

# Antidepresivi i suicidalnost

---

Jurić, Andrej

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

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:163:151563>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-12**



Repository / Repozitorij:

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



# Antidepresivi i suicidalnost

---

Jurić, Andrej

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

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:163:151563>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-16**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Andrej Jurić

**ANTIDEPRESIVI I SUICIDALNOST**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Andrej Jurić

**ANTIDEPRESIVI I SUICIDALNOST**

Specijalistički rad

Zagreb, 2022

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Miroslav Herceg, prim. dr. med. specijalist psihijatar, subspecijalist  
biologijske i forenzičke psihijatrije

Specijalistički rad obranjen je dana 31. svibnja 2022. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu  
u Zagrebu pred povjerenstvom u sastavu:

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

2. doc. dr. sc. Miroslav Herceg

3. izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo

Rad ima 65 listova.

Ovaj specijalistički rad izrađen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Miroslava Hercega, prim. dr. med. spec. psihijatra, subspec. biologijske i forenzičke psihijatrije.

*Zahvaljujem doc. dr. sc. Miroslavu Hercegu na strpljenju, susretljivosti i stručnim savjetima tijekom izrade ovog specijalističkog rada.*

*Zahvaljujem svojim prijateljima, a posebno Srđanu, koji su uvijek vjerovali u mene i bili mi velika podrška.*

*Zahvaljujem Gradskoj ljekarni Zagreb i svojim kolegama iz ljekarne, na podršci i razumijevanju koje su mi pružili tijekom studiranja i pisanja ovog rada.*

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je utvrditi utjecaj antidepresiva na suicidalnost kod depresivnih pacijenata, njihov protektivni učinak, ali i povećan rizik od suicida. Rad bi mogao doprinijeti u budućem kreiranju smjernica za liječenje depresije i pristupu prema pacijentima sklonim suicidalnim ideacijama. U konačnici, praćenjem sigurnosti antidepresiva i njihovog učinka s obzirom na težinu bolesti i dob, tim pacijentima bi se mogla povećati kvaliteta života i smanjiti broj recidiva.

**Ispitanci i metode:** Prilikom izrade i oblikovanja ovog rada, pretraženi su objavljeni izvorni i pregledni znanstveni radovi. Osnovu rada činile su kliničke studije. Literatura je sustavno pregledana iz područja duševnih poremećaja povezanih sa suicidalnosti. Korišteni su sažetci opisa svojstava i djelovanja lijekova i baza lijekova za tražene terapijske skupine. Bibliografske baze podataka PubMed, Web of Science, Google Scholar, Cochrane pretražene su prema ključnim riječima: major depressive disorder, antidepressants, suicidality, suicidal behaviour, suicidal ideation, young adults, children, side effect, safety, efficacy.

**Zaključak:** Analizom velike količine podataka dolazi se do zaključka da se suicidalne ideacije, događaji i sam čin samoubojstva u rijetkim slučajevima mogu potaknuti liječenjem antidepresivima, primarno inhibitorima ponovne pohrane serotonina. Kliničke karakteristike poput agitacije, ego-distoničnih misli i impulzivnosti možemo smatrati znakovima upozorenja, zbog čega je potrebno navedenim pacijentima posvetiti pozornost, osobito u prva 2 tjedna terapije antidepresivima. Podaci ukazuju na mogućnost prevencije neželjenih suicidalnih događaja kombiniranjem terapije antidepresiva s antipsihoticima na samom početku liječenja. Posebno se intrigantnim čini antisuicidalni učinak ketamina i esketamina u malim dozama. Sve se više dokaza navodi o ulozi opioidnog sustava u suicidalnom ponašanju. Neke studije sugeriraju da suicidalni pacijenti imaju disfunkciju opioidnog sustava, čime se otvaraju potencijalno nove terapijske mogućnosti.

## **SUMMARY**

**Aim of the study:** The aim of this study was to determine the impact of antidepressants on suicidality in depressed patients, their protective effect, but also an increased risk of suicide. The paper could contribute to the future development of guidelines for the treatment of depression and the approach to patients prone to suicidal ideation. Ultimately, by monitoring the safety of antidepressants and their effect with respect to disease severity and age, these patients could be able to increase their quality of life and reduce their relapse.

**Respondents and methods:** During the preparation and formation of this paper, published original and reviewed scientific papers were studied. The work was based on clinical studies. The literature has been systematically reviewed in the area of mental disorders associated with suicidality. Summaries of descriptions of drug properties and effects and drug databases for the required therapeutic groups were used. Bibliographic databases PubMed, Web of Science, Google Scholar, Cochrane were searched, and the following keywords were used: major depressive disorder, antidepressants, suicidality, suicidal behavior, suicidal ideation, young adults, children, side effect, safety, efficacy.

**Conclusion:** By analyzing a large amount of data leads to the conclusion that suicidal ideations, events and the act of suicide itself in rare cases can be triggered by treatment with antidepressants, primarily serotonin reuptake inhibitors. Clinical characteristics such as agitation, ego-dystonic thoughts and impulsivity can be considered warning signs, which is why it is necessary to pay attention to these patients, especially in the first 2 weeks of antidepressant therapy. Data suggest the possibility of preventing adverse suicidal events by combining antidepressant therapy with antipsychotics at the outset of treatment. The antisuicidal effect of ketamine and esketamine in small doses seems particularly intriguing. There is growing evidence of the role of the opioid system in suicidal behavior. Some studies suggest suicidal



patients have opioid system dysfunction, which potentially opens up new therapeutic possibilities.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. DEPRESIJA</b> .....	1
<b>1.1.1. DEFINICIJA I POVIJEST</b> .....	1
<b>1.1.2. EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	2
<b>1.1.3. ETIOLOGIJA</b> .....	3
<b>1.1.3.1. Genetski čimbenici</b> .....	3
<b>1.1.3.2. Okolišni čimbenici</b> .....	3
<b>1.1.3.3. Biokemijski čimbenici</b> .....	4
<b>1.1.3.4. Endokrinološki učinci</b> .....	5
<b>1.1.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA</b> .....	6
<b>1.1.4.1. Kriteriji za depresiju prema MKB-10</b> .....	7
<b>1.1.5. KOMORBIDITETI</b> .....	9
<b>1.2. ANTIDEPRESIVI I LIJEČENJE DEPRESIJE</b> .....	10
<b>1.2.1. ANTIDEPRESIVI</b> .....	10
<b>1.2.1.1. Triciklički antidepresivi (TCA)</b> .....	10
<b>1.2.1.2. Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)</b> .....	11
<b>1.2.1.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)</b> .....	11
<b>1.2.1.4. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)</b> .....	12
<b>1.2.1.5. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)</b> .....	13
<b>1.2.1.6. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)</b> .....	13
<b>1.2.1.7. Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NaSSA) - mirtazapin</b> .....	14
<b>1.2.1.8. Modulatori unosa serotonina - tianeptin</b> .....	14
<b>1.2.1.9. Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT<sub>2C</sub> receptora - agomelatin</b> .....	15
<b>1.2.1.10. Multimodalni antidepresivi</b> .....	15
<b>1.2.1.11. Esketamin</b> .....	16
<b>1.2.2. LIJEČENJE DEPRESIJE</b> .....	16
<b>1.2.2.1. Akutna faza liječenja depresivne epizode</b> .....	19
<b>1.3. SUICIDALNOST</b> .....	20
<b>1.3.1. EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	21
<b>1.3.2. ETIOLOGIJA</b> .....	22
<b>1.3.2.1. Genetski čimbenici</b> .....	22
<b>1.3.2.2. Biokemijski čimbenici</b> .....	23
<b>1.3.3. MODELI SUICIDALNOSTI</b> .....	23
<b>1.3.3.1. Sociološki modeli</b> .....	23
<b>1.3.3.2. Kognitivni modeli</b> .....	24

<b>1.3.3.3. Psihoanalitički modeli</b> .....	24
<b>1.3.3.4. Dijateza-stres model</b> .....	25
<b>1.3.4. ČIMBENICI RIZIKA</b> .....	27
<b>1.3.5. MJERE PREVENCIJE SUICIDALNOSTI</b> .....	27
<b>1.3.6. DEPRESIJA I SUICIDALNOST</b> .....	30
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	31
<b>3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI</b> .....	32
<b>3.1. PREGLED LITERATURE – LIJEČENJE ANTIDEPRESIVIMA I SUICIDALNOST</b> .....	32
<b>4. RASPRAVA</b> .....	45
<b>4.1. ANTIDEPRESIVI I SUICIDALNOST</b> .....	45
<b>4.2. MJERE PREVENCIJE</b> .....	48
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	50
<b>6. LITERATURA</b> .....	51
<b>7. POPIS KRATICA</b> .....	62
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	64

## **1. UVOD**

Depresija je jedan od vodećih problema i veliki teret svim zdravstvenim sustavima. U današnje vrijeme od ovog poremećaja pati više od 350 milijuna ljudi u svijetu. Blagi oblik depresije doživjela je polovica svjetske populacije barem jednom u životu. Umjereni ili teški oblik bolesti ozbiljan je poremećaj koji dovodi do velike patnje pacijenta, a i njegove okoline poput disfunkcije na poslu i u obitelji, te nerijetko vodi i k suicidu (1). Suicidalne ideje ima više od tri četvrtine bolesnika, a oko 10% ih počinu samoubojstvo (2). Svake godine približno 800 000 ljudi u svijetu okonča svoj život. Samo 10% pacijenata liječi se prema suvremenim pristupima, 70% njih se uopće ne liječi, a 50% bolesnika ostaje neprepoznato. Depresija zbog svoje biološke specifičnosti češće pogađa žene od muškaraca, a javlja se najčešće u srednjoj životnoj dobi između 35. i 60. godine života. Kako najviše pogađa radno stanovništvo, jedan je od najčešćih uzroka invaliditeta, porasta troškova i opterećenja zdravstvenog sustava. Broj dana apsentizma i prezentizma je velik i čest ne samo kod bolesnika, nego i članova obitelji (3). Ipak, primjereno liječenje daje dobar terapijski odgovor u 60 - 80% pacijenata. Potrebno je razlikovati depresiju od uobičajenih promjena raspoloženja i žalovanja, koje može izazvati veliku patnju (1).

### **1.1. DEPRESIJA**

#### **1.1.1. DEFINICIJA I POVIJEST**

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (engl., World Health Organisation), depresija je poremećaj raspoloženja karakteriziran specifičnim simptomima poput tuge, osjećaja krivnje, gubitka interesa, anhedonije, niskog samopouzdanja, neprestanog osjećaja umora, poremećaja sna i slabe koncentracije (2).

Depresija i depresivno raspoloženje prate nas još od samog početka civilizacije. Naziv potječe od latinske riječi *deprimere*, što znači potisnuti, udubiti. Još 3000 godina prije nove Ere, u Ebersovu papirusu spominju se promjene u obliku depresivnog poremećaja. Također, u Knjizi

o Jobu u Bibliji prikazuje se depresivni čovjek. Hipokrat pak, opisuje depresiju kao melankoliju, koja dolazi od grčke riječi „crna žuč“, koja je u skladu s tadašnjim shvaćanjem depresije kao neravnoteže u tjelesnim sokovima. U svojim spisima depresivno ponašanje opisuje i sveti Augustin, kao i osjećaj krivnje. 1621. objavljeno je djelo „Anatomija melankolije“ Roberta Burtona u kojem opisuje sociološke i psihološke uzroke depresivnog poremećaja. Emil Kraepelin 1895. razgranjuje depresiju od shizofrenije. Sigmund Freud 1917. melankoliju objašnjava kao odgovor na gubitak, onaj stvarni i simbolični, a rješenje vidi u psihoanalizi. Današnja podjela depresije na podtipove temeljem uzroka utemeljena je 1950.-ih. Suvremeno shvaćanje depresije, te njena podjela od blage do teške, te endogene i reaktivne, utemeljila je Newcastle grupa sa Sir Martin Rothom. (4,5).

Depresivne poremećaje čine disruptivni poremećaj disregulacije raspoloženja, veliki depresivni poremećaj, perzistentni depresivni poremećaj, premenstrualni disforični poremećaj, depresivni poremećaj prouzročen psihoaktivnom tvari/lijekom, depresivni poremećaj zbog drugog zdravstvenog stanja, drugi specificirani i nespecificirani depresivni poremećaj. Iako žalovanje može izazvati veliku patnju, obično ne dovodi do razvoja epizode velikog depresivnog poremećaja i treba ga razlikovati (6).

