je smanjio bolno ponašanje u modelu dugotrajne boli. Smatra se da je inhibitorno djelovanje duloksetina na bol rezultat potenciranja descendnih puteva koji inhibiraju bol u središnjem živčanom sustavu, pa je osim za terapiju depresivnih poremećaja, indiciran i u terapiji neuropatske boli. Novija istraživanja pokazala su i dodatni učinak koji svakako doprinosi analgetskom učinku, a to je blokada natrijevih kanala do koje dolazi pri terapijskim koncentracijama duloksetina (40).

Venlafaksin, s druge strane, ima i snažno anksiolitičko djelovanje (36), pa je indiciran kod depresivnih bolesnika s anksioznošću kao komorbiditetom. Karakterizira ga i brži početak djelovanja u odnosu na SSRI, što je uz dobru podnošljivost i visoku učinkovitost, njegova glavna odlika (41).

Oba su lijeka kontraindicirana, osim u slučajevima preosjetljivosti na lijek, kod bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, te težih poremećaja srčanog ritma (venlafaksin) i teškog oštećenja bubrega (duloksetin). Zbog rizika serotoniniskog sindroma, ne smiju se uzimati u kombinaciji s neselektivnim, ireverzibilnim MAO inhibitorima, dok se istodobna primjena s moklobemidom ne preporučuje.

*Tablica 7. Klinički značajne interakcije dukoksetina i venlafaksina*

<i>DUKOKSETIN</i>	<i>VENLAFAKSIN</i>
<i>CYA1A2 inhibitori ( fluvoksamin)</i> - <i>porast koncentracije duloksetina</i>	<i>Serotoninergički lijekovi ( triptani, SSRI)</i> - <i>povećan rizik razvoja serotoniniskog sindroma</i>
<i>Lijekovi koji djeluju na SŽS ( alkohol i sedativi)</i> - <i>ne preporučuje se istovremena upotreba</i> -	<i>Litij</i> - <i>porast razina litija</i>
<i>SSRI, TCA i Gospina trava</i> - <i>povećan rizik razvoja serotoniniskog sindroma</i>	<i>Haloperidol</i> - <i>smanjenje renalnog klirensa i povećanje vršne koncentracije haloperidola</i>
<i>CYP2D6 supstrati ( risperidon, amitriptilin, propafenon, metoprolol)</i> - <i>ne preporučuje se istovremena upotreba</i>	<i>Klozapin</i> - <i>povišene razine klozapina povezane sa štetnim učincima uključujući konvulzije</i>
<i>Antikoagulansi i antitrombotici</i> - <i>povećan rizik krvarenja</i>	<i>Alkohol</i> - <i>ne preporučuje se istovremena upotreba</i>
<i>Pušenje (indukcija CYP1A2)</i> - <i>pušači imaju 50% nižu konc. duloksetina u plazmi</i>	<i>CYP3A4 inhibitori (ketokonazol, eritromicin) ili CYP3A4/CYP2D6 inhibitori</i> - <i>strogi oprez</i>
	<i>Varfarin</i> - <i>porast PT ili INR</i>

Danas je još uvijek otvoreno pitanje jesu li dualni antidepresivi bolji od onih s jednim mehanizmom djelovanja. Sigurno je da su farmakološka poboljšanja rezultirala boljom podnošljivošću i profilom nuspojava, ali možda na štetu učinkovitosti. U svakom slučaju, imaju svoje mjesto kod bolesnika s depresijom rezistentnom na SSRI, bolesnika s komorbiditetima i onih s potrebnom konkomitantnom terapijom (36).

### 3.3.6. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina

Bupropion, jedini predstavnik ove skupine, selektivni je inhibitor ponovne pohrane kateholamina noradrenalina i dopamina u neuronima, s minimalnim učinkom na ponovnu pohranu serotonina, bez inhibicije monoaminoooksidaze. Bupropion je ujedno i antagonist neuronalnih nikotinskih receptora. Prestanak uzimanja nikotina dovodi do smanjenja razine dopamina u mezolimbičkom sustavu što može imati depresogeni učinak, odnosno, povisuje se prag za doživljavanje ugone. Zbog dopaminergičkog učinka bupropion je potrebno oprezno primijenjivati kod osoba s psihotičnim poremećajima u anamnezi.

Jedina odobrena indikacija mu je veliki depresivni poremećaj, a kontraindiciran je kod preosjetljivosti, tumora SŽS, upotrebe ili prestanka upotrebe lijekova koji bi mogli dovesti do napadaja (benzodiazepini i alkohol), teške ciroze jetre, te sadašnje ili prethodne dijagnoze anoreksije ili bulimije.

Kao inhibitor CYP2D6, uvjetuje doze drugih lijekova metabolizatora tog izoenzima, naročito onih uske terapijske širine (risperidon, tioridazin, metoprolol, SSRI, propafenon), dok je od osobite kliničke važnosti utjecaj na put aktivacije tamoksifena što može dovesti do snižene djelotvornosti ovog lijeka kao i loših ishoda liječenja.

Tablica 8. Ostale interakcije bupropiona

LIJEK	INTERAKTIVNI UČINAK
MAO inhibitori	Povećana mogućnost nuspojava usljed istodobne primjene, pa je ona kontraindicirana
Citalopram (SSRI)	Povećana maksimalna koncentracija i AUC citaloprama tijekom istodobne primjene
Supstrati CYP2B6 (ciklofosamid, ifosfamid) i inhibitori CYP2B6 (orfenadrin, tiklopidin i klopidogrel)	Povišenje plazmatskih koncentracija bupropiona i niža razina aktivnog metabolita hidroksibupropiona
Jaki induktori (karbamazepin, feniotoin, ritonavir) i jaki inhibitori (valproat)	Mogu utjecati na djelotvornost i sigurnost upotrebe bupropiona
Levodopa i amantadin	Veća incidencija nuspojava (mučnina, povraćanje neuropsihijatrijski događaji)
Alkohol	Izbjegavati ili ograničiti na najmanju moguću mjeru uz bupropion

Nuspojave koje najčešće prate terapiju bupropionom su: nesаница, glavobolja, anksioznost, tremor, omaglica, smetnje vida, tinitus, povišeni krvni tlak, suha usta, mučnina i povraćanje, te znojenje. Danas se bupropion koristi kao antidepresiv drugog izbora.

### 3.3.7. Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresivi

Mirtazapin kao jedini predstavnik ove skupine, također dualnih depresiva svoj mehanizam djelovanja temelji na povećanju noradrenergičke i serotonergičke neurotransmisije u SŽS-u kao antagonist  $\alpha_2$ -receptora. Serotonergički učinak je rezultat specifičnog djelovanja na 5-HT<sub>1</sub> receptore, jer mirtazapin blokira i 5-HT<sub>2</sub> receptore i 5-HT<sub>3</sub> receptore, dok se sedacijski učinak pripisuje H<sub>1</sub> antagonističkom učinku. U odnosu na SSRI pokazao je značajne prednosti u smislu početka djelovanja i u serotonergičkim nuspojavama (posebno seksualna disfunkcija) (42). Sedativni učinak može se povećati u kombinaciji s drugim lijekovima (opioidi, benzodiazepini, antipsihotici, antihistaminici, alkohol), dok opasnost razvoja serotoninskog sindroma postoji ako se primjenjuje serotonergičnim aktivnim tvarima (L-triptofan, triptani,

tramadol, linezolid, SSRI, venlafaksin, litij i propravci Gospine trave). Najčešće prijavljene nuspojave su somnolencija, sedacija, suha usta, povećanje tjelesne težine, povećanje apetita, omaglica i umor.

### 3.3.8. Modulatori unosa serotonina

Mehanizam djelovanja tianeptina kao jedinog registriranog pripadnika ove skupine jedinstven je, ali nije još uvijek u potpunosti poznat. Triciklički je antidepresiv koji kod životinja povećava aktivnost piramidnih stanica hipokampusa i ubrzava njihovu regeneraciju nakon funkcionalne inhibicije, te povećava brzinu ponovne pohrane serotonina od strane neurona korteksa i hipokampusa. Ne utječe na spavanje ni na kolinergički sustav u smislu antikolinergičkih simptoma.

Apsolutno je kontraindiciran u kombinaciji s neselektivnim MAO inhibitorima, a pojačan oprez zahtjeva eventualna primjena s alkoholom i drugim lijekovima koji imaju depresivni učinak na središnji živčani sustav. Nuspojave koje prate primjenu tianeptina blage su i uglavnom se odnose na mučninu, konstipaciju, bolove u abdomenu, somnolenciju, glavobolje, suha usta i omaglicu.

### 3.3.9. Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5HT<sub>2c</sub> receptora

Smatra se da pojedinački učinak agomelatina kao agonista melatoninskih MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub> receptora, kao i onaj antagonistički na 5HT<sub>2c</sub> nema antidepresivni učinak, već on proizlazi iz zajedničkog učinka na ove dvije skupine receptora. Specifično povećava otpuštanje noradrenalina i dopamina u području frontalnog korteksa i ne utječe na izvanstaničnu razinu serotonina, te nema utjecaj na druge receptore. Tome zahvaljujući, njegova upotreba nije povezana sa simptomima seksualne disfunkcije kao što je to slučaj

kod većine drugih antidepresiva. Nisu zabilježeni ni simptomi ustezanja nakon naglog prestanka primjene, što ga također čini različitim u odnosu na druge skupine. Agomelatin ponovo usklađuje cirkadijski ritam u životinjskim modelima poremećaja cirkadijskog ritma.

Sigurnosni profil i ograničenja u primjeni su prednosti u odnosu na ranije opisane skupine. Osim preosjetljivosti na sam lijek, upotreba je ograničena jedino u slučaju oštećenja jetre, a oprez se zahtjeva u kombinaciji s jakim inhibitorima CYP1A2 (fluvoksamin, ciprofloksacin, propranolol). Kombinacija agomelatina s estrogenima (umjereni CYP1A2 inhibitori) dovodi do višestruke pojačane izloženosti agomelatinu. Pušenje inducira CYP1A2 te se pokazalo da smanjuje bioraspoloživost agomelatina (osobito kod teških pušača, >15 cigareta na dan). Najčešće nuspojave vezane za njegovu primjenu su vrtoglavica i omaglica.

### 3.3.10. Inhibitori ponovne pohrane serotonina s dodatnim učinkom na serotoninske receptore

Mehanizam antidepresivnog učinka vorioksetina nije potpuno razumljiv. Inhibicija ponovnog unosa serotonina (5-HT) smatra se njegovim temeljnim mehanizmom djelovanja. Također je agonist 5-HT<sub>1A</sub> receptora, djelomični agonist 5-HT<sub>1B</sub> i antagonist 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> i 5-HT<sub>7</sub> receptora. Pojedinačni učinak na svaki od tih receptora nije povezan s antidepresivnim učinkom, već je rezultat kombinirane farmakodinamičke aktivnosti.

Najčešća nuspojava zabilježa u kliničkim ispitivanjima je mučnina karakteristična za prva dva tjedna primjene i s nešto većom incidencijom kod žena.

### 3.3.11. Preparati Gospine trave

Gospina trava ima dugu tradiciju primjene u narodnoj medicinu u poboljšanju raspoloženja, otklanjanju nesanice, napetosti, te u psihoneurovegetativnoj stabilizaciji. Glavni sastojak preparata koji sadrže standardizirani ekstrakt Gospine trave hipericin utječe na aktivnost središnjeg i vegetativnog živčanog sustava. Smatra se odgovornim za inhibicijski učinak na monoaminooksidazu tipa A (slično moklobemidu), ali i na ponovnu pohranu serotonina. Poznat je njegov antagonistički učinak na 5-HT2 receptore, ali i na 5-HT1A i GABA receptore (43). Na životinjskim modelima dokazano je antidepresivno i sedativno djelovanje, kao i smanjenje agresivnog ponašanja. Hiperforin kao drugi važni sastojak, smatra se odgovornim za ponovnu pohranu serotonina, noradrenalina i dopamina, te tzv. down regulaciju serotoninskih 5-HT2 i kortikalnih beta- adrenergičkih receptora.