### **1.1.2. EPIDEMOLOGIJA**

Depresija je jedna od najčešćih bolesti suvremenog doba, s oko 350 milijuna oboljelih u svijetu. Nerijetko je i nedijagnosticirana, jer se javlja u komorbiditetu s drugim bolestima, od 8 - 60%. Prepoznata je već kod djece, a u adolescenciji rizik se povećava i doseže učestalost kao i kod odraslih. Žena gotovo dvostruko češće obolijevaju, zbog biološke specifičnosti. Najviše pogađa zrelo, radno sposobno stanovništvo između 35. i 60. godine i veliko je opterećenje za zdravstveni sustav svake zemlje (1). O suicidu promišlja više od tri četvrtine bolesnika, a oko 10% ih počinu samoubojstvo (2).

### **1.1.3. ETIOLOGIJA**

Depresija bolest je koja se ne može opisati na jednostavnim mehanizmom. Radi se o heterogenom sindromu u čiju su patofiziologiju uključeni brojni stanični, neurokemijski i neuroendokrini mehanizmi. Također, postoje saznanja o neuroanatomskim promjenama u prefrontalnom korteksu, amigdali i hipokampusu. Postoje 3 kritična perioda u patogenezi depresije - prenatalno razdoblje, rano djetinjstvo i adolescencija. Niska porođajna masa, smetnje razvoja u fetalnom periodu i različiti traumatični događaji u ranom djetinjstvu smatraju se rizikom razvoja ove bolesti. Velike hormonalne promjene tipične za adolescenciju mogu pridonijeti razvoju depresivnog poremećaja. Smatra se da je depresija bolest uvjetovana nasljeđem, čak i do 50%, a ostatak čine faktori okoliša (7).

#### **1.1.3.1. Genetski čimbenici**

Primijećeno je kako su neki bolesnici podložniji razvoju depresije i suicidu određivanjem polimorfizma za serotoninški transporter SLC6A4, odnosno mutacije na navedenom genu (8). Mogućnost za razvoj depresije kod djeteta je 4 x veća ako su oba roditelja oboljela, a dvostruko veća ako je jedan roditelj obolio (7).

#### **1.1.3.2. Okolišni čimbenici**

Ukoliko se majka ne hrani dobro, konzumira opijate i alkohol, ima infekcije tokom prenatalnog razvoja povećana je mogućnost kasnijeg razvoja depresivnog poremećaja. Genska ekspresija može biti promijenjena epigenetskim mehanizmima. Te promjene mogu biti potaknute stresom, te neadekvatnom prehranom, što rezultira promjenama u sinapsama i normalnoj funkciji živčanih stanica. Istraživanja su pokazala povećanje enzima MAO-A (monoaminooksidaza A, engl. Monoamine Oxidase A) koji ubrzano razgrađuje monoamine, čiji je nedostatak dio patofiziologije depresivnog poremećaja. Uzrok se nalazi u povećanoj aktivnosti gena za MAO-

A, kao posljedica hipometilacije. Primijećena je i promjena na BDNF (moždani neurotrofni faktor, engl. Brain-Derived Neurotrophic Factor) genu, odnosno metilacija DNA u stresnom prenatalnom okruženju. Rizični čimbenici mogu biti traume u djetinjstvu, stres, psihosocijalni događaji u adolescentnoj dobi i sl. (7).

### 1.1.3.3. Biokemijski čimbenici

Biokemijska teorija depresivnog poremećaja temelji se na nedostatku biogenih amina u određenim dijelovima mozga, te na promjenama osjetljivosti njihovih receptora. Glavni neurotransmitori uključeni u patofiziologiju depresije su serotonin, adrenalin i dopamin, a zadnjih godina se sve više proučava glutamat i njegova uloga u razvoju same bolesti (10). Kako su budnost, raspoloženje, motivacija i umor posljedica aktivnosti monoaminergičnog sustava, nedvojbeno je da depresija nastaje zbog promjena na staničnoj razini, od sinteze, skladištenja i oslobađanja neurotransmitora, do promjena u funkciji unutarstaničnih signala i osjetljivosti samih receptora.

Esencijalna L-aminokiselina triptofan prekursor je molekule **serotonina**, koja nastaje djelovanjem enzima triptofan-hidroksilaze. Prvi put molekula 5-hidroksitriptamina, odnosno serotonina izolirana je iz enterokromafinih stanica crijeva još 1937. godine. Nalazimo ga još u trombocitima i pinealnoj žlijezdi (11). Danas je poznato 7 serotoninских receptora, preko kojih se ostvaruje regulatorni učinak molekule serotonina. U središnjem živčanom sustavu djeluje kao neurotransmitor, neuromodulator, neurotropni i neuroprotektivan spoj. Promjene u serotoninском sustavu dovode do shizofrenije, anksioznosti, depresije kognitivnih poremećaja, poremećaja apetita, spavanja, itd. (12).

**Noradrenalin** ili norepinefrin nastaje iz skladišnog dopamina u vezikulama. Prekursor je L-aminokiselina tirozin, a otkriven je 1946. godine. Stvara se u presinaptičkim neuronima, koji su pretežito smješteni u moždanom deblu i hipotalamusu. Glavni učinak mu je ekscitacija, a

smanjenje njegove koncentracije u nekim regijama mozga dovodi do tjelesnih tegoba tipičnih za depresiju. Uključen je u aktivnost u stanju budnosti, kontrolu spavanja, pozornost, odgovor na stres, krvni tlak i regulaciju srčane frekvencije (11).

**Dopamin** se sintetizira iz L-aminokiseline tirozina, kao i noradrenalin. On je prekursor noradrenalina, a otkriven je 1950. godine. Nastaje u presinaptičkim neuronima moždanog debla i hipotalamusa, a njegova biosinteza se odvija u citoplazmi. Najviše ga ima u bazalnim ganglijima. Nadzire mentalno zdravlje, a bitna njegova je uloga u regulaciji emocija u hedonističkom raspoloženju, zbog čega je važan u patofiziologiji depresivnog poremećaja.

**Glutamat** je ekscitacijski neurotransmitor. Sintetizira se iz  $\alpha$ -ketoglutarata u Krebsovu ciklusu. Iako je hipoteza još nedovoljno istražena, smatra se da prevelika količina oslobođenog glutamata može otupiti njegove NMDA (engl. N-methyl D-aspartate) i AMPA (engl.  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptore. Djelovanjem na NMDA receptore dolazi do inhibicije ekscitacijskih piramidalnih neurona u prefrontalnom korteksu, koji ima ulogu u kritičkom razmišljanju. AMPA receptori u prefrontalnom korteksu posljedično su inhibirani, a u istraživanjima je primijećena njihova važnost u sinaptičkoj plastičnosti (13).

#### **1.1.3.4. Endokrinološki učinci**

HHA (hipotalamično-hipofizno-adrenalna os) regulira odgovor organizma na stres, a posljedično i koncentraciju kortizola. Disfunkcijom navedene osi narušava se koncentracija i omjer neurotransmitora. Uslijed neadekvatnog imunog odgovora u 3 kritična razdoblja nastanka bolesti, u dijelovima mozga dolazi do povećanog stvaranja protuupalnih citokina i prostaglandina, koji uzrokuju kronični imuni odgovor, što rezultira simptomima depresivnog poremećaja. Pretjerano aktivna HHA os zatim dovodi do povećanog stvaranja citokina - interleukina IL-10 $\beta$ , faktora tumorske nekroze TNF- $\alpha$ , a na kraju i povećanog lučenja kortizola



(7). Neke endokrine bolesti poput, hipotireoze i Cushingovog sindroma povezuju se s određenim promjenama raspoloženja (14).

#### **1.1.4. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA**

Da je depresija „bolest s tisuću lica“ u svojem istraživanju je prikazao Ostergaard i suradnici identificirajući gotovo 1 500 potencijalnih kombinacija simptoma koji mogu zadovoljiti dijagnostičke kriterije (15). Bolesnik ima prazan pogled, tužan izraz lica, s osjećajem manje vrijednosti, te izraženom bezrazložnom tugom. Držanje je pognuto, a izgled nerijetko zapušten. Depresivno stanje čine jasan intenzitet i trajanje simptoma. Važno je razlikovati kliničko depresivno stanje od žalovanja koje nije stanje poremećenosti u pravom smislu riječi, već je to "normalna" reakcija na gubitak, nesreću ili neki drugi tužni događaj. U stanjima normalne tuge preferiraju se psihoterapijske metode liječenja. Žalovanje može trajati do otprilike šest mjeseci, a ako traje dulje potrebno je potražiti stručnu pomoć. Dijagnostika same depresije može biti otežana zbog komorbiditeta, poput sindroma ovisnosti, koji je u uskoj vezi s depresijom, te kod bipolarnog poremećaja, kada se izmjenjuje s povišenim raspoloženjem, odnosno manijom. Tada se radi o epizodi depresije, koja se različito liječi od pacijenta s unipolarnom depresijom (3). Depresija se može manifestirati emocionalno (anksioznost, smanjeno raspoloženje), kognitivno i kao smetnje unutarnjih organa (gubitak energije, libida, poremećaji spavanja i usnivanja), kada govorimo o tzv. somatiziranoj depresiji. Izražena je „negativna trijada“ kognitivnih simptoma (suicidalnost, osjećaj krivnje, pesimizam). Dijagnoza depresije postavlja se temeljem dogovorenih dijagnostičkih kriterija. Kriteriji za depresivnu epizodu, prema DSM-5 (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder), moraju uključivati 5 od 9 simptoma, a to su depresivno raspoloženje, gubitak interesa i zadovoljstva tijekom najmanje 2 tjedna i promjene u odnosu na prethodnoj razini funkcioniranja. U psihijatrijskoj praksi koriste se dvije klasifikacije bolesti: DSM-5 i Međunarodna klasifikacija bolesti, MKB-10, koja je

prihvaćena i u hrvatskom sustavu zdravstva. Za procjenu i prisutnost depresivnih simptoma i njihovog intenziteta razvijene su i razne ljestvice pomoću kojih psihijatri prate simptome u različitim fazama liječenja i sam odgovor na terapiju. Najčešće korištene su HAM-D (Hamiltonova, engl. Hamilton Depression Rating Scale), MADRS (Montgomery-Åsbergova, engl. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), BDS (Beckova, engl. Beck Depression Scale) i SDS (Zungova, engl. Zung Self-Rating Depression Scale) ocjenska ljestvica (16,17).

#### **1.1.4.1. Kriteriji za depresiju prema MKB-10**

##### **Tipični simptomi ( A-simptomi):**

1. depresivno raspoloženje,
2. gubitak interesa i zadovoljstava u uobičajenim aktivnostima koje su ga donosile,
3. smanjena životna energija u vidu umora i pojačano umaranje.

##### **Drugi česti simptomi (B-simptomi):**

1. poremećen san,
2. smanjen apetit,
3. smanjena koncentracija i pažnja,
4. smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje,
5. ideje krivnje i bezvrijednosti,
6. sumoran i pesimističan pogled na budućnost,
7. ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu,

##### **Tjelesni simptomi koji čine somatski sindrom:**

1. anhedonija - gubitak interesa ili zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima,
2. nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu i događaje,
3. rano buđenje - dva ili više sati ranije nego uobičajeno,

4. jutarnje pogoršanje depresije,
5. psihomotorna usporenost ili nemir - prisutnost objektivnih znakova (što se izvješćuje od drugih osoba),
6. gubitak apetita - u značajnoj mjeri,
7. gubitak na težini - min. 5% u zadnjih mjesec dana,
8. smanjenje libida.

### **Depresivna epizoda**

Pri prvom javljanju depresije, govorimo o depresivnoj epizodi, a dijagnozu postavljamo ako simptomi traju najmanje 2 tjedna. Novu depresivnu epizodu dijagnosticiramo ako postoji period od najmanje 2 mjeseca bez depresivnih simptoma prije pojave nove epizode. Tada govorimo o recidivu.

**Blaga depresivna epizoda** ima najmanje 4 simptoma: najmanje 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, od kojih su neki izuzetno teški. Uobičajeno je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, a somatski sindrom je uobičajeno prisutan. Socijalne i radne aktivnosti osobe u teškoj depresivnoj epizodi su znatno ograničene.

**Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima.** U ovom slučaju zadovoljeni su kriteriji za tešku depresivnu epizodu bez psihotičnih simptoma uz prisutnost psihotičnih simptoma (sumanutosti, halucinacija ili depresivnog stupora).

Prema MKB-10 klasifikaciji, afektivni poremećaji svrstani su u poglavlju koje nosi oznaku F30 - F39. Unutar poglavlja „Poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji)“ navode se sljedeći

depresivni poremećaji: F32 - depresivna epizoda, F33 - ponavljani depresivni poremećaj, F34 - perzistentni poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji), F38 - drugi poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji), F39 - neodređeni poremećaji raspoloženja (afektivni poremećaji) (18).

### **1.1.5. KOMORBIDITETI**

Depresija može doprinijeti razvoju drugih bolesti, a i druge bolesti mogu izazvati depresiju. Najčešće se javlja u komorbiditetu s kardiovaskularnim poremećajima, neurološkim i endokrinološkim poremećajima, s karcinomima, te bolnim stanjima. Važan komorbiditet su i ostali psihijatrijski poremećaji, gdje je depresija nerijetko neizostavan faktor (19).

Prevalencija pojavnosti depresije uz epilepsiju iznosi 20 - 50%. Depresija i epilepsija dijele neke zajedničke patofiziološke karakteristike, poput abnormalnosti neurotransmitora i neuroanatomskih struktura. U patofiziologiju nastanka depresije u okviru multiple skleroze uključeni su brojni faktori - demijelinizacija lezija, endokrini, genetski i jatrogeni, a prevalencija također iznosi 20 - 50%. U bolesnika s Alzheimerovom bolešću depresivne epizode javljaju se u intervalu od 10 - 20%, te pogoršavaju kvalitetu života i potiču progresiju bolesti. Kod oboljelih od parkinsonizma učestalost depresije je 20 - 50%, što dodatno narušava tijek bolesti. Bolesnici s depresijom imaju 2 x veću mogućnost moždanog udara, a nakon takve epizode mogućnost razvoja depresije i do 50%. U okviru malignih bolesti depresija je čest komorbiditet, što je razumljivo zbog straha za život. Što se tiče kardiovaskularnih poremećaja i dijabetesa, depresivne epizode zabilježene su kod 30 - 40%, posebice nakon nekog stresnog događaja poput akutnog koronarnog sindroma. Svakako treba spomenuti i jatrogene uzroke depresije koji se često previde, npr. srčani glikozidi, antihipertenzivi, hormonski lijekovi, antiepileptici, hipolipemici, antipsihotici (20).

## **1.2. ANTIDEPRESIVI I LIJEČENJE DEPRESIJE**

### **1.2.1. ANTIDEPRESIVI**

Antidepresivi su lijekovi koji ublažavaju depresivno raspoloženje, ali i osjećaj anksioznosti i straha u depresivnih pacijenata. Izbor antidepresiva je individualan, a temelji se na simptomima depresije, dobi pacijenta, podnošljivosti, komorbiditetima, suicidalnom riziku, prethodnom odgovoru na terapiju antidepresivima i obiteljskoj anamnezi, iskustvu liječnika, suradljivosti pacijenta, te troškovima liječenja. Iako se biokemijski učinci antidepresiva pojavljuju vrlo brzo, klinički učinci nastupaju tek za nekoliko tjedana, što sugerira da su za nastanak i tijek depresije odgovorne i druge promjene u mozgu, a ne samo učinci monoamina (21).

Prema mehanizmu djelovanja možemo ih podijeliti na tricikličke antidepresive (TCA), inhibitore mitohondrijskog enzima monoaminooksidaze (MAOI), selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), selektivne inhibitore ponovne pohrane noradrenalina (NRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), inhibitore ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI), noradrenergičke i specifične serotonergičke antidepresive (NaSSA), modulare unosa serotonina, agoniste melatoninskih receptora i antagoniste 5HT<sub>2C</sub> receptora, te multimodalne antidepresive (inhibitore ponovne pohrane serotonina i antagonističko/agonistički učinke na neke serotoninske receptore).

Iako je učinkovitost različitih antidepresiva u velikim kliničkim studija podjednaka, oni se razlikuju prema profilu nuspojava i interakcijama s drugim lijekovima (21).

#### **1.2.1.1. Triciklički antidepresivi (TCA)**

TCA (triciklički antidepresivi, engl. Tricyclic Antidepressants) jedni su od najstarijih antidepresiva. Mehanizam djelovanja temelji se na neselektivnoj inhibiciji ponovne pohrane serotonina i noradrenalina u presinaptičke završetke, djelovanjem na

serotonergičke i adrenergičke receptore. Osim na serotonergičke i adrenergičke receptore, djeluju i na druge receptore - histaminske, muskarinske, natrijeve kanale, te  $\alpha_1$  adrenergičke receptore. Iako su učinkoviti, zbog sigurnosnog profila i neselektivnosti spadaju u drugi ili treći izbor liječenja. Najčešće nuspojave TCA su antikolinergičke - retencija urina, suha usta, zamagljen vid; adrenergičke - aritmije, ortostatska hipotenzija, znojenje; porast tjelesne težine, seksualne nuspojave, poremećaj jetrene funkcije, itd. U Hrvatskoj su registrirani amitriptilin i maprotilin. Maprotilin je tetraciklički antidepresiv s većim djelovanjem na noradrenergički sustav (22).

#### **1.2.1.2. Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)**

Mehanizam djelovanja MAOI (inhibitori monoaminooksidaze, engl. Monoamine Oxidase Inhibitors) je inhibicija enzima monoaminooksidaze, kojom dovode do porasta koncentracije serotonina, noradrenalina i dopamina. Rijetko se propisuju zbog nuspojava i stupanja u interakcije s brojnim lijekovima. Od nuspojava, javljaju se poremećaji spavanja, glavobolja, osip, razdražljivost, itd. Neselektivni MAOI kombiniranjem sa serotoninergičkim antidepresivima mogu dovesti do serotoninskog sindroma. Stupaju i u interakcije s hranom, koja može dovesti do hipertenzivnih kriza uz hranu bogato tiraminom. U Hrvatskoj je registriran moklobemid, selektivni i reverzibilni inhibitor mitohondrijskog enzima MAO tipa A, koji može biti i prvi izbor liječenja. Na našem tržištu nema neselektivnih inhibitora monoaminooksidaze (23).

#### **1.2.1.3. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)**

SSRI (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, engl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) smatraju se najpropisivanijim antidepresivima. Djeluju na način da blokiraju serotoninski transporter, što posljedično dovodi do porasta koncentracije serotonina u

sinapsama. Imaju povoljan farmakološki profil, s malom mogućnošću predoziranja i dobru djelotvornost, sličnu TCA. Najčešće nuspojave čine anoreksija, mučnina, nesаница i gubitak libida. Unatoč dobroj farmakodinamici, može doći do serotoninškog sindroma uz primjenu drugih lijekova koji povećavaju koncentraciju serotonina. U Hrvatskoj su registrirani fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, citalopram, escitalopram i sertralin (22). Citalopram od svih SSRI, ima najveći afinitet za histaminske H<sub>1</sub> receptore, pa pri većim dozama uzrokuje sedaciju i porast tjelesne težine, što može biti prednost kod agitiranih bolesnika s nižom tjelesnom težinom. Escitalopram je potentniji od citaloprama i najselektivniji inhibitor ponovne pohrane serotonina, koji ni u visokim dozama ne djeluje na druge receptore ni transportere. Fluoksetin zbog svog antagonističkog djelovanja na 5HT<sub>2C</sub> pojačava otpuštanje noradrenalina i dopamina, zbog čega je lijek izbora kod umornih i pospanih bolesnika, sa smanjenim pozitivnim simptomima. Zbog dugog polživota lijeka i njegovog aktivnog metabolita, smanjuje simptome ustezanja kod naglog prekida terapije. Paroksetin se smatra prvim izborom kod bolesnika s naglašenom anksioznošću. Ima i najveći afinitet od SSRI za receptor za ponovnu pohranu noradrenalina, što povećava antidepresivni učinak. Zbog blagog antikolinergičkog učinka može uzrokovati smetnje pamćenja, pa nije prvi izbor u starijih pacijenata. Smatra se da sertralin, osim primarnog mehanizma, djeluje i na dopaminski transporter i time povećava njegovu koncentraciju u *nucleus acumbensu* i posljedično pozitivno djeluje na budnost, kognitivne funkcije, te smanjuje apetit (24).

#### **1.2.1.4. Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (NRI)**

NRI (selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina, engl. Norepinephrine Reuptake Inhibitors) djeluju povećavajući količinu noradrenalina u kortikolimbickom dijelu mozga, te vezanjem noradrenalina na  $\alpha_1$  receptore, kao i povećanjem koncentracije noradrenalina u

frontalnom korteksu mozga. Na razinu serotonina djeluju tek u visokim dozama. Iako imaju neznan učinak na dopaminske transportere, dokazano je da minimalni učinak na navedene receptore značajno povećava količinu dopamina u frontalnom korteksu. Nuspojave su posljedica porasta koncentracije noradrenalina - glavobolja, nesanica, opstipacija, suhoća usta, pojačano znojenje i tahikardija. U Hrvatskoj je za liječenje depresije registriran reboksetin (22).

#### **1.2.1.5. Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)**

SNRI (inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, engl. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors) svrstavamo u novije antidepresive, poput SSRI. Njihov mehanizam djelovanja temelji se na selektivnoj blokadi receptora za ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina, zbog čega se nazivaju i dualni antidepresivi. Specifično je za ovu skupinu da inhibicija ponovne pohrane serotonina i noradrenalina ovisi o dozi. Pri nižim dozama vežu se za serotoninski transporter, a povećanjem doze učinak na noradrenalinski transporter ostaje isti. Pri visokim dozama dolazi do pojačanog učinka na noradrenalinski transporter. Navedeno možemo potvrditi i na profilu nuspojava - pri nižim dozama javljaju se mučnina, umor i povraćanje, koje odgovaraju povećanoj količini serotonina, dok se pri višim dozama javljaju nuspojave vezane uz nakupljanje noradrenalina - tahikardija, tremor, anksioznost i blaga hipertenzija. U Hrvatskoj su registrirani venlafaksin i duloksetin (22).

#### **1.2.1.6. Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI)**

NDRI (inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina, engl. Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors) koče ponovnu pohranu noradrenalina i dopamina. Ne djeluju na postsinaptičke receptore, kao što su histaminski, dopaminski, adrenergički,



acetilkolinški, serotoninški, zbog čega imaju bolji farmakološki profil u odnosu na ostale antidepresive. U Hrvatskoj je registriran bupropion. Njegove nuspojave su tremor, suhoća usta, omaglica, glavobolja, osip, smetnje vida, agitacija, smanjenje praga za konvulzije, itd. Često se dodaje serotoninškim antidepresivima kako bi im poboljšao djelovanje, te smanjio nuspojave (25).

#### **1.2.1.7. Noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NaSSA) - mirtazapin**

Mirtazapin, NaSSA (noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv, engl. Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant), po svom je djelovanju jedinstven. U niskim dozama djeluje kao blokator histaminskih  $H_1$  receptora, u višim kao antagonist serotoninških  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2C}$  i  $5HT_3$  receptora, a u najvišim kao blokator adrenergičkih  $\alpha_2$  receptora. Blokiranjem  $\alpha_2$  adrenergičkih receptora dolazi do povećane koncentracije noradrenalina u sinapsi, a istovremeno i do aktivacije  $\alpha_1$  na serotonergičkim neuronima i posljedično izlučivanja serotonina. Mirtazapin ima i hormonsko djelovanje, zbog čega u konačnici dolazi do smanjena razine kortizola u organizmu. Blagim učinkom na muskarinske receptore uzrokuje podnošljive nuspojave, a djelovanjem na  $H_1$  receptore sedaciju. Najčešće nuspojave su porast apetita i tjelesne težine, omamljenost ili pospanost, glavobolja, suhoća usta (25).

#### **1.2.1.8. Modulatori unosa serotonina - tianeptin**

Mehanizam djelovanja ovog lijeka nije potpuno jasan. Sastoji se od povećanja ponovne pohrane serotonina, bez učinka na dopamin i noradrenalin, djelovanja na neuroplastičnost i glutaminiški sustav (26). Smatra se da dio učinka ostvaruje agonizmom opioidnih MOR

receptora (27). Nuspojave koje se mogu javiti su gubitak apetita, pospanost, poteškoće sa spavanjem, glavobolja, suhoća usta, itd.