Osim ostalih indikacija podjednakih sintetskim antidepresivima, pozitivni učinci preparata Gospine trave potvrđeni su i u liječenju psihičkih i vegetativnih smetnji u menopauzi (44). Dokazana je klinička djelotvornosti, dobra podnošljivost i prihvatljivost bolesnika u usporedbi s placebom i sintetskim antidepresivima. Brojne interakcije stavljaju naglasak na oprez pri istovremenoj primjeni s drugim lijekovima. Hiperforin kao induktor CYP3A4 može smanjiti koncentracije brojnih lijekova čiji metabolizam podrazumijeva isti citokrom, a moguće su i ozbiljne smetnje prilikom istodobne primjene sa SSRI i MAO inhibitorima.

*Tablica 9. Lijekovi koji stupaju u interakciju s preparatima Gospine trave*

<i>alprazolam</i>
<i>ciklosporin</i>
<i>Digoksin</i>
<i>esomeprazol</i>
<i>Fenitoin</i>
<i>fenobarbiton</i>

---

*Indinavir*

*irinotekan (citostatici)*

*karbamazepin*

*Omeprazol*

*oralni kontraceptivi*

*Varfarin*

---

Unutar terapijskih doza, nuspojave su rijetke i najčešće blage (suhoća usta, konstipacija, umor, vrtoglavica, alergijske reakcije), dok se zbog moguće fotosenzitizacije uzrokovane hipericinom preporuča oprezno izlaganje suncu.



#### **4. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE**

Problemi koji se pojavljuju u menopauzi, prvenstveno su posljedica manjka estrogena. Hormonsko nadomjesno liječenje za cilj ima korekciju tog nedostatka i uklanjanje simptoma povezanih s njime. Podrazumijeva primjenu estrogena (ENL), te kombiniranih pripravaka s gestagenima (HNL) kod žena s maternicom. Danas se koriste prirodni estrogene u nižoj dozi i gestageni visoke kvalitete, neutralni za lipoproteine (21).

Unatoč brojnim kontroverzama oko njihove primjene, hormoni su i dalje najprirodnije i najpogodnije rješenje za tegobe menopauze, bilo da se radi o učincima na vazomotorne tegobe, urogenitalnu atrofiju i psihološke tegobe ili dugoročno u prevenciji osteoporoze i kardiovaskularnih bolesti. Prema tome, hormonsko nadomjesno liječenje može biti simptomatsko i preventivno. Pozitivni učinci liječenja mogu se očekivati samo ako je ono započeto u perimenopauzi ili ranoj postmenopauzi (prve 2-3 godine), dok kasni početak primjene (5 godina nakon menopauze) ima upitnu učinkovitost zbog značajnog smanjenja broja estrogenskih receptora (45).

Dva su tipa hormonskog nadomjesnog liječenja. Sekvencijsko je namijenjeno ženama koje imaju maternicu i koje još uvijek imaju menstruacije. Kombinacija estrogena i gestagena oponaša prirodne hormonske promjene, te na kraju svakog ciklusa dolazi do krvarenja. Drugi tip je kontinuirano liječenje, također kombinacija estrogena i gestagena, ali liječenje namijenjeno ženama koje najmanje godinu dana nemaju menstruacijska krvarenja. Kontinuiranim hormonskim nadomjesnim liječenjem, dakle ne dolazi do mjesečnih krvarenja i namijenjeno je ženama u postmenopauzi. Naglasak je svakako na liječenju koje je započeto rano i s najnižom učinkovitom dozom, te individualizaciji režima liječenja ovisno o posebnostima svake pacijentice, kao i

različitosti dostupnih preparata. Započinje kada se postavi indikacija i isključe kontraindikacije, a ovisno o duljini primjene može biti (21):

- kratkotrajno (2-3 godine)
- srednjoročno (4-7 godina)
- dugotrajno (10-15 godina ili više)

Iako se još uvijek razmatra omjer koristi i rizika i ne postoje jasni znanstveni dokazi, prema današnjim smjernicama, HNL ne treba primjenjivati dulje od pet godina. (46)

#### **4.1. Indikacije za primjenu hormonskog nadomjesnog liječenja**

Jajnik je žlijezda s najkratkotrajnijim unutarnjim lučenjem, pa je prestanak proizvodnje njezinih hormona potrebno nadoknađivati. Indikacije za HNL su sva ona stanja u kojima trajniji nedostatak estrogena dovodi do promjena tkiva i organa ovisnih o tom hormonu. Tu spadaju:

- prijevremena menopauza
- amenoreje
- simptomi postmenopauze
- urogenitalna atrofija
- prevencija i liječenje postmenopauzalne osteoporoze

Duljina primjene ovisna je o procjeni omjera koristi i rizika unutar određene indikacije. Nakon samog početka liječenja, potrebno je napraviti kontrolni pregled unutar 3 mjeseca. Preporuka je 6 tjedana od početka primjene HNL-a, kako bi se utvrdile promjene i uočile moguće nuspojave. Daljnje kontrole obavljaju se u razmacima od tri, šest i dvanaest mjeseci, te svakih 6-12 mjeseci kasnije kako bi se potvrdila ispravnost indikacije, doze i izbora preparata. Kontrola uključuje ginekološki pregled,

pregled dojki, laboratorijske testove (jetreni enzimi, koagulacija, te masnoće), kao i denzitometrijsko određivanje gustoće kostiju svakih 12-18 mjeseci (21).

Potreba za kontinuiranim liječenjem, utvrđuje se privremenom obustavom upotrebe HNL-a (ako se simptomi ne pojave, HNL ne treba ponovno uvoditi) (46).

## **4.2. Kontraindikacije za hormonsko nadomjesno liječenje**

Apsolutne kontraindikacije za primjenu hormonskog nadomjesnog liječenja su :

- dijagnoza ili sumnja na rak dojke
- dijagnoza ili sumnja na estrogen ovisne tumore kao što je rak endometrija
- venska i arterijska tromboembolija
- aktivna ili nedavna tromboembolijska bolest kao što su infarkt miokarda i angina pectoris
- nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- neliječena hiperplazija endometrija
- akutna bolest jetre
- porfirija

## **4.3. Vrste hormonskog nadomjesnog liječenja**

### **4.3.1. Liječenje estrogenima**

S obzirom da su simptomi i dugotrajni učinci menopauze posljedica manjka estrogena, oni čine temelj hormonskog nadomjesnog liječenja. Dostupni su kao pripravci estradiola i estrona, poluvijeka sličnog estrogenima izlučenih iz jajnika, te trajanja djelovanja znatno kraćeg u odnosu na sintetske estrogene korištene u kontracepcijskim preparatima. Najčešće se koriste kao oralni oblici, dok su dostupni i u preparatima za

transdermalnu (flasteri), supkutanu (implantati) i vaginalnu (gelovi i vaginalne tablete) upotrebu.

Omjer koncentracija estradiola i estrona u plazmi varira od 1:1 do 1:2 i treba ga održati i hormonskim nadomjesnim liječenjem. Preparati namjenjeni oralnoj upotrebi podliježu metabolizmu u jetri kojim se estradiol oksidira u estron, a potom konvertira u estron-sulfat. Enterohepatičkom cirkulacijom dolazi do njihove razgradnje (13), pa je nedostatak oralnih pripravaka upravo njihova dnevna promjenjivost koncentracije estrogena u plazmi. Prednost transdermalnih flastera je uz kontrolirano oslobađanje estradiola u krvotok i lakše postizanje fiziološkog omjera estradiola i estrona s obzirom da se zaobilazi prolazak kroz jetru. Najbolji omjer uz održavanje i do 6 mjeseci postiže se estrogenskim implantatima. Zaobilazanjem prvog prolaska kroz jetru, smanjen je i učinak na jetrene enzime i čimbenike zgrušavanja, međutim nakon njihovog odstranjivanja potreban je period od mjesec dana do opadanja koncentracije estrogena (13). Vaginalne tablete i gelovi još uvijek se koriste isključivo za indikaciju vaginalne atrofije žena u postmenopauzi s obzirom da se njihovom primjenom ne postižu pouzdane koncentracije estrogena u plazmi. Kao takvi, ovi su oblici primjenjivi i kod žena s očuvanom maternicom ili bez nje.

*Tablica 9. Najčešći estrogeni u ENL*

<i>17<math>\beta</math>estradiol (E2)</i>
<i>estradiol valerat</i>
<i>konjugirani konjski (CEE)</i>
<i>estron-piperazin sulfat</i>
<i>estriol (E3)</i>

#### 4.3.2. Liječenje progestagenima

Zaštita endometrija od razvoja hiperplazije i mogućih tumora, jedina je indikacija terapije progestagenima. Propisuju se sekvencijski ili kontinuirano kao komponenta

HNL-a ženama s očuvanom maternicom. U slučaju sekvencijskog liječenja, gestageni se u odgovarajućoj dozi daju tijekom 10-14 dana, najmanje 12 dana svakog mjeseca (13). Zbog svog brzog metabolizma u jetri i crijevima, slabe apsorpcije i niske bioraspodivnosti u serumu, prirodni progesteron nije se mogao koristiti u tu svrhu. Stoga su razvijeni potentniji sintetski gestageni koji kao i svi semisintetski ili sintetski hormoni, osim na progesteronske receptore, mogu imati učinak i na druge receptore čime su karakterizirani neki od njihovih nedostataka, a dugoročni učinci nepredvidljivi (47). Danas su, osim preparata progesterona i njegovih analoga (didrogesteron i medroksiprogesteron), te analoga testosterona (noretisetron i norgestrel), dostupni i noviji derivati norgestrela (dezogestrel, norgestimat i gestodin). Njihovo djelovanje analogno je progesteronu, no dvostruko su snažniji od norgestrela. Progesteron i njegovi derivati u odnosu na derivate testosterona imaju znatno slabiji androgeni učinak (38). Mikronizirani pripravci progesterona omogućuju njegovu bolju apsorpciju i bioraspodivnost, učinkovitosti i sigurnosti koja mu daje prednost pred sintetskim gestagenima.

*Tablica 10. Najčešći progestageni u HNL*

<b>DERIVATI PROGESTERONA</b>
<i>mikronizirani P4</i>
<i>medroksiprogesteron acetat (MPA)</i>
<i>medrogestron</i>
<i>didrogesteron</i>
<i>trimegestron</i>
<i>ciproteron acetat</i>
<b>DERIVATI 19-NORTESTOSTERONA</b>
<i>noretisteron acetat (NETA)</i>
<i>levonorgestrel (LNG)</i>
<i>tibolon</i>
<b>DERIVATI SPIRONOLAKTONA</b>
<i>drospirenon</i>

#### 4.3.3. Liječenje kombinacijama estrogena i progestagena

Kombinirani preparati estrogena i progestagena namjenjeni su kontinuiranom hormonskom nadomjesnom liječenju. Primjenjivi su kod žena nakon najmanje godinu dana sekvencijskog liječenja, ako su menstruacije pravilne tijekom najmanje 6 mjeseci prvog dana nakon prestanka krvarenja. Koristi ih gotovo trećina žena u perimenopauzi i postmenopauzi (38).

S obzirom na dostupnost različitih doza, preporuka je niža doza aktivnih sastojaka na samom početku liječenja, te eventualno postupno povećavanje doze u slučaju nezadovoljavajućih rezultata ili pojave oskudnih krvarenja. Kontinuirano kombinirano liječenje preporuka je i za žene kojima su odstranjeni maternica i jajnici.