#### **1.2.1.9. Agonisti melatoninskih receptora i antagonisti 5-HT<sub>2C</sub> receptora - agomelatin**

Predstavnik ove skupine je agomelatin. Sličan je neurohormonu melatoninu, a djeluje tako što se veže na melatoninske MT1 i MT2 receptore i blokira serotoninske 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>. Poboljšava cirkadijani ritam, povećava razinu dopamina i noradrenalina u području frontalnog korteksa, te neuroplastičnost. Češće nuspojave su omaglica, nesanica, umor, glavobolja, povećanje jetrenih enzima. Ne djeluje na izvanstaničnu razinu serotonina, pa time izostaje nuspojava seksualne disfunkcije, što je značajno za mlađu populaciju muškaraca (28).

#### **1.2.1.10. Multimodalni antidepresivi**

Trazodon je serotoninski antagonist 5HT<sub>2A/2C</sub> i inhibitor ponovne pohrane serotonina. U niskim dozama djeluje kao hipnotik jakim 5HT<sub>2A</sub> antagonizmom, kao i antagonizmom  $\alpha_1$  adrenergičkih receptora i histaminskih H<sub>1</sub> receptora. U visokim dozama inhibira serotoninski transporter za ponovnu pohranu, čime ostvaruje antidepresivni učinak. Ima dobar sigurnosni profil, ne izaziva anksioznost, nesanicu i seksualnu disfunkciju (25).

Vortiooksetin svoj antidepresivni učinak ostvaruje inhibicijom ponovne pohrane serotonina i djelovanjem na više različitih serotoninskih receptora. On je antagonist 5HT<sub>3</sub> i 5HT<sub>7</sub>, agonist 5HT<sub>1A</sub>, te parcijalni agonist 5HT<sub>1B</sub> receptora. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne - opstipacija, mučnina i povraćanje. Pokazao se korisnim u liječenju depresije s kognitivnim smetnjama (29).

#### 1.2.1.11. Esketamin

Esketamin je S-enantiomer ketamina, potentniji je od R-ketamina, što omogućuje manje doziranje za isti učinak. Ima jaki antidepresivni učinak koji nastupa odmah. Mehanizam njegovog djelovanja nije potpuno jasan, smatra se da antidepresivni učinak ostvaruje antagonizmom NMDA receptora, odnosno prolaznim utjecajem na transmisiju glutamata, poticanjem sinaptogeneze mehanizmom različitim od mehanizma monoaminergičkih antidepresiva, te povećanim oslobađanjem BDNF posebice u piramidalnim neuronima. Nuspojave su glavobolja, vrtoglavica, hipertenzija, zamućenje vida, sedacija, disocijativni efekti, mučnina, itd. Antidepresivni učinak ostvaruje u niskim dozama, a u višim dozama izaziva neurotoksičnost i pogoršanje kognitivnih funkcija (30).

#### 1.2.2. LIJEČENJE DEPRESIJE

Liječenje depresije možemo podijeliti na 3 faze:

**Akutna faza** traje 4 - 8 tjedana. Bolesnik se treba redovito pratiti, svakako tjedan do dva. Treba uzeti u obzir da određeni manji dio bolesnika ima kasni odgovor na terapiju, čak i do 12 tjedana.

**Faza održavanja** traje oko 6 - 9 mjeseci nakon remisije.

**Prevenција relapsa** nastavlja se na fazu održavanja, obično traje više od godinu dana. Ako se radi o ponavljajućim epizodama, farmakoterapija se preporučuje čak i trajno.

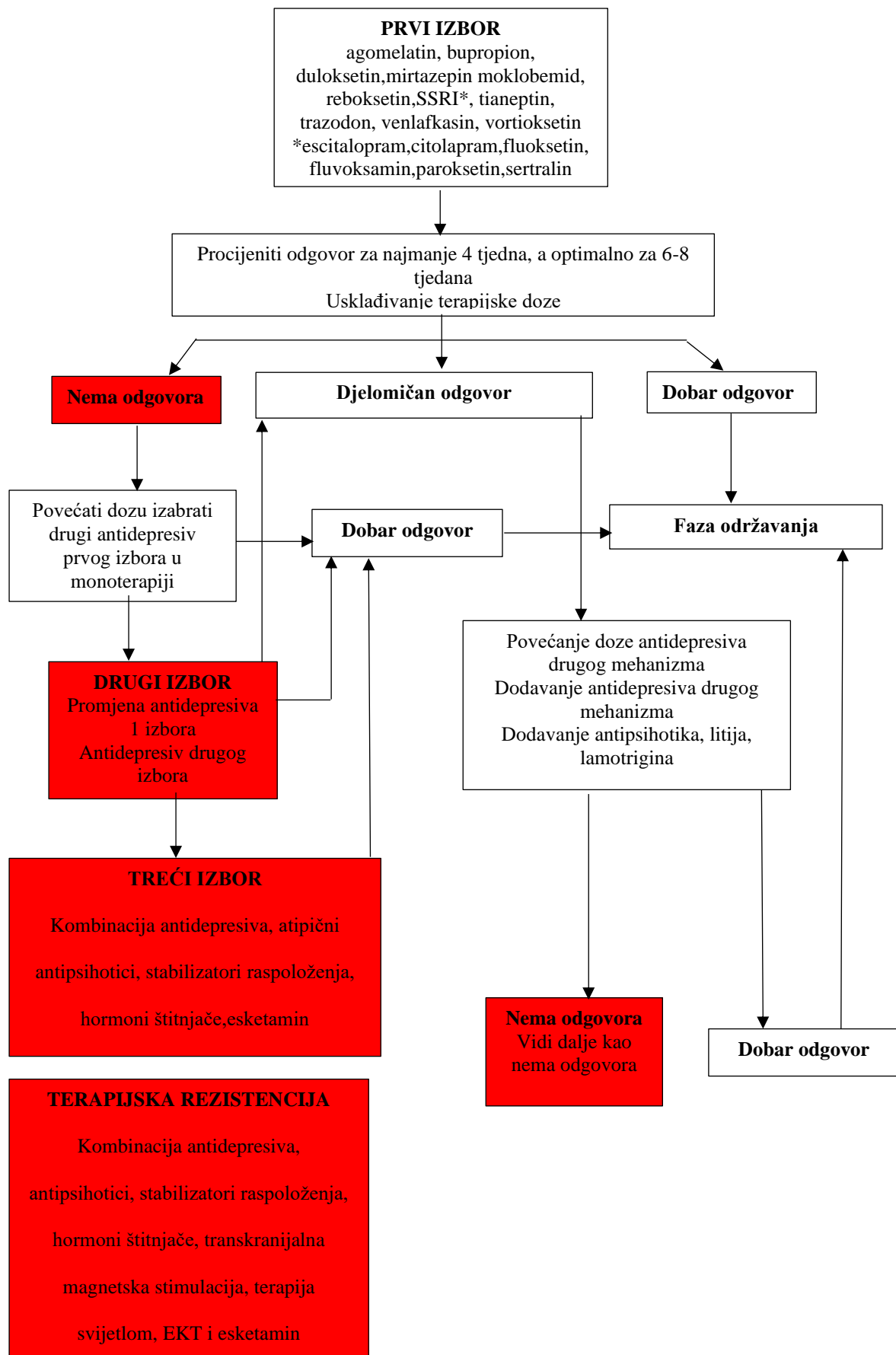
Pri izboru liječenja, važno je dobro procijeniti bolesnika dijagnostički i klinički, odabrati antidepresiv, uz sve komorbiditete i ostale faktore, individualno za svakog bolesnika. Treba naglasiti da je broj rezistentnih bolesnika konstantan, oko 30%, neovisno o prvom, drugom ili sljedećem izboru liječenja (31).

**U prvi izbor** liječenja spadaju svi antidepresivi koji se smatraju drugom generacijom antidepresiva - agomelatin, bupropion, mirtazapin, vortiooksetin, tianeptin, trazodon, SNRI, SSRI (21).

**Drugi izbor** čine TCA i tetraciklički antidepresivi, atipični antipsihotici poput kvetiapina, olanzapina, aripiprazola i litij. Zbog povoljnijeg profila nuspojava, ponekad se koristi lamotrigin umjesto litija, iako su klinička iskustva s lamotriginom kontradiktorna (21).

**Treći izbor** uključuje druge atipične antipsihotike, kao što su risperidon, ziprasidon, klozapin, stabilizatore raspoloženja, poput valproata, lamotrigina i karbamazepina, hormone štitnjače i esketamin. Može se koristiti i neselektivni inhibitor monoaminooksidaze (21).

**Terapijski rezistentna depresija** definira se nakon dva uzastopna pokušaja liječenja s minimalno dva antidepresiva u monoterapiji u adekvatnoj terapijskoj dozi i adekvatnom periodu, od šest do osam tjedana, rjeđe do 12 tjedana (21).



Slika 1. Shematski prikaz liječenja velikog depresivnog poremećaja prema Smjernicama za liječenje depresije (21).

### **1.2.2.1. Akutna faza liječenja depresivne epizode**

Blagu depresivnu epizodu možemo liječiti samo psihoterapijom. Neovisno o težini same bolesti, psihoterapiju svakako treba dodati uz farmakoterapiju. Ako se radi o teškoj depresivnoj epizodi dodaju se i psihosocijalne metode.

Ukoliko ne postoji dobar odgovor na prvi izbor lijeka, potrebno je povećati njegovu dozu u okviru terapijskog indeksa i pratiti odgovor 2 - 4 tjedna. Ako on izostane, potrebno je izabrati drugi antidepresiv različitog mehanizma djelovanja iz skupine prvog izbora i pratiti njegov učinak u periodu od 2 - 4 tjedna. Ako postoji djelomičan odgovor na terapiju, možemo promijeniti antidepresiv i zamijeniti ga nekim drugim iz skupine prvog izbora, ili pak dodati drugi različite kemijske skupine, atipični antipsihotik ili litij. Potrebno je pratiti stanje pacijenta 6 - 8 tjedana. Svakako treba napomenuti da dodavanjem više antidepresiva raste rizik od nuspojava. Kada se dodaju antidepresivi u djelomičnom odgovoru ili u trećem izboru liječenja, potrebno je koristiti sigurnije kombinacije, poput bupropiona i mirtazapina sa SSRI i SNRI.

Liječenje teške depresivne epizode različito je za nepsihotičnu i psihotičnu depresivnu epizodu. Prvi izbor je monoterapija, ali treba dati prednost onima koji su se pokazali superiorniji. Neka istraživanja su pokazala da treba dati prednost agomelatinu, duloksetinu, escitolopramu i paroksetinu te venlafaksinu. Kod teške psihotične depresivne epizode prvi izbor su atipični antipsihotici, drugi izbor je klozapin a treći tipični antipsihotici. Prema CANMAT (Kanadska mreža za liječenje raspoloženja i anksioznosti, engl. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments), duloksetin, escitolopram, mitrazapin, sertralin i venlafaksin pokazuju nešto bolje rezultate u odnosu na ostale antidepresive (32). Važno je naglasiti EKT (elektrokonvulzivna terapija) kao jedan od prvih izbora, kod psihotičnih pacijenata, suicidalnih i onih kojima je život ugrožen (npr. u slučaju odbijanja hrane).

Ostali lijekovi koji se mogu dodati su za smanjenje anksioznosti ili nesanice su anksiolitici, a mogu se uvesti i nebenzodiazepinski anksiolitici, poput zolpidema. Njihovu primjenu treba ograničiti čim se navedene poteškoće riješe.

Postoji i tzv. **rezistentna depresija**, koja se dijagnosticira ako nakon dva uzastopna liječenja s minimalno dva antidepresiva u monoterapiji u adekvatnoj terapijskoj dozi i periodu od 6 do 8 tjedana, rjeđe do 12 tjedana nema poboljšanja. U novijim istraživanjima spominje se primjena kvetiapina u monoterapiji (33). Od ostalih pokušaja, moguće je izabrati lijek različitog mehanizma djelovanja iz skupine prvoga i drugog izbora koji do tada nije primijenjen u monoterapiji, dodati atipičan antipsihotik, drugi antidepresiv različitog mehanizma djelovanja, dodati litij, hormon štitnjače 20 do 50 µg, triptofan, stabilizatore raspoloženja, primijeniti monoinfuzijsku terapiju antidepresivom (mapritilin, klorimipramin) ili kombiniranu infuzijsku terapiju s dva antidepresiva (maprotilin i klorimipramin), primijeniti esketamin, primijeniti EKT, psihoterapiju, dodati vitamine, omega-3 masne kiseline i dr.

### 1.3. SUICIDALNOST

Suicidalnost ili „tiha epidemija“ je rezultat interakcije raznih bioloških, genetskih, psiholoških, socijalnih, okolinskih i situacijskih čimbenika. Suvremena klasifikacija prema MKB-10 i DSM-5 navodi suicidalna ponašanja, promišljanja i postupke kao komplikacije određenih psihičkih poremećaja. Prema Durkheimu, samoubojstvom se smatra svaka smrt uzrokovana direktnim djelovanjem čovjeka, bilo pozitivnim ili negativnim, koji je svjestan ishoda ovog čina (34). Međutim, danas znamo da suicidalno ponašanje ovisi o podsvijesti, zbog čega ne možemo tvrditi da se radi o potpuno svjesnom samouništenju (35). Postoji mnogo klasifikacija suicida, no jedna od najcitiranijih je ona koju su predložili O-Carroll i sur. (36):

**Suicid** - smrt dokazano uvjetovana vlastitim ponašanjem

**Pokušaj suicida** - ponašanje osobe koje je dokazano imalo namjeru uzrokovati svoju smrt, ali je ona izostala

**Prekinuti pokušaj suicida** – ponašanje kojim je osoba dokazano imala namjeru uzrokovati svoju smrt, ali je prekinula radnju prije nego što je došlo do letalnog oštećenja

**Suicidalna ideacija** - razmišljanja o suicidu od nasumičnih ideja do ozbiljnog planiranja čina

**Suicidalna namjera** - subjektivno očekivanje i želja za vlastitom smrću uslijed svojevoljne autodestrukcije

**Letalnost suicidalnog ponašanja** - objektivna smrtnost metode izbora, koja može biti različita od one subjektivno očekivane od pojedinca

**Namjerno samoozljeđivanje** - svjesno samoozljeđujuće ponašanje bez želje za oduzimanjem vlastitog života

### **1.3.1. EPIDEMIOLOGIJA**

Procjena na globalnoj razini iznosi oko 800 000 smrti godišnje, odnosno stopa suicida je 10.7/100 000. Gotovo 80% suicida događa se u zemljama s niskim i srednje visokim dohotkom. Na svako počinjeno samoubojstvo dolazi preko 20 pokušaja. U visokorazvijenim zemljama najviše stope samoubojstava imaju sredovječni i stariji muškarci, ali je kod mladih samoubojstvo drugi vodeći uzrok smrti. Suicidalnost je visoka kod starijih osoba, posebice depresivnih i anksioznih, te sa težim somatskim bolestima. Spol također igra ulogu u suicidalnosti s češćim pokušajima kod žena, ali s višim stopama smrtnosti u muškaraca (15/100 000:8/100 000).

U Hrvatskoj najveće stope samoubojstva zabilježene su 1987. i 1992. godine (1 153 slučaja; stopa 24.1/100 000 i 1156 slučaja; stopa 24.2/100 000), dok je najmanje samoubojstava izvršeno 1995. (930 slučaja; 19.4/100 000). U razdoblju od 2000. - 2019. prisutan je pad stope suicida (926 slučajeva, stopa 20.9/100 000 2000. godine; 582 slučajeva, stopa 14.3/100 000



2019. godine). Omjer samoubojstava prema spolu nalazi se intervalu od 2.2 do 3.85 : 1 u korist prema muškarcima. Stopa smrtnosti raste s dobi, s najvećom stopom za staro stanovništvo, iznad 65. godine. Najčešći način suicida je vješanje uz povećanje samoubojstva vatrenim oružjem posebice u muškaraca u poslijeratnom razdoblju. Danas se broj suicida izvršen vatrenim oružjem smanjuje, a 2019. je iznosio 11.9% u ukupnom broju samoubojstva. U odnosu prema zemljama EU, stopa suicida veća je prije svibnja 2004., a podjednaka nakon (37).

### **1.3.2. ETIOLOGIJA**

#### **1.3.2.1. Genetski čimbenici**

Istraživanja ukazuju na povezanost određenih gena i suicidalnog ponašanja. Geni koji se smatraju rizičnima i koji imaju ulogu u suicidalnosti su oni koji kodiraju proteine GABA ( $\gamma$  - aminomaslačna kiselina, engl.  $\gamma$ -Aminobutyric Acid) receptora, BDNF faktora, estrogenske receptore, dušik oksid sintetazu, monoaminooksidazu, tirozin hidroksilazu, geni za kateholamine i njihove receptore i mnogi drugi. Zabilježena je hiperreaktivnost HHA osi i pojačan odgovor na stres u osoba s ranim traumatskim iskustvima. Smatra se da je hiperreaktivnost HHA osi posljedica poremećaja metilacije DNA i smanjenja ekspresije hipokampalnog glukokortikoidnog receptora. Rane traume povezuju se i s epigenetskim mehanizmima uključenim u regulaciju neuralnog rasta, neuroprotekcije i plastičnosti (38,39). Hipoteza o genetskom polimorfizmu povezanom za suicidalnim ponašanjem nastala je uočavanjem češće pojave suicidalnosti u nekim obiteljima i njihovim članovima, te blizancima, za razliku od usvojenih osoba kod kojih to nije slučaj. Ipak, postoje studije koje potvrđuju navedenu hipotezu, ali i mnogo kontradiktornih. Zbog nedovoljnog statističkog uzorka, a i kompleksne patofiziologije suicidalnosti i uključenosti raznih genetskih i okolišnih čimbenika, danas ne možemo potvrditi gene uključenje u nasljeđivanje suicidalnosti (40).

### 1.3.2.2. Biokemijski čimbenici

Klinička istraživanja dovela su do spoznaje o uzročno-posljedičnoj vezi suicidalnosti i različitih bioloških sustava čovjeka. Uočeni su poremećaji u HHA osi, neuroendokrinom i neurotransitorskom sustavu, posebice serotoninском. Smatra se da je za pojavu suicidalnog ponašanja važan i lipidni status.

Uočene su abnormalnosti serotoninскоg sustava uočene, poput povećanja podtipova serotoninских receptora 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>1A</sub> i smanjenja metabolita serotonina, kao što je 5-hidroksiindoloctena kiselina. Primijećen je i poremećaj funkcije signalnih mehanizama adenil-ciklaze (41).

Manji broj *post mortem* istraživanja dokazao je povišenu razinu tirozin-hidroksilaze u moždanom deblu, smanjenje postsinaptičkih adrenergičkih neurona u moždanoj kori i noradrenergičkih neurona *locus coeruleus*-u. Prema nekim stručnjacima, ovi rezultati mogu upućivati na povišenu razinu stresa, a ne na uzrok samog suicida (41).

Od bioloških prediktora suicidalnosti smatraju se smanjena koncentracija 5-hidroksiindoloctene kiseline (metabolit serotonina) u cerebrospinalnom likvoru, te disregulacija HHA koju dokazujemo nesupresijom u deksametazonskom testu. Ipak, pouzdanost nije dovoljno značajna za rutinsku primjenu u dijagnostici (42).

### 1.3.3. MODELI SUICIDALNOSTI

Postoje razni modeli kojima se nastoji objasniti fenomen suicidalnosti. Možemo ih podijeliti na sociološke, kognitivne, psihoanalitičke i stres-dijatezu model.

#### 1.3.3.1. Sociološki modeli

Emil Durkheim smatra se najpoznatijim sociologom koji se bavio fenomenom suicida. Navodi 4 kategorije suicida:

egoistična - posljedica neadekvante socijalne integracije ili gubitka interesa za društvom  
anomična - autodestruktivnost i razvoj osobne krize zbog nemogućnosti prilagodbe na nagle društvene promjene  
fatalistična - osoba ne može upravljati vlastitim životom u specifičnim situacijama  
altruistična - žrtvovanje za dobrobit zajednice (34).

Henry i Short smatraju kako su autoagresivnost i heteroagresivnost povezane, te da njihovo ispoljavanje ovisi o sociokulturnološkim karakteristikama sredine. Ako društvo ima nisku toleranciju na ispoljavanje agresivnosti, osoba će se vjerojatnije biti autoagresivna nego heteroagresivna. U prilog ovoj teoriji ide činjenica da u ratnim razdobljima stopa suicida opada, jer je naglašeno izražavanje heteroagresivnosti (43).

### **1.3.3.2. Kognitivni modeli**

Kognitivni modeli objašnjavaju suicidalnost iskrivljenim načinom razmišljanja. Osobe sklone suicidu pripisuju vanjska loša iskustva sebi, uvjerenja su ima automatska, maladaptivna, a zasnovana su na internoj, a ne na interpersonalnoj komunikaciji. Pesimistične su, imaju negativnu sliku o sebi i budućnosti (44). Dihotomno razmišljanje široko je prihvaćeno kao obilježje suicidalne spoznaje. Kognitivna rigidnost i dihotomno razmišljanje povezuju se otežanima načinom rješavanja problema, zbog nemogućnosti pronalaženja alternativnih rješenja (45). Rudd 2003. godine primjenjuje Beckovu kognitivnu konstrukciju depresije na osobe sklone suicidu, objašnjavajući da se njihov način razmišljanja temelji na bespomoćnosti, slaboj toleranciji i beznađu (46).

### **1.3.3.3. Psihoanalitički modeli**

Sigmund Freud, otac psihoanalize navodi da u čovjeku postoji *thanatos*, destruktivni nagon smrti, odnosno biološki određena sklonost. Poistovjećivanjem ega s izgubljenim objektom

prema kojem postoji patološko žalovanje rezultira autoagresijom. Ljutnja koju čovjek osjeća okreće se prema njemu, potiče depresiju i sklonost suicidu. Meninger ovu teoriju nadopunjuje trijasom suicida. Suicidalno ponašanje objedinjuje želju za smrću, želju da se bude ubijen, zbog osjećaja krivnje koji potiče superego na autoagresiju, te želju da se ubije, koja je agresija ega prema samom sebi (47).

Schneidman uvodi pojam „*psychache*“, kojim opisuje neizdrživu bol u umu suicidalnog čovjeka. Smatra da samoubojstvo nije simptom psihičkog poremećaja, nego reakcija na veliku količinu psihičke boli sa sniženom razinom tolerancije, gdje je smrt jedini izlaz (48).

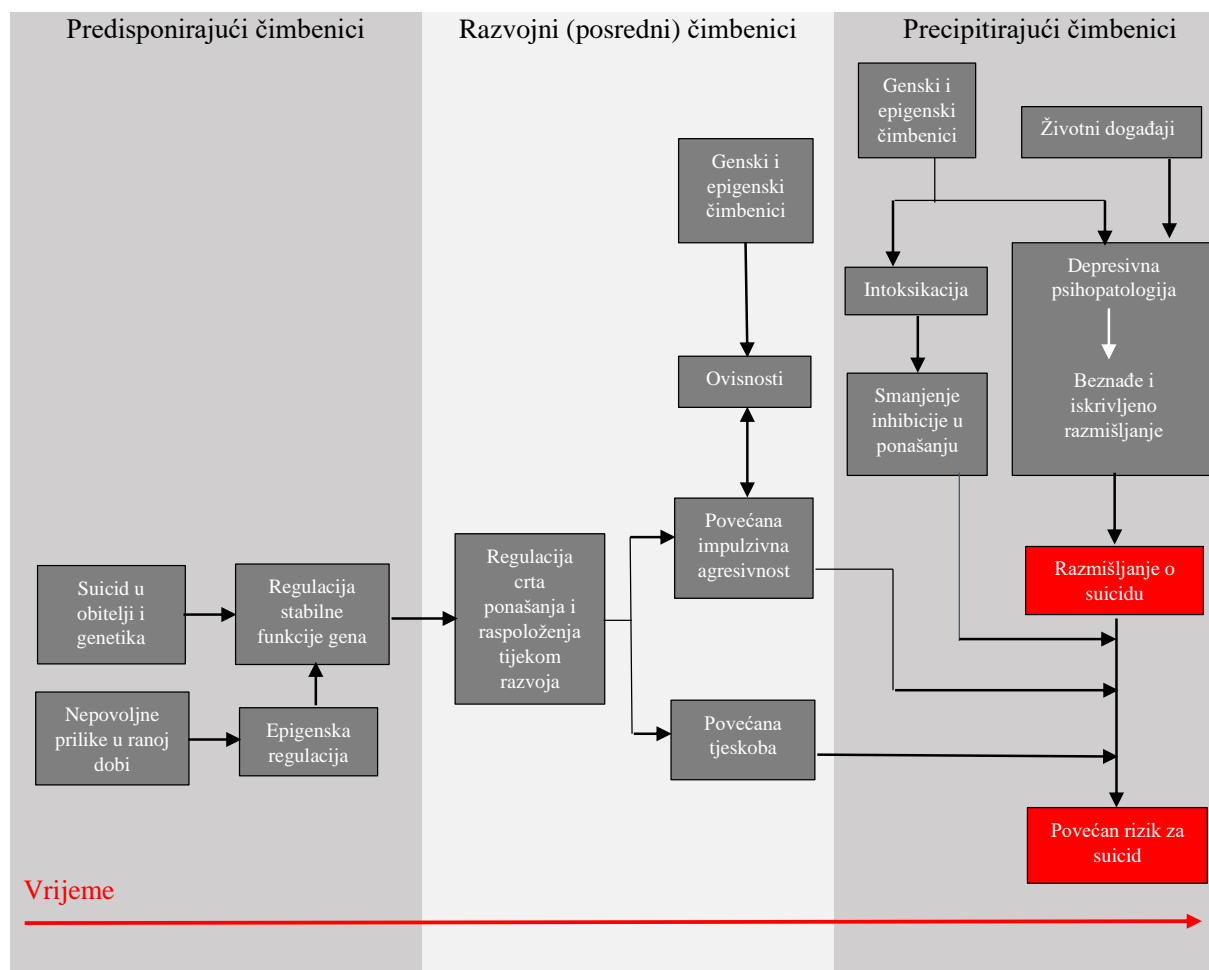
Horney suicid opisuje kao posljedicu neuspješnog razvoja selfa, koja je uvjetovana nepovoljnim okolišnim čimbenicima, a način ponašanja ovisi o odnosu prema drugima i o samoj ličnosti (49).