*Tablica 11. Sheme kombiniranog hormonskog nadomjesnog liječenja (13)*

---

*Estrogeni tijekom 28 dana + progestageni tijekom 12 ili 14 dana, potom ponavljanje bez intervala ( pojava krvarenja svaka 4 tjedna )*

*Estrogeni tijekom 70 dana + progestageni tijekom 14 dana, potom tablete placeba tijekom 7 dana (pojava krvarenja svaka 3 mjeseca)*

*Estrogeni + progestageni bez prekida ( nema pojave krvarenja )*

---

#### 4.4. Dobrobiti hormonskog nadomjesnog liječenja

Estrogeni kao osnova hormonskog nadomjesnog liječenja imaju brojne pozitivne učine na funkcije stanica, tkiva i organa. Gestageni kao komponenta HNL-a mogu oponirati ili potencirati učinke estrogena. Najznačajniji pozitivni učinci su:

- zaštitno djeluju na kardiovaskularni sustav
- zaštitno djeluju na živčani sustav

- povoljno djeluju na raspoloženje
- povoljan učinak na osjetila
- snižavaju intraokularni tlak
- održavaju zdravlje kostiju
- utječu na proliferaciju i rast tkiva dojke
- sprječavaju urogenitalnu atrofiju
- utječu na rast i diferencijaciju spolnih organa
- potiču vazodilataciju
- smanjuju rizik od raka debelog crijeva
- povoljno djeluju na funkciju jetre
- usporavaju starenje kože
- povoljno djeluju na mišiće i masno tkivo
- održavaju zdravlje alveolarne kosti i zubi
- smanjuju rizik razvoja dijabetesa tip II

#### 4.4.1. Zaštitni učinak na kardiovaskularni sustav

Temelj zaštitne uloge estrogena kad je kardiovaskularni sustav u pitanju čini odnos HDL i LDL kolesterola. Naime, tijekom liječenja estrogenima koncentracija HDL-a se povisuje, a LDL-a snizuje. Poznato je da su estrogeni snažni vazododilatatori djelovanjem na same glatke mišiće krvnih žila, kao i mehanizmima kojima dolazi do oslobađanja dušikova oksida iz endotela (13). Usporavanjem razvoja plaka i pozitivnim učinkom na rizične faktore, uz povoljan izbor gestagena zaustavljaju razvoj ateroskleroze, te smanjuju rizik kardiovaskularnih bolesti za 35-50 % u odnosu na žene koje ne koriste HNL (48). Zaštitni učinci traju i do pet godina nakon prestanka njihove upotrebe (21).

#### 4.4.2. Zaštitni učinak na zdravlje kostiju

Estrogeni imaju važnu ulogu u održavanju gustoće i kvalitete kosti. Iako mehanizam njihovog djelovanja na inhibiciju razgradnje kosti nisu u potpunosti razjašnjeni, poznato je da reguliraju proizvodnju citokina kao što su IL-6, IL-1 i TNF- $\alpha$ , a dokazana je i prisutnost funkcionalnih receptora za estrogen na osteoklastima. Prema tome, sami ili u kombinaciji s progestagenima preveniraju osteoporozu i značajno smanjuju rizik prijeloma u postmenopauzalnih žena. U prilog idu istraživanja koja su pokazala 4-15% (45) veću gustoću kostiju (BMD) unutar 2-3 godine korištenja, kao i do 50%-tno smanjenje rizika prijeloma kuka u odnosu na žene koje nisu koristile HNL. Naglasak je na ranom početku liječenja (unutar prve 3 godine postmenopauze), te dugotrajnoj terapiji. S obzirom na rizike koje takva terapija sa sobom nosi, novijim smjernicama pozitivni učinci se nastoje postići korištenjem najniže učinkovite doze, i ukoliko je moguće, prirodnim hormonima. Važno je napomenuti i da neki gestageni potenciraju učinke estrogena na kost (npr. noretisteron- acetat) (45).

Nakon prekida HNL-a, rezidualni učinak iznosi još 1-2 godine. HNL imaju visoku učinkovitost u ranoj postmenopauzi, dok učinkovitost bifosfonata i SERM-ova raste starenjem. Također, studije su pokazale kako je estrogenska terapija upotpunjena dodatkom suplemenata kalcija, dva puta učinkovitija u odnosu na same estrogene (49). Indikacija za primjenu HNL-a je prije svega prevencija, a ne liječenje osteoporoze.

#### 4.4.3. Učinci na vazomotorne tegobe

Skupina simptoma koju čine napadaji vrućine, glavobolje, nesanica, nesvjestica i nesigurnost pojavljuje se u oko 70% žena, dok kod četvrtine potraje i do 5 godina (13). Povećani broj slobodnih estrogenskih receptora uz oscilacije estrogena vjerojatna su posljedica vazomotorne nestabilnosti, pa simptomi imaju vrlo dobar odgovor i na niske



doze estrogena. Međutim, primjena HNL-a može ometati prirodnu sposobnost organizma da se prilagodi sniženju razine estrogena koje se javlja kod žena u postmenopauzi (50). S obzirom na varijabilnosti kako vazomotornih simptoma, tako i onih u metabolizmu estrogena, liječenje treba individualizirati, provesti najmanjim učinkovitim dozama i kroz najkraće moguće vrijeme.

#### 4.4.4. Učinci na psihološke simptome

Brojne studije povezuju estrogene sa skupinom ili pojedinačnim simptomima koji uključuju depresiju, razdražljivost, napadaje panike, iscrpljenost, pad koncentracije i pamćenja, te smanjenje libida. Iako nisu u potpunosti objašnjeni, poznati su neuroprotektivni učinci estrogena, kao i povoljni učinci na limbički sustav, hipokampus, mali mozak, olivu, serotonergički i kateholaminergički sustav. U usporedbi sa skupinom žena koje su koristile placebo, primjena estrogena pokazala je poboljšanje u nekim aspektima kao što su pamćenje, budnost, rasuđivanje i brzina motorike (51). Dobrobiti HNL-a vežu se i uz demenciju. Prema nekim izvorima uvjet su rana i dugotrajna terapija (u prve 3 godine od menopauze, kroz 10 godina), dok kasni početak (nakon 65. godine) ima slabiji učinak na kognitivne funkcije i može dovesti do pogoršanja senilne demencije (21). Unatoč tome što određene studije ne nude dokaze kako je upotreba estrogena odgovorna za prevenciju gubitka memorije, te usporenje razvoja demencije (52), više od pola opservacijskih studija pokazuje da su kod žena koje uzimaju estrogene bolje očuvane ili čak poboljšane kognitivne funkcije u odnosu na žene koje ih ne uzimaju.

Dokazano je kako više doze estrogena popravljaju skor depresije (13) tako što olakšavaju valove vrućine, te poboljšavaju spavanje, međutim njihova upotreba nije opravdana kod teške depresije žena u postmenopauzi. Uključivanje progestagena u

liječenje učinit će samo liječenje manje predvidljivim s obzirom da su progestageni povezani s promjenama raspoloženja (13). Djelotvornost estrogena povećava koristi od antidepressiva u perimenopauzalnoj depresiji (53) čemu je posvećen ovaj rad i što će detaljnije biti obrađeno u idućem poglavlju.

#### 4.4.5. Smanjenje rizika malignih bolesti

Randomizirane i opservacijske studije pokazale su kako HNL značajno smanjuje rizik razvoja određenih malignih oboljenja, prije svega raka endometrija (za 20%) i raka kolona (za 30%) (21).

### **4.5. Rizici povezani s upotrebom hormonskog nadomjesnog liječenja**

Dugotrajna upotreba, uz brojne dobrobiti, za sobom nosi i određene rizike. Prema dosadašnjim studijama, rizici dugotrajnog uzimanja HNL-a su niski i iznose svega 1-2%. (21) Ovisi o dobi u kojoj žena započinje liječenje, vrsti preparata, dozi hormona, načinu primjene i vremenu korištenja. Također, ništa manji značaj na pojavnost i postojanje određenih neželjenih učinaka imaju i zdravlje žene, životne navike, prije svega pušenje, konzumacija alkohola, neprimjerena prehrana, debljina, tjelesna i intelektualna neaktivnost. Većina rizika najizraženija je u prvih 6-12 mjeseci HNL-a.

#### 4.5.1. Kardiovaskularni rizici

Uključuju prije svega rizik razvoja venske tromboembolije (VTE), koronarne srčane bolesti (KSB) i moždanog udara. HNL je povezano s 1,3 do 3 puta (51) većim rizikom od razvoja venske tromboembolije (VTE), tj. duboke venske tromboze ili plućne embolije. Pojava takvih događaja vjerojatnija je u prvoj godini uzimanja HNL-a nego kasnije (38, 51). Također, veći rizik za tromboembolijske događaje, zabilježen je kod primjene

kombinacije estrogena s progestagenima u odnosu na estrogene (omjer 2,2 do 5,3) (54,55). Prethodno opisani pozitivni učinci na kardiovaskularni sustav kasnom intervencijom i višim dozama hormona dobivaju negativan kontekst, te povisuju rizik za KSB i moždani udar, pa je prihvaćen stav kako HNL nije namjenjeno sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti (24). Za žene koje u anamnezi imaju sklonost venskoj tromboemboliji, varikozitetu vena, smanjenu pokretljivost, pretilost ili traumu, potrebno je odvagovati dobrobiti i rizike koje nosi HNL (38).

#### 4.5.2. Maligne bolesti

Rizik karcinoma dojke blago je povećan kod žena kod kojih HNL traje dulje od 5 godina i ne ovisi o dobi kada je liječenje započeto (38). Veći je za žene s već postojećim rizičnim faktorima kao što su rana menarha, kasni prvi porođaj, konzumacija alkohola i pretilost (21). Povećani rizik značajan je unutar 3 godine od početka liječenja, a nakon 5 godina od njegovog prestanka vraća se na početnu razinu. HNL, osobito liječenje kombinacijom estrogen-progestagen, povećava gustoću (oko 20%) (21) mamografskih snimaka, što može nepovoljno utjecati na radiološko otkrivanje raka dojke. Smatra se da je dodatak progestagena odgovoran za nepovoljne učinke HNL-a na tkivo dojke (56, 57).

Osim karcinoma dojke, hormonsko nadomjesno liječenje, osobito ono dugotrajno (5-10 godina) povezano je s nešto većom incidencijom karcinoma jajnika. Nije poznato postoje li razlike u riziku ovisno o tome radi li se o kombiniranim preparatima ili samim estrogenima. U žena s očuvanom maternicom dugotrajno liječenje samim estrogenima povećava rizik od hiperplazije endometrija i karcinoma. Prijavljeno povećanje rizika od raka endometrija u žena koje uzimaju same estrogene je 2 do 12 puta veće nego u žena koje ne uzimaju te lijekove, ovisno o trajanju liječenja i dozi estrogena. Nakon prestanka liječenja rizik može ostati povećan tijekom najmanje 10 godina. Dodavanje progestagena

tijekom najmanje 12 dana u ciklusu žena u kojih nije učinjena histerektomija, sprječava povećani rizik povezan s HNL-om sa samim estrogenom.

#### 4.5.3. Ostala stanja

Estrogeni mogu izazvati zadržavanje tekućine, pa je naglasak na nadzoru pacijentica s oštećenom srčanom ili bubrežnom funkcijom. Povećana razina triglicerida s mogućim razvojem pankreatitisa također upućuje na praćenje žena s utvrđenom hipertrigliceridemijom. Povećanjem globulina koji veže tiroksin, estrogeni mogu povećati razinu ukupnih hormona štitnjače.

#### 4.6. Interakcije

Interakcije preparata korištenih u HNL-u i drugih lijekova vezani su prvenstveno za one lijekove koji induciraju enzime, naročito CYP P450. Tu spadaju antikonvulzivi (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) i antiinfektivi (npr. rifampicin, rifabutin, nevirapin) čija istovremena primjena može pojačati metabolizam estrogena i progestagena. Suprotan, inducirajući učinak na metabolizam steroidnih hormona imaju jaki inhibitori (npr. ritonavir, nelfinavir, telaprevir).

Pripravci Gospine trave stupaju u interakciju sa svim dostupnim pripravcima HNL-a pri čemu induciraju njihov metabolizam. Pojačani metabolizam ovih lijekova za posljedicu može imati smanjen učinak i promjene uterinog krvarenja.

Ciklosporin je lijek čija kombinacija s određenim preparatima HNL-a, dovodi do smanjenog metabolizma ciklosporina, posljedično povišenih razina samog lijeka, te kreatinina i transaminaza u krvi.

## 4.7. Nuspojave

### 4.7.1. Nuspojave liječenja estrogenima

Liječenje estrogenima izaziva vrlo malo nuspojava. Najčešće su:

- glavobolja
- mučnina
- povraćanje
- žutica
- porast tjelesne mase
- iscjedak
- pogoršanje napadaja migrene
- osjetljivost / bolovi dojki
- depresija
- reakcije preosjetljivosti

Primjena transdermalnih flastera može izazvati nadražaje kože, dok vaginalni gelovi i tablete nešto češće za nuspojavu imaju genitalni svrbež i gljivične infekcije.