#### **1.3.3.4. Dijateza-stres model**

Dijateza-stres model jedan je od eksplanatornih modela suicida koji su predložili Mann i sur., u kojem distalni čimbenik zajedno s proksimalnim povećava rizik od samoubojstva. Distalne čimbenike čine genetski, osobni, obiteljski i razvojni faktori, poput trauma u djetinjstvu, pozitivne obiteljske anamneze, agresivnih i impulzivnih osobina ličnosti. Spominju se i rana traumatska iskustva, kao što su psihičko, fizičko i seksualno zlostavljanje, koja mogu potaknuti promjene ekspresije gena epigenetskim mehanizmima. Traume u ranom razdoblju pridonose suicidalnosti na način da uzrokuju kognitivne deficite, osobito u prihvaćanju maladaptivnih obrazaca specifičnog pamćenja i rješavanja problema. Time dolazi do razvoja agresivnosti, snažne anksioznosti i impulzivnosti (38).

Proksimalne čimbenike čini stres, životne situacije, te psihijatrijski poremećaji koji uključuju zloupotrebu psihoaktivnih tvari. Ovi faktori smatraju se precipitatorima i povezani su vremenski sa suicidalnim ponašanjem. Psihijatrijski poremećaji smatraju se jednim od

najvažnijih preduvjeta suicidalnog ponašanja, uz prethodni pokušaj samoubojstva. Čak 90% bolesnika koji su počinili samoubojstvo imali su neki psihopatološki oblik bolesti (39,50).



Slika 2. Model suicidalnog rizika s predisponirajućim (distalnim), modulirajućim i precipitirajućim proksimalnim čimbenicima (51).

Ovaj model možemo povezati s konceptom vitalne ravnoteže. Vitalna ravnoteža određena je ranjivošću čovjeka na stres i njegovom sposobnošću nošenja sa stresom. Osobe koje se dobro prilagođavaju stresnim situacijama reduciraju kumulativni negativni životni stres. Suicidalne osobe pak imaju maladaptivne reakcije na stres, kao što su frustracije, tjeskoba, što vodi k samoubojstvu. Zbog navedenog razvijene su ljestvice kojima se kvantificira vulnerabilnost i tako procjenjuje suicidalni rizik.

#### **1.3.4. ČIMBENICI RIZIKA**

Postoje razne podjele čimbenika rizika samoubojstva. Hijerarhijski ih dijelimo na primarne sekundarne i tercijarne (45). Primarne čimbenike čine oni psihijatrijski, poput prisutnosti psihičkih poremećaja koji su neliječeni, komorbiditeti s drugim psihičkim poremećajem, prethodni pokušaj suicida, impulzivnost, beznade, te poremećaj serotoninskog sustava i niska razina lipida u serumu.

Sekundarne čimbenike čine psihosocijalni faktori - socijalna izolacija, nezaposlenosti ili gubitak posla, nedavni negativni životni događaji, traumatska iskustva u djetinjstvu, disfunkcije u obiteljskim odnosima.

U tercijarne čimbenike spadaju demografski faktori, a to su premenstrualno razdoblje u žena, muški spol, osobito u mlađoj dobi i adolescenciji, te određena razdoblja godine - najviša stopa samoubojstva zabilježena je u proljeće.

Ne smijemo zanemariti protektivne faktore, kao što su strah od suicida, vještine rješavanja problema, ograničen pristup suicidalnim sredstvima, osobna, socijalna i religiozna uvjerenja, socijalnu podršku bližnjih, te aktivno psihijatrijsko liječenje.

#### **1.3.5. MJERE PREVENCIJE SUICIDALNOSTI**

Prevenција suicida je moguća, što su pokazali Mann i sur., jer je čak 83% pacijenata koji su počinili samoubojstvo kontaktiralo liječnika obiteljske medicine posljednjih godinu dana, a njih 66% ih posjetilo u zadnjih mjesec dana života.

Prevenciju suicida možemo podijeliti na primarnu, sekundarnu i tercijarnu.

Smanjenje broja samoubojstava čini primarnu prevenciju, sekundarna prevencija objedinjuje smanjenje vjerojatnosti za pokušaj suicida, dok se tercijarnom prevencijom pokušava smanjiti stopa suicida u područjima s visokom incidencijom.

Procjena o riziku suicidalnosti uključuje pregled sveukupnog zdravstvenog stanja pacijenta. Time se utvrđuju faktori rizika, ali i protektivni faktori. Kako su psihički poremećaji značajni preduvjet za počinjenje suicida, a osobito depresivni poremećaj, veliku težinu u procjeni suicidalnosti imaju samoocjenjske ili ocjenjske ljestvice za utvrđivanje depresivnog poremećaja.

TABLICA 1. Procjena suicidalnog rizika (21).

Jeste li tijekom proteklog mjeseca:

1. Mislili da bi Vam bilo bolje da ste mrtvi ili ste željeli biti mrtvi?	DA NE
2. Željeli nauditi sebi?	DA NE
3. Razmišljali o samoubojstvu ?	DA NE
4. Imali plan samoubojstva?	DA NE
5. Pokušali samoubojstvo?	DA NE
6. Jeste li ikada u svom životu pokušali samoubojstvo?	DA NE

Ako je bilo koji od gornjih odgovora DA, treba odrediti stupanj opasnosti od samoubojstva

**Nizak:** 1 ili 2 ili 6 da **Srednji:** 3 ili (2+6) da; **Visok** 4 ili 5 ili (3+6) da;

**Zaštitni faktori:** DA NE (navedi)

Kako bi se preciznije procijenila i klasificirala suicidalnost, razvijen je klasifikacijski algoritam procjene suicidalnog ponašanja, C-CASA (engl. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment) (51), koji definira 8 kategorija suicidalnosti i dijeli ih na 3 cjeline – suicidalna ponašanja, nesuicidalne ponašanja i potencijalne suicidalne događaje ili nediferencirana ponašanja.

Tablica 2. Shema klasifikacije suicidalnosti prema C-CASA (52).

<b>NESUICIDALNA PONAŠANJA</b>	<b>NEDIFERENCIRANA PONAŠANJA</b>	<b>SUICIDALNA PONAŠANJA</b>
-nesuicidalna samoozljeđivanja -slučajna samoozljeđujuća ponašanja	-samoozljeđujuća ponašanja s nepoznatom nakanom -besvjesna stanja -nedovoljno informacija	-počinjen suicid -pokušaj suicida -suicidalne ideacije -pripreme radnje ili pokušaj suicida zaustavljen od osobe ili okoline
NEMA NAMJERE	NEPOZNATA NAMJERA	POSTOJI NAMJERA

Ostale skale za procjenu suicidalnosti koje se primjenjuju su Beckova ljestvica (BSSI, engl. Beck scale for suicide ideation), revidirani upitnik o samoubilačkom ponašanju (SBQ-R, engl. Suicide Behaviors Questionnaire-Revised), upitnik za procjenu suicida u 5 koraka (SAFE-T, engl. Suicide Assessment Five-Step Evaluation and Triage) itd. Kao dodatna opcija može poslužiti toksikološka analiza krvi, osobito kod oboljelih od psihičkih poremećaja, te razgovor s osobama bliskim pacijentu.



### **1.3.6. DEPRESIJA I SUICIDALNOST**

Zbog velikog depresivnog poremećaja 15% bolesnika počini suicid, a stvaran broj je vjerojatno veći, zbog određenog broja neliječenih bolesnika. Suicidalne misli ima 80% pacijenata koje boluju od depresije. Samoubojstvo se najčešće javlja u ranim fazama bolesti, a rizik povećava upotreba alkohola i psihoaktivnih tvari, visoka anksioznost, panika i simptomi psihotičnosti. Smatra se da počinjenju suicida pogoduju teže i kronične tjelesne bolesti, dugotrajna bol, te neki drugi psihički poremećaji. Rizik je kod muškaraca 4 x veći, osim kod bipolarnog poremećaja, gdje je rizik jednak u oba spola (53).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi utjecaj antidepresiva na suicidalnost kod depresivnih pacijenata, njihov protektivni, ali i aditivni, odnosno povećani učinak. Prilikom izrade i oblikovanja ovog rada, pretraženi su objavljeni izvorni i pregledni znanstveni radovi. Literatura je sustavno pregledana iz područja duševnih poremećaja povezanih sa suicidalnosti.

### **3. MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI**

Prilikom izrade i oblikovanja ovog rada, pretraženi su objavljeni izvorni i pregledni znanstveni radovi. Osnovu rada činile su kliničke studije Europske Unije i Sjedinjenih Američkih Država. Literatura je sustavno pregledana iz područja duševnih poremećaja povezanih sa suicidalnosti. Korišteni su sažetci opisa svojstava i djelovanja lijekova i baza lijekova za tražene terapijske skupine. Za interakcije lijekova pretraženi su Lexicomp i Drugs.com. Od šire baze podataka pretraženi su PubMed, Web of Science, Google Scholar Cochrane, a kao ključne riječi su se koristile: major depressive disorder, antidepressants, suicidality, suicidal behaviour, suicidal ideation, young adults, children, side effect, safety, efficacy.

#### **3.1. PREGLED LITERATURE – LIJEČENJE ANTIDEPRESIVIMA I SUICIDALNOST**

Posebno je zanimljivo pitanje može li farmakoterapija za pacijente koji pokušaju samoubojstvo smanjiti učestalost samoubilačkih pokušaja i samoubojstva. Između 56 i 87% žrtava samoubojica pati od velikog depresivnog poremećaja (54), međutim, dokazi za učinak liječenja antidepresivima na samoubojstvo su kontroverzni.

FDA (engl. Food and Drug Administration) je 2004. godine donio odluku o upozorenju od povećanog suicidalnog rizika antidepresiva, tzv. „black box“ nakon provedenih placebo-kontroliranih studija u kojima je uočen povećan rizik od suicidalnih misli i događaja u djece i adolescenata koji su primjenjivali 9 novijih antidepresiva za liječenje depresije - bupropion, citalopram, fluoksetin, fluvoksamin, mirtazapin, nefazodon, paroksetin, sertralin i venlafaksin. 2006. ažuriranjem podataka, „black box“ se uvodi i na 36 drugih antidepresiva, s proširenim upozorenjem za mlade odrasle osobe do 24 godine (55). Rezultati su revidirani u EU (Europska Unija, engl. European Union), gdje je zaključeno da se rizik od suicidalnog ponašanja u depresivnih pacijenata u dobi mlađoj od 25 godina povećava. Također, zaključeno je da rizik

od povećane suicidalnosti u općoj populaciji između različitih skupina antidepresiva ne postoji (56). Neki stručnjaci smatraju da je zapravo došlo do kontraefekta, odnosno do smanjenja propisivanja antidepresiva i smanjenja dijagnosticiranja depresivnog poremećaja, te povećane stope suicida (57).