### 4.7.2. Nuspojave liječenja progestagenima

Derivati nortestisterona karakteriziraju androgene nuspojave poput masne kože i kose, dok su kod derivata progesterona izražene promjene raspoloženja, depresija, razdražljivost i nadutost trbuha. Napetost dojki zajednička je objema podskupinama. Nuspojave progestagena odgovorne su za slabiju suradljivost i češće prekidanje liječenja što rezultira i krvarenjima (13).

## 5. TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI DEPRESIJE ŽENA U MENOPAUZI

### 5.1. Antidepresivni učinci estrogena

Od puberteta do menopauze, kod žena je zabilježena veća pojavnost depresije u odnosu na muškarce iste dobi (58). Kako je već navedeno u ovom radu, žene su osjetljivije na razvoj depresivnih poremećaja poput predmenstrualnog disforičnog poremećaja, poslijeporođajne depresije, perimenopauzalne i postmenopauzalne depresije. Svi ovi poremećaji, povezani su s reproduktivnim fazama i uključuju promjene u razinama spolnih hormona.

Isto tako, razlike u reproduktivnom statusu utječu na odgovor na terapiju antidepresivima (59). Kod žena u postmenopauzi zabilježeno je smanjenje djelotvornosti antidepresiva u odnosu na žene u perimenopauzi (60). Pregled literature sugerira kako podlogu navedenih spolnih i dobnih razlika u epidemiologiji depresije čine upravo spolni hormoni. Skupina endogenih steroida tzv. "estrogeni", sastoji se od nekoliko hormona, uključujući estron, estradiol i estriol. Estriol pokazuje najveći porast razine u plazmi tijekom trudnoće, dok su razine estrona veće tijekom perimenopauze (61). Estradiol, najpotentniji od estrogena ujedno i najbolje proučen, prevladava tijekom reproduktivnog perioda žene (62).

Depresija i poremećaji raspoloženja kod žena pod utjecajem su razina estradiola. Dva su glavna mehanizma kojima estrogeni utječu na depresiju i ponašanja nalik antidepresivnima, utjecaj na monoaminergički sustav i kroz interakcije s neurotrofnim faktorima (60). Estrogeni zbog svoje lipofilnosti prolaze lipidnu barijeru i ulaskom u stanicu vežu se na unutarstanične estrogenske receptore (ER). Tako vezan estrogen-ER kompleks difundira u jezgru stanice, veže se za estrogen specifične elemente, sekvence

na DNK mijenjajući transkripciju. U odsutnosti estrogen specifičnih elemenata, estrogenski receptori mogu utjecati na gensku aktivnost preko drugih faktora transkripcije (62). Estrogenski receptori su široko rasprostranjeni u mozgu, te su njihovi podtipovi ( ER $\alpha$  i ER $\beta$  ) smješteni u različitim područjima mozga koji se povezuju s nastankom depresije.

Tijekom razdoblja perimenopauze, razine estradiola pokazuju značajne oscilacije zbog skraćene duljine ciklusa, nakon čega slijedi postupni pad razine tijekom menopauze. Promjene u razinama estradiola u korelaciji su s promjenama specifičnih regija estrogenske ekspresije. Dakle, razlike razina estrogena, prije svega estradiola mogu doprinijeti simptomima depresije (59).

Brojna su istraživanja posvećena poveznici hormonalnih promjena tijekom menopauze i promjenama raspoloženja. Neka su promjene u razinama hormona povezivala s utjecajem na mozak putem hipotalamusne funkcije i/ili promjena metabolizma amina, dok studija o neurobiološkim hormonima, ukazuje na prisutnost estrogena i testosterona u područnima mozga koja su smatrana odgovornim za emocionalne funkcije. Smanjeno lučenje spolnih hormona tijekom stupanja u menopauzu utjecajem na neuropeptide i neurotransmitere, rezultira depresijom, razdražljivosti, nesanicom i tjeskobom u žena. Također se smatra da se promjene u raspoloženju vjerojatno odnose na neuroendokrinu disfunkciju unutar limbičkog sustava, s naglaskom na hipotalamus i amigdalu (63). Potvrđen je i utjecaj hormona na usklađenost komponenti cirkadijalnog sustava (64).

Iako temeljna etiologija depresije i dalje nije u potpunosti razjašnjena, trenutni antidepressivni tretmani svi rade povećanjem monoaminergične aktivnosti, neuroplastičnosti i neurogeneze hipokampusa. No, potrebno je nekoliko tjedana

liječenja antidepresivima do postizanje potpunog učinka. Pozitivni učinci estrogena u poremećajima raspoloženja, ipak mogu biti posredovani preko nekoliko različitih puteva. Neki od učinaka su vrlo brzi i postižu se u roku nekoliko minuta (ne-genomski mehanizam pomoću iona kalcija, ionskih kanala i signalizacije kinazama ), dok se drugi estrogenima posredovani učinci razvijaju kroz duže vremensko razdoblje, unutar nekoliko sati ili dana (genomski mehanizam) vjerojatno regulacijom transkripcije gena putem ligandom aktiviranog receptora za estrogene, vezivanjem za elemente odgovorne za estrogenski odgovor na DNK (65).

Mnogi estrogenski učinci povezani s antidepresivnim djelovanjem vjerojatno su posredovani putem ER $\beta$  podtipa receptora. Ta spoznaja otvara nove mogućnosti liječenja s naglaskom na brojne neželjene učinke terapije estrogenima, primjerice proliferativni učinci na mliječne žlijezde i uterus, koji su prvenstveno posredovani ER $\alpha$  podtipom. Vrlo selektivni agonist ER $\beta$  bi najvjerojatnije isticao antidepresivna svojstva, dok bi se istovremeno izbjegli negativni učinci na reproduktivni sustav.

Zbog različitih mehanizma djelovanja estrogena povezanih s antidepresivnom aktivnosti (povećana monoaminergička aktivnost, neuroplastičnost i neurogeneza) u pre i postsinaptičkoj regulaciji, široki spektar učinaka estrogena može dovesti do značajnih prednosti u odnosu na trenutne tretmane depresije. Te prednosti uključuju, prije svega brže postizanje učinka u odnosu na dostupne antidepresive. Nadalje, estrogenski imaju potencijal za liječenje pacijenata koji nisu reagirali na dosadašnje terapije, a najmanje je 35% (66) takvih pacijenata. Konačno, tu postoji i mogućnost sinergijskog učinka kombinacije ER $\beta$  selektivnih agonista s inhibitorima ponovne pohrane serotonina (67).



Utjecaj endokrinih funkcija na raspoloženje u menopauzi i dalje je tema rasprava i istraživanja. Iako mnoge žene povezuju menopauzu s depresijom i anksioznosti, razlozi za te poremećaje raspoloženja ne mogu se pripisati samo statusu menopauze.

#### 5.1.1. Estrogeni i monoaminski neurotransmiterski sustav

Anatomska distribucija estrogenskih receptora (ER) uvelike se podudara s dijelovima mozga koji su uključeni u razvoj poremećaja raspoloženja. Osim toga, ta tkiva značajno podražuju serotoninski i noradrenalinski neuroni (68). U mozgu čovjeka i glodavaca ER mRNA kao i ER imunoreaktivnost uglavnom su izražene u područjima limbičkog korteksa, amigdale, hipokampusa i hipotalamusa. Oba podtipa estrogenskih receptora, ER $\alpha$  i ER $\beta$  nalaze se u tim područjima, dok su razlike vezane za njihovu ekspresiju (67).

##### 5.1.1.1. Estrogeni i serotonin

Estrogen regulira serotonergički sustav putem nekoliko mehanizama. Moguće ih je sagledati na tri razine: sinteza i razgradnja serotonina, oslobađanje i autoinhibicija, te postsinaptički učinci serotonina.

ER $\beta$  podtip receptora, znatno je zastupljeniji u odnosu na ER $\alpha$  unutar regija gdje se nalazi većina serotonergičkih stanica (raphe jezgre) (69). Dakle, ER $\beta$  ima potencijal izravno regulirati gene uključene u sintezu, sekreciju i ponovni unos serotonina u presinaptičke stanice. Učinak estrogena je, prema tome agonistički i odgovoran je za povećanje serotonergijskog učinka (67). Estrogen povećava ekspresiju triptofan hidroksilaze 1 i 2, enzima uključenog u sintezu serotonina kod ljudi i glodavaca, (70) kao što povećava i omjer 5HT/5HTIAA receptora u likvoru ispitivanih životinja (71).

Aktivnost središnjih serotoninskih neurona kontrolirana je putem povratne sprege preko autoreceptora. Somatodendritički 5HT<sub>1A</sub> autoreceptor je lokaliziran na tijelu serotonergičkih stanica, dok je 5HT<sub>1B/1D</sub> (moduliraju otpuštanje serotonina) autoreceptor prisutan na živčanim završecima. Time se pretpostavlja da je za odgođeno vrijeme djelovanja antidepresiva odgovoran povratni mehanizam somatodendritičkih 5HT<sub>1A</sub> receptora. Povećano oslobađanje serotonina akutnom primjenom SSRI dovodi do o dozi ovisne inhibicije 5HT neuronske aktivnosti kod životinja, (72) te smanjenog otpuštanja serotonina iz neurona, dok kronična primjena inhibitora ponovnog unosa uzrokuje desenzitizaciju presinaptičkih 5HT<sub>1A</sub> autoreceptora, te konačno oslobađanje serotonina (73). Vrijeme potrebno za postizanje potpunog antidepresivnog učinka, ovisi upravo o desenzitizaciji. 17 $\beta$ -estradiol, kao i i testosteron (koji se metabolizira u 17 $\beta$ -estradiol u mozgu) povećavaju otpuštanje serotonergičnih neurona raphe jezgre kod muških i ženskih glodavaca roku od tjedan dana ili manje (74). Dakle, estrogenu mogu imati brži početak terapijskog učinka u usporedbi s inhibitorima ponovne pohrane serotonina kojima je potrebno barem 3 tjedna liječenja do nastupa desenzitizacije (75).

Humani 5-HT receptori podijeljeni su u 7 različitih skupina (5-HT<sub>1-7</sub>) i, osim 5-HT<sub>3</sub> ligand-ovisnih ionskih kanala, svi ostali su G protein-vezani receptori. Svi ovi receptori utječu na širok raspon fizioloških i psihopatoloških procesa, kao što su poremećaji raspoloženja, spavanje, kontrola temperature, apetit, seksualno ponašanje, pokreti, osjet bola i gastrointestinalni motilitet. 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>2A</sub> receptori su najviše proučavani receptori u smislu poremećaja ponašanja (67). 5-HT<sub>1A</sub> receptor nisu samo presinaptički već i postsinaptički receptori, te su kao i 5-HT<sub>2A</sub> receptori, raspoređeni u limbičkim područjima i hipotalamusu. Oba ova receptora se eksprimiraju u različitim vrstama stanica, uključujući piramidalne stanice i GABAergične neurone u frontalnom

korteksu i hipokampusu (76). Dokazana je povezanost poremećaja raspoloženja s hiporeaktivnošću u prefrontalnom režnju (77).

Dokazano je kako kronično liječenje fluoksetinom (SSRI) regulira 5-HT<sub>2A</sub> receptore u frontalnom korteksu hipokampusa glodavaca (78). U studiji korištenjem pozitronske emisijske tomografije i 5-HT<sub>2A</sub> liganda [18F]-deuteroaltanserin 5-HT<sub>2A</sub> vezanje je značajno povećano u prefrontalnim regijama žena u postmenopauzi (n = 10) nakon tretmana estrogenom (79). Kod glodavaca je povećana ekspresija 5-HT<sub>2A</sub> u moždanoj kori, nakon akutne i kronične primjene estradiola, (80) dok je smanjena ekspresija 5HT<sub>1A</sub> receptora zabilježena u hipokampusu, amigdali i frontalnom korteksu (81).

Navedeni izvori ukazuju da estradiol podregulira pre i postsinaptičke 5HT<sub>1</sub> receptore estradiola i povećano regulira postsinaptičke 5-HT<sub>2A</sub> receptore. Učinci su promatrani nakon akutne i kronične primjene, a sam učinak se vrlo brzo postiže (za razliku od desenzibilizacije od 5-HT<sub>1A</sub> receptora opažena s kroničnom liječenju SSRI) i održava tijekom kronične primjene. Estradiol ima potencijal povećati serotonergijsku aktivnost i otpuštanje povećanjem sinteze i smanjenjem katabolizma serotonina kao i podreguliranjem presinaptičkih 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> autoreceptora (75).

Učinak estrogena je, dakle prije svega agonistički i odgovoran je za povećanje serotonergijskog učinka (67). Postoje brojni dokazi koji ukazuju kako estradiol može regulirati broj serotoninskih receptora i djelovati putem promjene odgovora na serotonin na način na koji to rade lijekovi. Iako postoje specifičnosti interakcija estradiola i serotonina kod ljudi i glodavaca, postojanje i relevantnost tih interakcija je neupitno, što je dokazano kod dva poremećaja raspoloženja kod ljudi, predmenstrualnog sindroma i perimenopauzalne depresije. Interaktivni učinci estradiola i receptora

serotonina razlikuju se ovisno o spolu, dobi, okolišnim čimbenicima, te prethodnoj povijesti depresije (82).

#### 5.1.1.2. Estrogeni i noradrenergički sustav

Kako je već spomenuto, nedostatak noradrenalina može biti u podlozi depresivnih simptoma i stoga su selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina, kao i tzv. dualni inhibitori noradrenalina / ponovnog unosa serotonina učinkoviti u liječenju depresije. U odnosu na serotoninski sustav, informacije o učincima estrogena na noradrenergički sustav prilično su ograničene. Estrogen međutim, dokazano modulira noradrenergički sustav hipotalamusa, što dovodi do povećanja noradrenalinskog transporta i poboljšanog otpuštanja noradrenalina u hipotalamus (83). Estradiol stimulira ekspresiju gena za tirozin hidroksilazu i dopamin  $\beta$ -hidroksilazu, enzime uključene u biosintezu noradrenalina kod glodavaca (84).

#### 5.1.1.3. Estrogeni i dopaminergički sustav

Disfunkcija dopaminergičnog sustava također je uključena u depresiju, a neki od antidepresiva i djeluju upravo na dopaminergički sustav. Pretklinička i klinička istraživanja pokazuju da inhibicija, ne samo transportera serotonina i noradrenalina, već i dopaminskog transportera može skratiti vrijeme do početka i povećati učinkovitost antidepresivnog učinka (85). ER $\beta$  su lokalizirani u dopaminergičkim neuronima u ventralnom tegmentalnom području i substantii nigri (86). I estrogeni i selektivni agonisti ER $\beta$  pokazali su modulatorni učinak na dopaminergički sustav mozga (67).

### 5.1.2. Interakcije estrogena s neurotrofnim faktorima

Istraživanja kod ljudi i životinja su pokazala povezanost depresije i stresa s neuronskom atrofijom i dendritičkom reorganizacijom u hipokampusu i prefrontalnom korteksu (87-89). U skladu s tim zaključcima, liječenje antidepresivima inducira neurotrofične signalne putove i neurogenezu nakon kronične, ali ne akutne primjene (89). Za razliku od antidepresiva, akutna primjena estradiola je pokazala brz utjecaj na razinu neurotrofina, neurogenezu i markere za neuroplastičnost. Kao što je već spomenuto, ER $\alpha$  i ER $\beta$  su široko rasprostranjeni u hipokampusu (67).

#### 5.1.2.1. Estrogenska regulacija BDNF ( Brain derived neurotrophic factor)

Jedan od najvažnijih i najviše proučavanih neurotrofnih čimbenika u nastanku depresije je BDNF. Moždani neurotrofni faktor ili BDNF odgovoran je za aksonalni rast (regeneracija neurona), sinaptičku plastičnost (promjene i prilagodbe mozga) i neuralno preživljavanje. Kronična primjena antidepresiva povećava razine BDNF u hipokampusu i korteksu glodavaca (90), što ukazuje kako reguliranje BDNF može biti jedan od mehanizama djelovanja antidepresiva. Osim toga, BDNF i neurotrofin-3 povećavaju rast serotoninskih i noradrenergičnih neurona i štite ih od neurotoksičnih oštećenja (91).

Zanimljivo, estrogeni su pokazali brzo povećanje BDNF mRNA i proteina (92-95). Istraživanja ukazuju da estrogen može regulirati BDNF kroz transsinaptički mehanizam kojim se aktivacijom ER $\beta$  povećava aktivnost subpopulacije GABAergičnih interneurona što u konačnici rezultira povećanjem BDNF-a i funkcija za koje je odgovoran (67).

#### 5.1.2.2. Učinci estrogena na neuroplastičnost

Aktivacija ER $\beta$  receptora, selektivnim ER $\beta$  agonistima pokazala je povećanje ključnih proteina u hipokampusu kod miševa (93). Štoviše, ER $\beta$  aktivacija uzrokuje

morfološke promjene (kao što je povećano dendritičko grananje) in vivo u neuronima hipokampusa (67). U skladu s povećanom sinaptičkom plastičnošću, poboljšavaju se kognitivne funkcije zabilježene kroz nekoliko različitih testova memorije. Osim toga, i ER $\alpha$  i ER $\beta$  su otkriveni u glija stanicama (94). Istraživanja su pokazala da upravo glija stanice aktivno sudjeluju u kontroli prijenosa informacija i metabolizma mozga, pa je od interesa njihova uloga u razvoju poremećaja raspoloženja (95). Potvrđena je i njihova uloga u neuroplastičnosti, te proliferaciji stanica (67). U skladu s tim je i nalaz smanjene gustoće i broja glija stanica u kortikalnom tkivu mozga depresivnih bolesnika (96).

Mnoge studije pokazuju sinergijski učinak estrogena i progestagena na neuroplastičnost (97,98), osobito u reparativnim funkcijama. Također, neke studije in vitro potvrđuju taj učinak (99).

### 5.1.3. Estrogeni i HPA os (hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda)

Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os (HPA) se aktivira uz pomoć neuropeptida koji stimuliraju hipotalamus na oslobađanje kortikotropin - oslobađajućeg faktora (CRF), kao i ostalih neuroregulatornih peptida koji potom stimuliraju sekreciju adreno - kortikotropnog hormona (ACTH) i nadbubrežnu žlijezdu na lučenje kortizola. HPA os, dakle, povezuje neuroendokrinu funkciju mozga s ostatkom tijela, te je njena aktivacija veoma značajna komponenta u odgovoru tijela i uma na stres u cjelini.

Osim hipotalamičkog CRF postoje i ekstrapitalamički neuroni odgovorni za sekreciju CRF iz corpora amygdaloideum-a. Upravo ti neuroni projektiraju se u regije odgovorne za neuroendokrinu i autonomnu funkciju, te serotoninske i noradrenalinske neurone. 50% depresivnih bolesnika s depresivnim poremećajem ima povećanu razinu

kortizola u plazmi pri čemu izostaju klinički znakovi hiperkortizolemije. Uzroci povećane razine kortizola kod ovih bolesnika nisu u potpunosti razjašnjeni, ali se smatra da su posljedica određenih abnormalnosti na različitim razinama HPA osi (100).

Kontinuirano povišenje glukokortikoida može dovesti do oštećenja neurona hipokampusa, smanjenja proizvodnje BDNF-a, te promjena u neurogenezi. Antidepresivi imaju upravo suprotan učinak. Kod ljudi je mjerenjem razina adrenokortikotropnog hormona, kortizola i noradrenalina pokazan pozitivan učinak estradiola na smanjenje odgovora na stres u odnosu na placebo (67). Mehanizmi takvog estrogenog djelovanja su složeni, u potpunosti nejasni i pripisuju se prisutnosti  $Er\alpha$  i  $Er\beta$  receptorima. Osim učinaka vezanih za hipotalamus, estradiol djeluje i na nadbubrežne žlijezde i prednji režanj hipofize (101).

## **5.2. Estrogeni kao monoterapija depresivnih poremećaja**

Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na to da terapija estrogenom poboljšava somatske i blage simptome depresije prema iskustvima žena u perimenopauzi. Terapija provedena transdermalnim oblikom  $17\beta$  estradiola u dozi od 100  $\mu$ g kroz 12 tjedana (1. faza), te 4 tjedna tzv. čišćenja, u odnosu na placebo, pokazala je poboljšanje subjektivnog osjećaja zadovoljstva i kvalitete života, postizanje potpune remisije depresije u 68% žena u odnosu na 5% remisija u placebo skupini, te poboljšanje raspoloženja već unutar prva 3 tjedna liječenja. Potpuni ili djelomični terapijski odgovor uočen je kod 80% žena u perimenopauzi koje su primale estradiol u usporedbi s 22% onih u placebo skupini (102).

Upotreba transdermalnog flastera pokazala je prednosti u sigurnosti, učinkovitosti, ali i konstantnoj razini i omjeru estradiola i estrona tijekom cijelog vremena primjene.

Oralna primjena korištena u drugim studijama za posljedicu ima vrlo promjenjive razine estradiola u serumu, te manju bioraspoloživost u usporedbi s estronom čime se objašnjava izostanak antidepressivnog učinka.

Nekoliko je studija, osim ove pokazalo neovisnost estrogena na raspoloženje i vazomotorne simptome, što podrazumijeva smanjenje simptoma depresije i kod žena bez navala vrućine (102, 103). Terapijski odgovor estradiola zabilježen je u slučaju ozbiljne i manje depresije, te kod žena sa i bez navala vrućine. Prema tome, djelotvornost estrogenske terapije u perimenopauzalnoj depresiji nije samo proizvod njegove sposobnosti kako bi se smanjile tegobe zbog navale vrućine.

Za razliku od studija u perimenopauzalnoj depresiji, primjena estradiola u sličnim uvjetima nije uspjela poboljšati raspoloženje u depresiji kod žena koje su 5-10 godina u postmenopauzi (104). Prema tome, učinak estradiola na depresiju može se ograničiti na žene u perimenopauzi.

Estrogen, međutim primjenjen u monoterapiji nije pokazao učinkovitost u liječenju velike depresije tijekom prijelaza u menopauzu. Također, kod većine žena u postmenopauzi nije postignut antidepressivni učinak estrogenske terapije. S obzirom na mogućnosti HNL-a u poboljšanju raspoloženja u simptomatskoj peri i postmenopauzi s blagim simptomima depresije, estrogen terapija može biti prva linija terapije za ovu populaciju.

Ograničene usporedbe estrogena i antidepressiva za liječenje depresije kod žena sa simptomima menopauze, pokazala su sličnu djelotvornost escitaloprama (105) i hormonskog liječenja za ublažavanje simptoma menopauze i poboljšanje s menopauzom povezane kvalitete života. Duloksetin (106) i citalopram (107) u studijama također ukazuju na to da antidepressivi mogu imati pozitivan utjecaj na simptome menopauze,



što ih čini mogućim izborom za žene koje ne mogu ili ne žele liječenje estrogenom. Iako više dokaza upućuje na to da estrogen utječe na funkciju neurona putem serotonergički, noradrenergički, dopaminergički i  $\gamma$ -aminomaslačnom kiselinom posredovanih sustava točan mehanizam kojim estradiol može postići antidepresivni učinak ostaje nejasan.

Nejasno je i koliko dobro relativno mali uzorak uključen u provedena istraživanja predstavlja populaciju perimenopausalnih žena s depresijom koje žive u zajednici i / ili traže pomoć kad su u pitanju simptomi promjene raspoloženja. Ove studije su, prema tome tek pokazatelj potencijalne mogućnosti nadomjesne terapije estrogenom, ali zahtjevaju potvrdu na većem uzorku, kroz duži vremenski period, uključivanje žena iznad 60 godina koje su unutar ovih studija uglavnom izostavljene, kao i utjecaj istodobne primjene progestagena s obzirom na smanjenje pozitivnih učinaka estrogena, kao i moguće nepovoljne učinke samih progestagena na simptome depresije. Ono što je sigurno na temelju sadašnjih znanja, liječenje estrogenima kod poremećaja raspoloženja može biti učinkovito u dva slučaja (65):

- I. Za stabilizaciju i vraćanje poremećene homeostaze što se događa kod predmenstrualnog sindroma, nakon porođaja ili u perimenopauzi.
- II. Kao psihomodulator tijekom razdoblja smanjene razine estrogena, a povećane osjetljivosti na disfornično raspoloženje, kao što se događa kod žena u postmenopauzi.