TADS studija (engl. Treatment for Adolescents With Depression Study), financirana od strane državnih institucija, RCT (randomizirano kontrolirano ispitivanje, engl. Randomized Controlled Trial) koje je uključivalo 439 pacijenata 12 - 17 godina, proučavalo je liječenje velikog depresivnog poremećaja SSRI, odnosno fluoksetinom, kognitivno-bihevioralnom terapijom ili njihovom kombinacijom. Studija je trajala 12 tjedana, a sudionici su podijeljeni u 4 skupine - prva je primala samo fluoksetin, druga kognitivno-bihevioralnu terapiju, treća kombinaciju fluoksetina i kognitivno-bihevioralne terapije i četvrta placebo. Prva i četvrta skupina primijenjene su dvostruko slijepo. Za mjerenje rezultata korištena je Skala dječje depresije. Kombinacija fluoksetina s kognitivno - bihevioralno terapijom pokazala je najveće rezultate, a liječenje samo fluoksetinom slabije rezultate, iako statistički značajne. Utjecaj fluoksetina na suicidalnost bio je identičan placebo, a autori su zaključili da fluoksetin ne povećava suicidalne ideje (58).

Hammad i suradnici 2006. proveli su FDA-evu metaanalizu 24 RCT od ukupno 4 600 pacijenata, kako bi utvrdili rizik suicidalnosti kod primjene antidepresiva u pedijatrijskoj populaciji. Rizik suicidalnosti podijeljen je u 5 kategorija - pokušaj samoubojstva, pripreme radnje prema neposrednom suicidalnom ponašanju, suicidalne ideje, samoozljeđivanje s nepoznatom namjerom i događaji ozljede bez dovoljno informacija da bi se utvrdilo predstavljaju li samoozljeđivanje ili drugu ozljedu. Prve 3 kategorije klasificirane su primarnim ishodom, dok su druge 2 smatrane manje vjerojatnim i karakterizirane sekundarnim ishodom. Za drugi pristup procjene suicidalnosti korištene su ljestvice procjene depresije, poput Revidirane ljestvice dječje depresije, HAM-D i MADRS skale za ocjenu depresije.

Antidepresivi uključeni u analizu su fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin, citalopram, bupropion hidroklorid, venlafaksin, nefazodon i mirtazapin. Nuspojavama su smatrane one koje su se javile za vrijeme dvostruko slijepog akutnog razdoblja liječenja ili unutar 1 dana od kraja tog perioda. Od 24 studije korištene u metaanalizi, njih 16 je proučavalo pacijente s velikim depresivnim poremećajem. Varijable koje su nedostajale u ispitivanjima bile su povijest hospitalizacije, trajanje bolesti prije randomizacije, zloupotreba supstanci i agresivno ponašanje. Autori su zaključili da je primjena antidepresiva povezana s povećanim suicidalnim rizikom u pedijatrijskoj populaciji, a skupna razlika iznosila je 2% (59).

Bridge i suradnici 2007. metaanalizom RCT, koja su proučavala primjenu antidepresiva, SSRI, nefazodona, mirtazapina i venlafaksina, u djece s velikim depresivnim poremećajem, opsesivno-kompulzivnim poremećajem i ostalim anksioznim poremećajima, zaključili su da korist antidepresiva nadmašuje rizik od suicidalnih ideacija i pokušaja, u odnosu na placebo. Metaanaliza je uključivala 27 studija, od kojih 15 s pacijentima mlađim od 19 godina i dijagnozom velikog depresivnog poremećaja, korištene ljestvice za procjenu depresije su Clinical Global Inventory - Improvement skala i Revidirana ljestvica za ocjenu dječje depresije. Od primijenjenih antidepresiva učinkovitost je bila najslabija kod djece s velikim depresivnim poremećajem, jedino je fluoksetin nadmašio placebo u depresivnih pacijenata mlađih od 12 godina, što se može objasniti dugim poluživotom lijeka, ali može biti i posljedica većeg placebo odgovora u djece. Skupna razlika u riziku suicidalnih ideacija i pokušaja u depresivnih pacijenata u odnosu na placebo bila je 1% (60). Smith je 2009. svojom metaanalizom pedijatrijskih ispitivanja, odnosno reanalizom FDA-eve studije Hammada i suradnika iz 2006., proučavao povezanost suicidalnog ponašanja i poluživotom antidepresiva kod višekratnog doziranja. Došao je do zaključka kako je rizik od suicidalnog ponašanja barem djelomično povezan s poluvremenom eliminacije u kratkoročnim ispitivanjima kod djece i adolescenata (61). Navodi o sigurnosti primjene fluoksetina u djece i adolescenata potvrdili su analizu

Whittingtona i suradnika iz 2004. koji su uočili povoljan profil rizika i koristi. Osim toga, metaanalizom objavljenih i neobjavljenih studija za sertralin i paroksetin utvrđeno je da rizik nadmašuje benefit primjene, dok je analizom objavljenih studija rizik dvosmislen (62). Ipak, autori nisu spomenuli potencijalna ograničenja studije, poput odnosa doze i odgovora, i odnos između ključnih varijabli neovisnih o lijeku i odgovoru, koji doprinose lošem ishodu ili povećanim nuspojavama, uključujući suicid.

Farmakoepidemiološke studije djece i adolescenata uglavnom su pokazale veću korist primjene antidepresiva. U Nizozemskoj longitudinalnoj studiji objavljenoj 2013. koja je uključivala djecu i adolescente na terapiji TCA i SSRI sa suicidalnim događajima u periodu od 1995. do 2009., autori nisu uočili povezanost između propisivanja i suicidalnog ponašanja, iako su zabilježili povećanu stopu suicida prvog dana početka terapije i u četvrtom tjednu liječenja antidepresivima SSRI (63). Valuck i suradnici 2004. u studiji od oko 24 000 adolescenata u periodu od 1997. do 2003., koji pate od velikog depresivnog poremećaja, nisu uočili povećan rizik od suicida, ali je otkriveno da dulje trajanje liječenja ima protektivan učinak (>180 dana) u odnosu na kraće trajanje (<55) (64). Tiihonen i suradnici su 2006. grupiranjem pacijenata u podskupine prema dobi primijetili da podskupina pacijenata 10-19 godina liječena SSRI pokazuje veći rizik pokušaja suicida u odnosu na ostale (65).

Gibbons i suradnici 2007. utvrdili su kako stopa propisivanja recepata SSRI u djece i adolescenata u SAD-u i Nizozemskoj između 2003. i 2005. smanjila nakon što su američke i europske regulatorne agencije izdale upozorenje o „black boxu“. Autori smatraju da je stopa propisivanja SSRI povezana s povećanom stopom samoubojstava (66).

Plöderl i suradnici 2019. metaanalizom RCT i opservacijskih studija u djece 12 - 17 godina proučavali su odnos između propisivanja antidepresiva i samoprijavljenih pokušaja samoubojstva u depresivnih i nedeprativnih pacijenata. Uočena je snažna pozitivna korelacija

kod nedeprisivnih pacijenata i umjerena kod pacijenata s depresijom. Autori zaključuju da je FDA-eva zabrana antidepresiva i upozorenje opravdano (67).

Stone i suradnici 2009. metaanalizom 372 dvostruko slijepe randomizirane kliničke studije kojom je obuhvaćen 99 231 pacijent, proučavali su rizik od suicidalnog ponašanja unutar kliničkih ispitivanja. Autori su koristili pristup Posnera i suradnika (dogadaji su razvrstani u sedam međusobno isključivih kategorija suicidalnosti). Indikacije liječenja svrstane su u 5 skupina prema FDA-u - veliki depresivni poremećaj, ostali depresivni poremećaji, ostali psihijatrijski poremećaji, poremećaji ponašanja i ostali poremećaji. Antidepresivi su grupirani u 5 skupina - SSRI, SNRI, drugi moderni antidepresivi, triciklički antidepresivi i ostali antidepresivi. Stopa učestalosti suicidalnog ponašanja kod velikog depresivnog poremećaja bila je veća za dvije trećine u odnosu na ostale indikacije. Za sve pacijente s psihijatrijskim poremećajima liječenjem je došlo do smanjenja suicidalnosti. Povoljni učinci antidepresiva uočeni su kod starijih, liječenih od teškog oblika depresije, dok su štetni učinci povezani s mlađom populacijom liječenom od psihijatrijski poremećaja, izuzev depresije. Autori su zaključili da je rizik suicidalnog ponašanja povećan kod odraslih pacijenata mlađih od 25, kod odraslih u dobi od 25 - 64 neutralan, moguće i protektivan, a u osoba starijih od 65 protektivan. Ova studija promatrala je početno, odnosno akutno liječenje, period od 8 - 10 tjedana, iako se većina pacijenata antidepresivima liječi kronično. Osim toga, pacijenti s najvećim rizikom suicida nisu uključeni u placebo kontrolirana ispitivanja (68).

Povezanost suicida i primjene SSRI u starijih pacijenata iznad 66. godina istraživao je i Juurlink 2006. za period od 1992. do 2000. Studija je provedena u Kanadi, u pokrajini Ontario, a korišteni su podaci o hospitalizaciji, propisivanju recepata i evidencije mrtvozornika. SSRI korišteni u populaciji bili su fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin i citalopram. Ostale antidepresive činili su aminski ciklički antidepresivi (nortriptilin, amitriptilin, maprotilin, imipramin, ...) i ostali antidepresivi (venofain, buzofan, buzofan). Nova upotreba antidepresiva

definirana je kao nepostojanje recepta za lijek iz iste skupine u zadnjih 6 mjeseci. U analizi je korištena metoda uvjetne logističke regresije. Od njih 1 329, 907 ih nije uzimalo antidepresiv 6 mjeseci prije počinjenog suicida. Tijekom prvog mjeseca terapije SSRI, rizik od suicida je bio 5 x veći u odnosu na ostale antidepresive. Zaključili su da rizik od suicidalnih nuspojava postoji samo unutar prvog mjeseca terapije, odnosno tijekom uvođenja SSRI antidepresiva. U dodatnim analizama primijećen je porast nasilnih samoubojstava kod primjene SSRI u odnosu na druge antidepresive, ali samo u ranoj fazi terapije. Zanimljivo je da je tijekom dodatnih analiza primijećena razlika na temelju spola, odnosno da kod žena na terapiji SSRI nije primijećen povećan rizik od suicida. Ipak, ukupan rizik bio je nizak, pa se vjerojatno radi o idiosinkrazijskim reakcijama u ranjivih skupina pacijenata (69).

Povećan rizik tijekom prvog mjeseca terapije uočili su i Stübner i suradnici 2018. Oni su proveli veliku analizu podataka na 219 635 hospitaliziranih odraslih pacijenata liječenih antidepresivima 1994. - 2014., od kojih je zabilježeno 83 slučaja suicidalnih nuspojava - 44 suicidalne ideacije, 34 pokušaja suicida i 5 počinjenih samoubojstava, čime su potvrdili suicidalne nuspojave antidepresiva u rijetkim slučajevima, primarno SSRI. Uočili su klinički značajne znakove upozorenja suicidalnosti, poput nemira, ego-distoničnih poriva i impulzivnosti. Zaključili su da su se suicidalne nuspojave antidepresiva javile unutar prvog tjedna kod 71% ili prva 2 tjedna kod 93% njih, kod početka primjene ili povećanja doze lijeka (70).

Simon i suradnici 2006. ispitujući razdoblje mjesec dana prije terapije antidepresivima na 65 103 pacijenta 1999. do 2003., uočili su da je rizik od pokušaja samoubojstva bio najveći mjesec dana prije početka liječenja. Autori nisu uočili povećan rizik od pokušaja suicida, već protektivan učinak antidepresiva u narednim mjesecima liječenja (71).

Yerevanian je 2004. sa suradnicima uspoređivao stopu suicidalnosti tijekom i nakon prekida liječenja antidepresivima, na pacijentima liječenim SSRI i TCA. Retrospektivnom analizom



podataka od 1978. - 2002. obuhvaćen je 521 pacijent s različitim trajanjem liječenja u SAD-u. Svi pacijenti patili su od velikog depresivnog poremećaja ili distimije, morali su biti na monoterapiji antidepresivom minimalno mjesec dana i praćeni od strane liječnika zadnjih 6 mjeseci. Autori su mjerili dovršeni suicid, pokušaje suicida, te hospitalizaciju zbog ozbiljnog suicidalnog pokušaja ili misli. Stopa svih suicidalnih događaja povećala se 5 x nakon prekida terapije SSRI i TCA, suicidalni pokušaji su bili 7 x veći, a broj hospitalizacija 4 x veći. Promatrajući TCA i SSRI zasebno, stopa svih suicidalnih događaja nakon prekida terapije pacijenata liječenih TCA bila je 5 x veća, a nakon prekida terapije SSRI 4 x veća. Ipak broj pokušaja suicida nakon prekida terapije SSRI je bio 9 x veći (72).