Sve više dokaza upućuje na to da estrogen može biti učinkovit kao jedini antidepresiv za depresivne poremećaje žena u perimenopauzi. (108) HT je kao monoterapija, čini se učinkovito u blagoj do umjerenoj depresiji, dok su antidepresivi potrebni u velikoj depresiji. Ženama koje nemaju ograničenja za upotrebu, hormonsko nadomjesno liječenje, može donijeti višestruke dobrobiti na raspoloženje. (65)

### 5.3. Sinergistički učinak estrogena i antidepresiva

Prethodna poglavlje i literatura korištena za njegov nastanak, pokazali su kako hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) i antidepresivna terapija mogu imati preklapanja u molekularnim ciljnim točkama. Štoviše, prikazani su mogući antidepresivni učinci HNL-a.

Hormonsko nadomjesno liječenje indicirano je za klimakterijske simptome (npr. vazomotorni simptomi), a neki antidepresivi (npr. serotonergički antidepresivi) pokazali su se korisnim u otklanjanju cijelog niza simptoma klimakterija (109-111). Dakle, mnoge žene koje se u vrijeme menopauze suočavaju sa simptomima depresije ili velikog depresivnog poremećaja, mogu postići olakšanje tegoba kroz primjenu ove dvije skupine lijekova. Nakon objavljivanja potencijalnih štetnih učinaka hormonskog nadomjesnog liječenja 2002. (Women's Health Initiative) , naročito estrogenske monoterapije, došlo je do značajnog smanjenja propisivanja HNL-a. Posljedično, značajno smanjenje broja propisivanja HNL-a povezano je sa statistički značajnim povećanjem propisivanja serotonergičnih antidepresiva (112). Neki autori sugeriraju kako je povećano propisivanje serotonergičkih antidepresiva, prije svega SSRI vezano upravo za simptome (fizičke i psihološke) prethodno kontrolirane upotrebom HNL-a, (109-111) te upravo smanjeno propisivanje HNL-a može pogodovati pojavnosti depresivnih simptoma ili njihovom pogoršanju za vrijeme menopauze (112). Zbog povećanog rizika za depresivne simptome i depresivne poremećaje tijekom prijelaza u menopauzu, novije studije usmjerene su na pozitivne učinke estrogena kod žena u perimenopauzi kao i kod onih u postmenopauzi (67).

### 5.3.1. Razine sinergističkog učinka

Cilj kombiniranja antidepresiva je kombinirati dva ili više mehanizama djelovanja u pokušaju da se dobije sinergija (poboljšanje djelotvornosti) i povećana podnošljivost (sprječavanje ili smanjenje nuspojava). S obzirom na podudarnosti s estrogenima, navedene su razine na kojima su mogući ovi učinci.

#### I. Serotonergička strategija

Opsežna inhibicija ponovne pohrane serotonina može proizvesti niz serotonergičkih nuspojava (mučnina, porast anksioznosti, uznemirenost, nesanica). U kombinaciji s antagonistima 5-HT<sub>2</sub> receptora, smanjuje se učestalost ovih nuspojava (113).

#### II. Noradrenergička strategija

Noradrenergičku neurotransmisiju treba pojačati kod bolesnika s izraženim umorom, apatijom, mentalnom i fizičkom usporenošću (114).

#### III. Serotonergička i noradrenergička ( i dopaminergička) strategija

Aktivacija više neurotransmiterskih sustava korisna je u postizanju remisije depresije (115).

### 5.3.2. Pozitivni učinci sinergije

Terapija estrogenom (ET) može igrati ulogu u odgovoru na terapiju antidepresivima kod žena u postmenopauzi s velikim depresivnim poremećajem tako što:

#### I. Ubrzavaju odgovor na antidepresive

Rasgon i suradnici proveli su istraživanje u kojem su dvadeset i dvije osobe dobile sertralin u dozi 50 mg/ dan kroz jedan tjedan, s povećanjem od 100 mg / dan u 2. tjednu unutar istraživanja provedenog kroz ukupno 10 tjedana. Transdermalni flaster estrogena ili placebo 0,1 mg nasumično su davani istodobno s početkom liječenja sertralinom. Za obradu i validaciju dobivenih rezultata korištena je Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21), primjenjena na sve pacijente na početku, te potom jednom tjedno. Obje su skupine pokazale značajno smanjenje HDRS-21 rezultata do kraja studije. Nije bilo značajne razlike između dvije skupine na kraju istraživanja tijekom 10 tjedana, no žene koje su primale sertralin s ET pokazale su poboljšanje znatno ranije (2-4 tjedana) u odnosu na žene koje su primale sertralin s placebo (116).

## II. Potenciranjem učinka antidepresiva poboljšavaju raspoloženja

Morgan i suradnici ispitivali su povećanje učinka estrogena na raspoloženje i pamćenje u žena u perimenopauzalnoj depresiji kod kojih je zabilježen djelomičan odgovor na antidepresive. Žene koje su primale estrogen imale su značajno veći pad Hamiltonove skale za depresiju u odnosu na (HAM-D) rezultate žena koje su primale placebo. Razlike unutar dviju grupa nisu bile značajne u testovima verbalnog pamćenja, iako su povećane ocjene u verbalnoj memoriji značajno povezane sa smanjenjem folikul-stimulirajućeg hormona. Kratkoročno, niske doze estrogena pojačavaju učinak antidepresivnih lijekova što je značajno povezano s poboljšanjem raspoloženja, ali ne i memorije, kod žena u perimenopauzi s djelomičnom remisijom (117).

Westlund Tam i suradnici proveli su studiju u kojoj je svakoj od pet žena u perimenopauzi s dijagnozom jake depresije bio nasumično dodijeljen jedan od tri mogućnosti liječenja: (1) fluoksetin 10-20 mg kao monoterapija, (2) estradiol flasteri 0,1 do 0,2 mg kao monoterapija i (3) kombinacija fluoksetina 10 - 20 mg i estradiol

flastera 0,1 - 0,2 mg. Kombinacija fluoksetina i estradiola bila je najučinkovitija, nakon čega slijede monoterapije fluoksetinom, te estradiolom (118).

III. Estrogenska terapija pokazuje određenu djelotvornost u depresivnim poremećajima kod jatrogene menopauze kao posljedica kemoterapije (119)

### 5.3.3. SSRI i estrogeni

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), skupina su antidepresiva koja je u kombinaciji s estrogenima, obično uključena u poboljšanje raspoloženja kod velike depresije u odnosu na samostalno primjenjene SSRI ili estrogene, dok selektivni inhibitori noradrenalina i ponovnog unosa serotonina ne zahtijevaju dodatak estrogena da bi postigli svoj antidepresivni učinak u menopauzi (120).

Terapijski odgovor na selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) smanjen je u bolesnika sa smanjenim razinama estrogena, što se događa upravo u menopauzi (60). Prema tome, kombinacije SSRI s estrogenom terapijom mogu imati pozitivne učinke, posebno u pacijentica s niskim razinama endogenog estradiola (67). Moguće dobiti kombinirane terapije u odnosu na standardnu terapiju antidepresivima, ispitane su u nekoliko studija (121,122).

Pozitivni učinci pokazali su se posebno tijekom perimenopauze, gdje su upravo niske doze estrogena dodane terapiji antidepresivima, povezane s poboljšanjem raspoloženja u odnosu na placebo i to kod žena s velikim depresivnim poremećajem i djelomičnom remisijom. Najveće smanjenje razina estrogena uočeno je upravo tijekom kasne perimenopauze i prve godine nakon menopauze (123). Isto tako, kod žena u postmenopauzi je, također iskazan bolji odgovor na terapiju kada je SSRI primjenjen u

kombinaciji s hormonskim nadomjesnim liječenjem ili estrogenima u usporedbi s placeboom (122).

Rezultati navedenih istraživanja ukazuju na mogućnost da sinergija zajedničke upotrebe estrogena i SSRI dovodi do bržeg serotonergičkog odgovora na početku liječenja.

#### **5.4. Antidepresivi kao monoterapija depresivnih poremećaja u menopauzi**

Depresija u postmenopauzi je teža, ima podmakao tijek, više je otporna na uobičajene antidepresive u usporedbi s perimenopauzom i postižu se bolji terapijski rezultati kada je antidepresiv primjenjen u kombinaciji s hormonskim liječenjem. Već je spomenuto kako smanjena razina estrogena može smanjiti odgovor na antidepresive.

Dob i visoke razine FSH se također povezuju sa smanjenim odgovorom na liječenje antidepresivima, dok FSH može utjecati i na mehanizam djelovanja antidepresiva (60).

Antidepresivi mogu smanjiti neke simptome menopauze kada djeluju pod neurobiološkim zajedničkim nazivnikom. Soares i Coll pronašli su sličnu učinkovitost između hormonskog nadomjesnog liječenja i escitaloprama u liječenju depresivnih simptoma i simptoma menopauze poput vazomotornih simptoma i nesаницe (105). Nakon prestanka hormonske terapije, paroksetin nudi bolju kontrolu menopauzalnih navala vrućine od placeboa (124, 125) i može biti koristan za žene koje imaju kontraindikacije za HNL (106,107, 126, 127). Međutim, treba imati na umu da SSRI pokrivaju samo nekoliko neurovegetativnih simptoma, osim depresije, ali ne mogu modulirati mnoge druge simptome uzrokovane gubitkom estrogena (bol u zglobovima, suhoća rodnice, pogoršanje urgentne inkontinencije itd.) (65).

Za vazomotorne simptome žena koje ne podnose ili imaju kontraindikacije za estrogensku terapiju, paroksetin ili venlafaksin su antidepresivi izbora, s najviše dokaza djelotvornosti i podnošljivosti. Za navale vrućine, randomizirana kontrolirana ispitivanja za SSRI, selektivne inhibitore ponovnog unosa norepinefrina (SNRI), gabapentin i klonidin pokazala su dokaze učinkovitosti, iako je sam učinak bio manji nego s estrogenskom terapijom. Desvenlafaksin, sertralin, fluoksetin i citalopram treba uzeti u obzir unutar druge ili treće moguće linije liječenja. Duloksetin, escitalopram, fluvoksamin i mirtazapin trebali bi biti ostavljeni kao posljednja linija terapije za navale vrućine (120).

### **5.5. Interakcije antidepresiva i hormonskog nadomjesnog liječenja**

Metabolizam estradiola i njegovih derivata, kao i progestagena događa se prvenstveno u jetri i crijevima. Nakon apsorpcije u tankom crijevu, estradiol i derivati podliježu konjugaciji s glukuronskom kiselinom i sulfatima. Dobiveni konjugati izlučuju se u žuč i tanko crijevo, hidrolizirani i reapsorbirani (enterohepatička cirkulacija) uglavnom se eliminiraju mokraćom u neaktivnom obliku.

Interakcije hormonskog nadomjesnog liječenja s drugim lijekovima mogu dovesti do povećanja ili smanjenja njihove koncentracije i djelovanja, kao i povećanja ili smanjenja koncentracije lijeka koji se istovremeno koristi. Interakcije, dakle mogu rezultirati promjenama farmakokinetike ili farmakodinamike. Mikrosomalni enzimi prisutni u jetri i crijevima uključeni u hidroksilaciju estradiola u estriol prvenstveno podrazumijevaju CYP3A4 i CYP1A2, pa su značajne interakcije HNL-a vezane uz istovremenu primjenu inhibitora ili induktora ovih izoenzima. Metabolizam estrogena i progestagena može se pojačati istodobnom primjenom tvari za koje se zna da induciraju

enzime koji metaboliziraju lijekove, dok pojačani metabolizam estrogena i progestagena može dovesti do smanjenog učinka i promjena u profilu uterinog krvarenja.

Pri transdermalnoj i lokalnoj vaginalnoj primjeni izbjegava se učinak prvog prolaza kroz jetru, pa bi stoga induktori enzima mogli manje utjecati na estrogene (i progestagene) u usporedbi s oralno primijenjenim hormonima.

Tablica 12. Mikrosomalni enzimi uključeni u metabolizam antidepresiva

ANTIDEPRESIV	CYP izoenzim	UČINCI na druge lijekove
Klomipramin	2D6	Nema podataka o utjecaju
Amitriptilin	2C19,2D6,3A3, <b>3A4</b>	Slab inhibitor CYP2C19
Maprotilin	SD6,1A2	Nema podataka o utjecaju
Fluoksetin	2D6	Potentan inhibitor
Citalopram	2D6	Slab inhibitor
Paroksetin	2D6	Potentni inhibitor
Sertralin	2D6, 2C9, 2C19, 1A2, 3A3, <b>3A4</b>	Nema klinički značajne inhibicije
Fluvoksamin	1A2, <b>3A4</b> ,2C	Potentan inhibitor CYP1A2, inhibitor CYP2C i 3A4, neznatan inhibitor CYP2D6
Escitalopram	2C19, <b>3A4</b> ,2D6	Blagi inhibitor CYP2C19, inhibitor CYP2D6
Moklobemid	2C19,2D6	Nema podataka o utjecaju
Mirtazapin	<b>3A4</b> ,2D6,1A1,1A2	Nema podataka o utjecaju
Bupropion	2D6 ,2B6	Inhibitor CYP2D6
Tianeptin	2D6, <b>3A4</b>	Nema podataka o utjecaju
Venlafaksin	2D6, <b>3A4</b>	Slab inhibitor CYP2D6
Reboksetin	<b>3A4</b>	U velikim dozama inhibitor CYP3A4 i 2D6
Duloksetin	1A2,2D6	Umjereni inhibitor CYP2D6
Agomelatin	1A2,2C9,2C19	Nema utjecaj
Hipericin	<b>3A4</b>	Induktor CYP 3A4

Klinički značajne interakcije s hormonskim nadomjesnim liječenjem pokazuju preparati Gospine trave čiji sastojak hiperforin inducira aktivnost izoenzima CYP3A4 što za posljedicu ima ubrzan metabolizam, smanjenu koncentraciju, te time i željene učinke hormona. Osim s estrogenima, Gospina trava pokazuje i klinički značajne interakcije s drugim predstavnicima antidepresiva kojima uglavnom smanjuje koncentraciju, dok istovremena primjena s SSRI povećava incidenciju nuspojava ove skupine, kao i pojavnost serotoninskog sindroma.



Kombinacija agomelatina s estrogenima kao umjerenim CYP1A2 inhibitorima dovodi do višestruke pojačane izloženosti agomelatinu što zahtjeva oprez prilikom eventualne istovremene primjene s obzirom na nedostatak iskustva.

Pregledom bazama podataka (128, 129), te Sažecima opisa svojstava pojedinog lijeka nisu uočene klinički značajne interakcije obrađenih antidepresiva i hormonskog nadomjesnog liječenja, osim u slučaju Gospine trave kao moguće terapije depresije. S obzirom na dostupnost široke palete lijekova unutar skupine antidepresiva, poznatih puteva njihove farmakokinetike i farmakodinamike, preporuka je prednost dati onima koji pri tome ne koriste CYP3A4, kao i CYP1A2 izoenzim.

## V. ZAKLJUČCI

Ovim specijalističkim radom prikazane su osnove i promjene koje prate depresiju žena na prijelazu u menopauzu, te terapijske mogućnosti s pripadajućim prednostima i nedostacima koje nastoje očuvati svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života. Cilj ovog rada bio je usporediti uspješnost kombinirane terapije antidepresivima i hormonskim nadomjesnim liječenjem u odnosu na mogućnosti koje nude monoterapije tih dviju skupina.

Mogućnost kombinirane terapije utemeljena je prije svega na spoznaji kako promjene u reproduktivnom statusu utječu na odgovor na terapiju antidepresivima. Najvažniji utjecaj na poremećaje raspoloženja i depresiju imaju razine estradiola koji utjecajem na monoaminergički sustav i interakcije s neurotrofnim faktorima postiže učinke nalik antidepresivima. Mnogi antidepresivni učinci estrogena najvjerojatnije su posredovani estrogenskim  $Er\beta$  podtipom receptora. Različitost mehanizama djelovanja estrogena, kao i širok spektar učinaka, definiraju prednosti estrogena u smislu bržeg postizanja učinaka, potencijala za liječenje pacijenata rezistentnih na terapiju dostupnim antidepresivima, te mogućnost sinergijskih učinaka posebice sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI).

Sve je više dokaza o povoljnim učincima estrogena na raspoloženje. Ženama koje nemaju ograničenje za upotrebu, mogu donijeti višestruke dobrobiti. Monoterapija estrogenima nudi rješenja u vidu ublažavanja somatskih i blagih simptoma žena u perimenopauzi. Također, u odnosu na oralnu primjenu, upotreba transdermalnog flastera pokazala je prednosti kad je u pitanju konstantna razina i omjer estradiola i estrona, te sigurnost i učinkovitost. Međutim, kod žena u postmenopauzi nisu zabilježeni

jednako povoljni rezultati, pa se prema tome monoterapija estrogenima može ograničiti na period perimenopauze i isključiti u slučaju velike depresije.

Monoterapija antidepresivima ima svoje mjesto kod žena koje imaju kontraindikaciju za primjenu estrogena ili po završetku njihove primjene, pri čemu paroksetin nudi najbolju kontrolu valova vrućine, te uz venlafaksin ima najviše dokaza o djelotvornosti i podnošljivosti.

Terapija estrogenom može igrati veliku ulogu u odgovoru na terapiju antidepresivima kod žena u postmenopauzi s velikim depresivnim poremećajem. Tri su razine na kojima se ta uloga odigrava. Prije svega, ubrzan odgovor na antidepresive, znatno skraćen period prilagodbe na antidepresive unutar kojeg je najveći rizik od nuspojava, bolja kontrola simptoma bez eventualne potrebe za kombinacijom antidepresiva, te ostvarivanje brzih pozitivnih rezultata čime se postiže bolja suradljivost pacijentica. Druga razina podrazumijeva potenciranje učinka antidepresiva gdje su istraživanja pokazala veću učinkovitost kombinacije u odnosu na uspješnost monoterapije u kontroli simptoma velike depresije žena u perimenopauzi s prethodnim djelomičnim odgovorom na terapiju antidepresivima. I u konačnici, estrogenska terapija pokazala je djelotvornost u depresivnim poremećajima jatrogene menopauze nastale kao posljedica kemoterapije.

Klinički značajne interakcije između ovih dviju skupina lijekova zabilježene su jedino u slučaju Gospine trave kao eventualnog antidepresiva izbora, no s obzirom na dostupnost i brojnost lijekova iz skupine antidepresiva, preporuka je prednost dati onima koji na svom putu ne koriste CYP3A4, kao i CYP1A2 izoenzim.

Najbolje rezultate kombinirane terapije s estrogenima pokazali su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) vjerojatno zbog bržeg postizanja serotonergičkog odgovora, posebno kod pacijentica s niskim razinama endogenog estradiola što je uočeno upravo tijekom kasne perimenopauze i prve godine nakon menopauze. I kod žena u postmenopauzi je iskazan bolji odgovor na SSRI primjenjen u kombinaciji s hormonskim nadomjesnim liječenjem u odnosu na monoterapiju estrogenom i placebo. S obzirom da je depresija znatno teža i otpornija na uobičajene antidepresive upravo u postmenopauzi, kombinirana terapija nudi bolji terapijski rezultat.

## VI. LITERATURA

1. World Health Organisation (WHO): Depression: A Global Health Concern. Available at: [http://www.who.int/mental\\_health/managment/depression/who\\_paper\\_depression\\_wfmh\\_2012.pdf](http://www.who.int/mental_health/managment/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf). Accessed September 01,2014.
2. Marcus M, Yasamy TM, Van Ommeren M, Chisholm D, Saxena S. Depression- A Global Public Health, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, 2012.
3. Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. Dialogues Clin Neurosci Mar 2002; 4(1):7-20.
4. Nemade R, Reiss NS, Dombeck M. Depression: Major Depression & Unipolar Varieties- Aaron Beck. 2007. Available at: [http://www.mentalhelp.net/poc/view\\_doc.php?type=doc&id=438](http://www.mentalhelp.net/poc/view_doc.php?type=doc&id=438) Accessed September 01, 2014.
5. Lavikainen J, Lahtinen E, Lehtinen V. Public Health Approach on Mental Health in Europe. National Research and Development Centre for Welfare and Health, STAKES. Saarijarvi: Ministry of Social Affairs and Health. 2000;76-82.
6. Eaton WW, Neufeld K, Chen L, Cai G. A comparison of self -report and clinical diagnostic interviews for depression: Diagnostic interview schedule and schedules for clinical assessment in neuropsychiatry in the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:212-22.
7. World Health Organization (WHO): Burden of Mental and Behavioural Disorders. U: The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: WHO;2001;21-31, 37-45.

8. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
9. Hrabak- Žerjavić V, Silobrčić-Radić M, Folnegović- Šmalc V, Mimica N. Javnozdravstveno značenje depresivnih poremećaja. *MEDICUS* 2004.Vol.13, No.1, 11-17.
10. Puura K, Almqvist F, Tamminen T i sur. Psychiatric Disturbances among Prepubertal Children in Southern Finland. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33:310-8.
11. Noble RE. Depression in women. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005;49-52.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion: premenstrual syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1995;50:80-4.
13. Walker R, Edwards C. Klinička farmacija i terapija (urednici hrvatskog izdanja: Božikov V, Bačić- Vrca V); Školska knjiga Zagreb; 2004;27:409-423.
14. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998;59:5-14.
15. Kema IP, de Vries EG, Muskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; 747:33-48.
16. Schmitt JA, Wingen M, Ramaekers JG, Evers EA, Riedel WJ. Serotonin and human cognitive performance. *Curr Pharm Des* 2006; 12:2473-86.
17. Bland P. Tackling depression in patients with chronic conditions. *Practitioner*, 2010 Jan; 254(1725):28-32,3.

18. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology and treatment. Arch Gen Psychiatry; 1998; 55:580-592
19. Jakovljević M. Depresija- prepoznavanje i liječenje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Pro Mente Zagreb; 1998;7-27.
20. Nelson DH. Menopause. The Lancet. 1 March 2008; Volume 371, No.9614, p760-770.
21. Šimunić V. Klimakterij, menopauza, postmenopauza. U: Šimunić V i sur. Ginekologija. Ljevak 2001;368-388.
22. Melby MK, Lock M, Kaufert P. Culture and symptom reporting at menopause. Hum Reprod Update 2005;11:495-512.
23. Dijaković A. Urogenitalna atrofija (UGA)/inkontinencija kao posljedica estrogenog deficita u peri i postmenopauzi. Med Jad 2012;42(1-2):51-54.
24. Greendale GA, Lee PN, Arriola RE. The menopause. Lancet 1999;353:571-80.
25. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams& Wilkins, Baltimore, 1999;734-735.
26. Klobučar-Majanović S, Crnčević-Orlić Ž, Jurišić-Eržen D i sur. Terapijski pristup osteoporozi. Medicina flumensis 2011; Vol.47, No.3p.233-245.
27. Zachariasen R. Oral manifestations of menopause. Compend Contin Educ Dent 1993;14:1584, 1586-1591.
28. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF i sur. Risk for new onset of depression during the menopausal transition. Arch Gen Psychiatry 2006;63:385-90.
29. Choi M. Menopause and mood:are they connected? Female Patient 2001;26:62-3.
30. Hunter M. Coping with menopause: education and exercise are key interventions. Psychol Today 2002;35:22-8.

31. Deeks AA. Psychological aspects of menopause management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; Vol.17, No.1, pp.17-31.
32. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *Journal of Psychosomatics and Obstetrics* 2000;21:167-174.
33. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001;4:243-249.
34. López-Muñoz F, Alamo C, Juckel G, Assion HJ. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics and tetracyclics. Part I. Monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(6):555-9.
35. Ben TA. Pharmacotherapy of depression: a historical analysis. *J Neural Transm* 2001;108:707-716.
36. Folnegović-Šmalc V, Folnegović-Grošić P, Henigsberg N i sur. Farmakoterapija depresije. *MEDICUS* 2004; Vol.13, No.1,31-39.
37. Jakovljević M. Racionalna primjena antidepressiva: cjelovit pristup bolesniku. *MEDICUS* 2004, Vol 13, No.1, 41-48.
38. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G i sur. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple – treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; Feb;28;373(9665):746-58.
39. Vrhovac B i sur. Farmakoterapijski priručnik, Medicinska naklada Zagreb, 2007;552-562.
40. Wang SY, Calderon J, Kuo Wang G. Block of neuronal Na<sup>+</sup> channels by antidepressant duloxetine in a state-dependent manner. *Anesthesiology* 2010; Sep;113(3):655-65.



41. Šangud M, Mihaljević – Peleš A, Jakovljević M. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina. *MEDICUS* 2002;11:165-70.
42. Troy SM, Turner MB, Unruh M, Parker VD, Chiang ST. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and ethanol. *J Clin Pharmacol* 1997;37:1073-81.
43. Bilia RA, Gallori S, Vincieri FF. St. John's wort and depression: Efficacy, safety and tolerability – an update. *Life Sciences* 2002; 70:3077–3096.
44. Grube B, Walper A, Wheatley D. St. John's Wort extract: efficacy for menopausal symptoms psychological origin. *Adv Ther* 1999; 16:177–86.
45. Šimunić V, Pavičić-Baldani D, Šprem-Goldštajn M, Škrgatić L. Hormonsko nadomjesno liječenje: Dobrobiti i rizici. (Hormone replacement therapy: benefits and risks ). *Gynaecologia et perinatologia : journal for gynaecology, perinatology, reproductive medicine and ultrasonic diagnostics* 2013; 2;116-123.
46. Burger i sur. Prijevod sažetka članka Praktične preporuke za hormonsko nadomjesno liječenje u peri- i postmenopauzi. *Climacteric* 2004;7.
47. Radaković B. Prirodni mikronizirani progesteron u ginekologiji i humanoj reprodukciji. *Gynaecol Perinatol* 2003; 12(3):111–116.
48. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA i sur. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–41.
49. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:18-24.

50. Schmidt WJ, Wollner D, Curcio J, Riedlinger J, Kim SL. Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities. *Gynecological Endocrinology* 2006; 22(10): 564–577.
51. Staren DE, Omer S. Hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Sur* 2004; 188:136–149.
52. Barret-Connor E, Stuenkel CA. Hormone replacement therapy (HRT)-risks and benefits. *International Journal of Epidemiology* 2001;30:423-426.
53. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:774-780
54. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM i sur. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977–80.
55. Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *Br Med J* 1997;314:796–800.
56. Schairer C, Lubin J, Troisi R i sur. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485–91.
57. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:328–32.
58. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. *Br J Psychiatry* 2000; 177:486–92.
59. Borrow PA, Cameron MN. Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: Implications for female mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2014; 54: 13–25.

60. Pae CU, Mandelli L, Kim TS i sur. Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: a pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomed Pharmacother* 2009; 63:228–35.
61. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 2008;61:67–77.
62. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340–52.
63. Genazzani AR, Stomati M, Spinetti A i sur. Neuroendocrinology of the climacteric period and hormonal replacement therapy. In Wren BG (ed.) *Progress in the Management of Menopause*. London: Parthenon Publishing Group, 1997:380-384.
64. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 102–108.
65. Graziottin A. Serafini A. Depression and the menopause: why antidepressants are not enough? *Menopause International* 2009; 15: 76–81.
66. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 2007;68: 17–25.
67. Österlund KM. Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010; 1800;1136–1144.
68. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34: 13–25.
69. Gundlah C, Lu NZ, Mirkes SJ, Bethea CL. Estrogen receptor beta (ERbeta) mRNA and protein in serotonin neurons of macaques, *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2001;91:14–22.

70. Gundlah C, Alves SE, Clark JA, PaiLY, Schaeffer JM, RohrerSP. Estrogen receptor-beta regulates tryptophan hydroxylase-1 expression in the murine midbrain raphe, *Biol. Psychiatry* 2005; 57:938–942.
71. Bethea CL, Lu NZ, Gundlah C, Streicher JM. Diverse actions of ovarian steroids in the serotonin neural system, *Front. Neuroendocrinol* 2002; 23: 41–100.
72. Sanchez C, Bergqvist PB, Brennum LT i sur. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology* 2003; 167: 353–362.
73. Blier P, DeMontigny C. Serotonin and drug-induced therapeutic responses in major depression, obsessive-compulsive and panic disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:91S–98S.
74. Robichaud M, Debonnel G. Oestrogen and testosterone modulate the firing activity of dorsal raphe nucleus serotonergic neurones in both male and female rats. *J Neuroendocrinol* 2005; 17:179–185.
75. ElMansari M, Sanchez C, Chouvet G, Renaud R, Haddjeri N. Effects of acute and longterm administration of escitalopram and citalopram on serotonin neurotransmission: an in vivo electrophysiological study in rat brain, *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1269–1277.
76. Celada P, Puig M, Amargos-Bosch M, Adell A, Artigas F. The therapeutic role of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors in depression, *J. Psychiatry Neurosci* 2004; 29:252–265.
77. Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive–emotional features of mood disorders, *Curr. Opin. Neurobiol* 2001;11:240–249.

78. Hrdina PD, Vu TB, Chronic fluoxetine treatment upregulates 5-HT uptake sites and 5-HT<sub>2</sub> receptors in rat brain: an autoradiographic study, *Synapse*.1993; 14:324–331
79. Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S i sur. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women, *Am J Psychiatry* 2003; 160:1522–1524.
80. Sumner BE, Grant KE, Rosie R, Hegele-Hartung C, Fritzscheier KH, Fink G. Effects of tamoxifen on serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine(2A) receptor binding sites and mRNA levels in the brain of ovariectomized rats with or without acute estradiol replacement. *Brain Res. Mol. Brain Res* 1999;73:119–128.
81. Mize AL, Poisner AM, Alper RH. Estrogens act in rat hippocampus and frontal cortex to produce rapid, receptor-mediated decreases in serotonin 5-HT(1A) receptor function. *Neuroendocrinology* 2001;73:166–174.
82. Rubinow DR, Schmidt PJ, Catherine A. Estrogen–Serotonin Interactions: Implications for Affective Regulation *Roca. Biol Psychiatry* 1998;44:839–850.
83. Etgen AM, Karknias GB. Estrogen regulation of noradrenergic signaling in the hypothalamus, *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19: 603–610.
84. Serova L, Rivkin M, Nakashima A, Sabban EL. Estradiol stimulates gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat locus coeruleus, *Neuroendocrinology* 2002; 75:193–200.
85. Chen Z, Skolnick P. Triple uptake inhibitors: therapeutic potential in depression and beyond, *Expert. Opin. Investig. Drugs* 2007;16:1365–1377.
86. Creutz LM, Kritzer MF. Estrogen receptor-beta immunoreactivity in the midbrain of adult rats: regional, subregional, and cellular localization in the A10, A9, and A8 dopamine cell groups. *J Comp Neurol* 2002; 446: 288–300.

87. Czeh B, Muller-Keuker JI, Rygula R i sur. Chronic social stress inhibits cell proliferation in the adult medial prefrontal cortex: hemispheric asymmetry and reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:1490–1503.
88. Banasr M, Valentine GW, Li XY, Gourley SL, Taylo JR, Duman RS. Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat. *Biol Psychiatry* 2007; 62 :496–504.
89. Sairanen M, O'Leary OF, Knuuttila JE, Castren E. Chronic antidepressant treatment selectively increases expression of plasticity-related proteins in the hippocampus and medial prefrontal cortex of the rat. *Neuroscience* 2007; 144:368–374.
90. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 836–844.
91. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain, *J Neurosci* 1995; 15:7929–7939.
92. Berchtold NC, Kessler JP, Pike CJ, Adlard PA, Cotman CW, Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001; 14:1992–2002.
93. Liu F, Day M, Muniz LC i sur. Activation of estrogen receptor-beta regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory, *Nat Neurosci* 2008;11:334–343.
94. Mhyre AJ, Dorsa DM. Estrogen activates rapid signaling in the brain: role of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in neurons and glia. *Neuroscience* 2006; 138:851–858.

95. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2007; 6: 219–233.
96. Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb. Cortex* 2002; 12:386–394.
97. Caruso S, Serra A, Grillo C i sur. Prospective study evaluating olfactometric and rhinomanometric outcomes in postmenopausal women on 1 mg 17beta-estradiol and 2 mg drospirenone HT. *Menopause* 2008;15(5):967-72.
98. MacLusky NJ, Hajszan T, Prange-Kiel J, Leranth C. Androgen modulation of hippocampal synaptic plasticity. *Neuroscience* 2006;138:957-65.
99. Morita K, Her S. Progesterone pretreatment enhances serotonin-stimulated BDNF gene expression in rat c6 glioma cells through production of 5alpha-reduced neurosteroids. *J Mol Neurosci* 2008;34:193-200.
100. Oruč LJ, Memi A, Kapur L, Krehić J. Biološka osnova anksioznih poremećaja. *Medix* 2007;71:79-84.
101. Handa RJ, Weiser MJ, Zuloaga DG. A role for the androgen metabolite 5-alpha-androstane-3beta,17beta-diol in modulating oestrogen receptor betamediated regulation of hormonal stress reactivity. *J Neuroendocrinol* 2009;21:351–358.
102. Joffe H, Cohen SL. Estrogen, Serotonin and Mood Disturbance: Where Is the Therapeutic Bridge? *Biol Psychiatry* 1998;44:798-811.
103. Bloch M, Schmidt MB, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of Gonad steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2000;157:924-930.

104. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry*.2004; 55:406–412.
105. Soares CN, Arsenio H, Joffe H i sur. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause* 2006;13:780-6.
106. Joffe H, Soares CN, Petrillo LF et al. Treatment of depression and menopause-related symptoms with the serotonin-norepenephrine reuptake inhibitor duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:943-50.
107. Soares CN, Poitras JR, Prouty J et al. Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:473-9.
108. Halbreich U, Kahn LS. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs*. 2001;15:797-817.
109. Stoppe G, Doren M. Critical appraisal of effects of estrogen replacement therapy on symptoms of depressed mood. *Arch Women Ment Health* 2002;5(2):39-47.
110. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*.2003;289(21):2827-34.
111. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L. Estrogen-replacement therapy for depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1738.
112. Pinkerton JV, Santen R. Use of alternatives to estrogen for treatment of menopause. *Minerva Endocrinol*. 2002;27(1):21-41.



113. Moret C. Combination/augmentation strategies for improving the treatment of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2005;1(4) 301–309.
114. McIntyre SR, Konarski ZJ, Grigoriadis S. i sur. Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship. *CMAJ* JAN. 4, 2005; 172 (1).
115. Clark NA, Alexander B. Increased rate of trazodone prescribing with bupropion and selective serotonin-reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants. *Ann Pharmacother*. 2000;34:1007–12.
116. Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L. i sur. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res*. 2007;41:338-43.
117. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study, *J. Clin. Psychiatry*. 2005;66:774–780.
118. Westlund TL, Parry BL. Does estrogen enhance the antidepressant effects of fluoxetine? *J Affect Disord*. 2003;77:87-92.
119. Lin YH, Liu CY, Hsiao MC. Combined antidepressant and hormone treatment is effective for chemotherapy-induced menopausal syndrome. *Eur Psychiatry*. 2005;20:76-7.
120. Parry LB; Optimal management of perimenopausal depression. *International Journal of Women's Health*. 2010;2:143–151.
121. Pinto-Meza A, Usall J, Serrano-Blanco A, Suarez D, Haro JM, Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J. Affect. Disord*. 2006; 93:53–60.

122. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study, *J. Clin. Psychiatry.* 2005;66:774–780.
123. Schmidt, PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am. J. Psychiatry* 2004;161: 2238–2244.
124. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA.*2003;289(21):2827-34.
125. Soares CN, Joffe H, Viguera AC. i sur. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone therapy discontinuation. *Am J Med.* 2008;121:159-162.
126. Loibl S, Schwedler K, von Minckwitz G, et al . Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients--a double-blind, randomized study. *Ann Oncol.* 2007;18:689-93.
127. Loprinzi CL, Barton D, Rummans T. Newer antidepressants inhibit hot flashes. *Menopause.* 2006;13:546-8.
128. <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>. Accessed at: October 2014.
129. [http://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html) Accessed at: October 2014.