Sistemskim pregledom Fergussona 2005. i suradnika opisano je povećanje nefatalnih suicidalnih pokušaja kod pacijenata koji su primali SSRI u usporedbi s placeboom u 345 RCT od ukupno 36 445 pacijenata. 143 ih je pokušalo suicid, od kojih 64 bar jedanput. Usporedbom SSRI s TCA nije zabilježena statistički značajna razlika u suicidalnim pokušajima. Studije su morale biti RCT koja su uspoređivala SSRI s placeboom ili aktivnom ne-SSRI kontrolom. Autori su zasebno dokumentirali fatalne i nefatalne pokušaje suicida. Interesne podskupine temeljile su se na dobi, trajanju praćenja studije, udjelu žena i primarnoj dijagnozi sudionika (veliki depresivni poremećaj, depresija i druga stanja). Da bi uzeli u obzir vrijeme izloženosti, autori su izračunali broj epizoda pokušaja samoubojstva na 1 000 osoba, pretpostavljajući konstantan rizik tijekom prve godine i prosjek izloženosti. S obzirom na veličine uzorka, sposobnost otkrivanja značajnih razlika unutar podskupina bila je ograničena. Autori su došli do zaključka da pacijenti s depresijom i drugim stanjima mogu imati čak 8 x veću stopu suicida, dok za pacijente s velikim depresivnim poremećajem nije bilo razlike između placeba i onih na terapiji SSRI. Uspoređujući pokušaje dovršenog samoubojstva, nisu otkrili nikakve razlike između SSRI i placeba (73).

Gunnel i suradnici 2005. su meta-analizom na preko 40 000 odraslih pacijenata RCT zaključili da se učinci SSRI na suicidalnost ne mogu procijeniti zbog rijetkih suicidalnih događaja. Zabilježeno je 16 suicida, 172 pokušaja i 177 suicidalnih ideacija, a uočena slaba razina dokaza o povezanosti SSRI sa samoozljeđivanjem (74).

U studiji Braun i suradnika 2016. metaanalizom RCT pratili su utjecaj antidepresiva na suicidalnost kod dugotrajne terapije od najmanje 3 mjeseca i prevenciju relapsa. Uključeno je 29 studija, odnosno 6 934 pacijenata, a prijavljeno ukupno 1.45 samoubojstava i 2.45 pokušaja samoubojstva na 1 000 pacijenata/godini. 7 od 8 pacijenata na terapiji počinilo je suicid, a 14 od 15 ih je pokušalo samoubojstvo. Ipak, većina samoubojstva i pokušaja samoubojstva potječe iz jedne studije, oko petina pacijenata. Autori su zaključili kako nije jasno povećavaju li antidepresivi rizik od suicida i pokušaja suicida, zbog čega apeliraju na prijavljivanje svih suicidalnih događaja u RCT (75).

Meta-analizom Martineza i suradnika 2005. zabilježen je porast nefatalnih suicidalnih pokušaja niske razine dokaza za SSRI kod pacijenata mlađih od 18 u odnosu na placebo, a nije bilo značajne razlike između povećane suicidalnosti kod odraslih pacijenata na terapiji SSRI ili TCA. Ova kohortna studija obuhvatila je pacijente kojima su antidepresivi bili propisani prvi put, između 1995. i 2001., njih 146 000. 1968 pacijenata počinilo je samoozljeđivanje, od kojih je 1 344 bilo na terapiji antidepresivima, a 624 ih je prestalo s terapijom neposredno prije. 69 ih je počinilo suicid, od kojih je 36 bilo na terapiji. Nije zabilježen ni jedan suicidalni događaj kod mlađih od 19 (76).

Tiihonen i suradnici su 2006. u kohortnoj studiji u Finskoj na 15 390 kroz 3.4 godine proučavali rizik od samoubojstva, pokušaja samoubojstva i ukupne smrtnosti tijekom terapije antidepresivima. Od lijekova su korišteni TCA (amitriptilin ili doksepin), SSRI (fluoksetin, citalopram, paroksetin, sertralin ili fluvoksamin) i SNA (mianserin, mirtazapin ili drugi antidepresiv). U odgovarajuću skupinu svrstani su pacijenti koji su koristili samo jednu

kategoriju lijekova, u skupinu „ostalo“ svrstani su oni koji su koristili nekoliko antidepresiva ili rijetko korištene lijekove, a pacijenti koji nisu koristili lijekove činili su posebnu skupinu. Pacijenti su grupirani u podskupine prema dobi (10 - 14, 15 - 19, 20 - 29, 30 - 64 ili >65 godina), a podatke o psihijatrijskim dijagnozama nije bilo moguće dobiti, osim psihoze, kao kriterija isključivanja. Prethodni pokušaji suicida i liječenje antidepresivima bili su najvažniji čimbenici koji su pridonijeli riziku od suicidalnog ponašanja. Liječenje fluoksetinom pokazalo je značajno smanjenje rizika od fatalnog suicida, dok je upotreba venlafaksina pokazala povećan rizik. Pokušaji suicida koji su doveli do hospitalizacije bili su povećani kod pacijenata tijekom uporabe svih antidepresiva, u usporedbi s neliječenim pacijentima. Skupina pacijenata u dobi od 10 -19 pokazala je veći rizik nego ukupna populacija liječena SSRI. Ukupna smrtnost bila je dosta niža (31 - 41%) tijekom uporabe svih antidepresiva u odnosu na pacijente koji nisu bili liječeni antidepresivima. Autori su zaključili da je uporaba antidepresiva povezana s manjim rizikom od dovršenog čina samoubojstva, dok se rizik od pokušaja samoubojstva povećao (65).

Sistemskim pregledom opservacijskih studija Barbuija i suradnika 2009. analizirano je 8 studija, odnosno preko 200 000 pacijenata s umjerenom i teškom depresijom na terapiji SSRI i njihovim suicidalnim rizikom. Mjera ishoda bila je pokušaj suicida ili dovršen suicid. U analizi podataka korištena je metoda regresije slučajnih učinaka, kako bi se utvrdila veza između dobi i rizika suicida. Kod adolescenata na terapiji SSRI zabilježen je povećan rizik od suicida, kod odraslih smanjeni rizik, a kod starijih od 65 godina protektivan. Metaanalizom studija koje su koristile dovršeni suicid kao mjeru ishoda, kod adolescenata je uočen povećan rizik, a kod odraslih i starijih smanjen rizik. Autori su zaključili da je propisivanje SSRI odraslim depresivnim pacijentima sigurno. Ipak kod propisivanja SSRI djeci i adolescentima treba biti oprezan zbog povećanog rizika suicidalnih misli, osobito venlafaksina i paroksetina zbog sve većeg broja dokaza iz opservacijskih i RCT (77).

Miller i suradnici 2015. u velikoj kohortnoj studiji između 1998. i 2010. od preko 300 000 pacijenata u dobi 10-64 godine proučavali su dob i rizik između 2 klase antidepresiva - SSRI i SNRI. Autori su utvrdili sličnu stopu samoozljeđivanja kod SSRI i SNRI (78).

Coupland i kolege 2015. proučavali su utjecaj antidepresiva i stopu suicida, pokušaja suicida i samoozljeđivanja u odraslih u dobi od 20 - 64 godine u kohortnoj studiji u periodu od 5 godina. Analizirali su bazu podataka primarne zdravstvene zaštite, 238 693 pacijenata s prvom dijagnozom depresije. Antidepresivi su grupirani u skupine kao SSRI, TCA i srodni antidepresivi, MAOI i ostali. U tom periodu 87.7% pacijenata dobilo je jedan ili više recepata za antidepresive, a SSRI bili su najčešće propisivana skupina, koja je činila 71.3% recepata. Citalopram je bio najčešće propisivani antidepresiv (1 023 255 recepata, 31.5% od ukupnog broja), dok su citalopram i fluoksetin činili 77.6% recepata za SSRI. Autori su koristili Coxove proporcionalne modele opasnosti za procjenu povezanosti između izloženosti antidepresivima i dva ishoda - suicida i pokušaja suicida ili samoozljeđivanja. Omjeri opasnosti bili su najveći u prvih 28 dana nakon početka liječenja za SSRI, TCA, te osobito za ostale antidepresive, kao i u prvih 28 dana nakon prestanka liječenja. Mirtazapin i venlafaksin, koji su činili najveći broj u grupi ostalih antidepresiva, te trazodon bili su povezani s najviše suicidalnih evenata, u odnosu na citalopram. Ipak, zbog malog broja samoubojstava ovo treba tumačiti s oprezom (79).

Mirtazapin u studiji Stübner i suradnika 2018. pokazao je nižu učestalost suicidalnih nuspojava, što se podudara s velikom metaanalizom RCT Kaspera i suradnika 2010. mirtazapina s placebo (70,80). Gibbonsovom i analizom ostalih autora u studiji iz 2012. RCT venlafaksina i fluoksetina uočen je protektivan učinak kod odraslih i starijih pacijenata. Kod mlađih pacijenata nije uočen povećani suicidalni rizik (81). U RCT djece i adolescenata liječenih paroksetinom Aptera i suradnika iz 2006. zabilježen je povećan broj pokušaja suicida kod djece i adolescenata oboljelih od velikog depresivnog poremećaja, što su zabilježili i Le Noury i

kolege u studiji iz 2015., koja je zapravo reanaliza studije Kellera i suradnika iz 2001., za paroksetin u suicidalnim ideacijama i ponašanju u djece i adolescenata (82,83). Atkinson i suradnici u studiji iz 2014. na djeci i adolescentima s velikim depresivnim poremećajem na terapiji duloksetinom nisu zabilježili povećan suicidalni rizik ni u odnosu na aktivnu kontrolu - fluoksetin, niti na placebo (84).

Emslie i suradnici 2009. u RCT proučavajući utjecaj escitaloprama kod djece i adolescenata s velikim depresivnim poremećajem utvrdili su dobar sigurnosni profil, odnosno da escitalopram ne utječe na suicidalnost (85).

Nobile i suradnici 2018. u naturalističkoj studiji pratili su kroz 6 tjedana 4 017 pacijenata u Francuskoj, kako bi uočili utjecaj antidepresiva na pogoršanje suicidalnih ideacija. Od 4 017, 1 785 je imalo prvu epizodu velikog depresivnog poremećaja. Suicidalne ideacije procijenjene su Montgomery-Asbergovom ljestvicom i „ljestvicom beznađa“. Usporedbom tianeptina sa SSRI, SNRI i TCA, zabilježena je statistički značajna razlika u smanjenju pogoršanja suicidalnih ideacija tianeptina u odnosu na SNRI i TCA. Autori su zaključili da je moguće da se radi o mehanizmu djelovanja tianeptina, koji ne djeluje na serotoninergički i dopaminergički sustav, pa tako ne mijenja impulzivnost, koji je snažan prediktor suicidalnosti, za razliku od SSRI i SNRI. Također, smatraju kako bi tianeptin mogao djelovati na suicidalnost preko opioidnog sustava, odnosno agonizmom MOR (opioidni receptor, engl. Mu-opioid receptor). Ipak, potrebna su daljnja istraživanja zbog moguće pristranosti u propisivanju i slabe statističke značajnosti studije (27).

Courtet i López Castroman 2017. predložili su buduća istraživanja kombinacije antipsihotika i antidepresiva s obzirom na suicidalne nuspojave. Primijetili su protektivan efekt na suicidalne događaje u usporedbi s ukupnom skupinom pacijenata na antidepresivima. Zaključili su da je protektivan efekt ove kombinacije rezultat sedativnih učinaka antipsihotika i/ili antagonističkog učinka na serotonin. Argument antagonističkog učinka na serotonin u ovoj studiji proizlazi iz

neprotektivnog učinka benzodiazepina na suicidalnost (86). Impulzivnost kod mladih bi mogla biti rezultat nedostatka zrelosti prefrontalne mijelinizacije, a zabilježena je i veća gustoća serotoninских receptora 5HT<sub>1A</sub> i 5HT<sub>2A</sub>. Ovi receptori se smatraju glavnim čimbenicima rizika suicida u mlađih osoba - veća gustoća 5HT<sub>1A</sub> receptora povezuje se s lošijim odgovorom SSRI, većom smrtnošću i rizikom pokušaja suicida, dok se veća gustoća 5HT<sub>2A</sub> receptora povezuje s impulzivnošću i agresijom (87).

Isacsson i suradnici 2005. u studiji na 14 857 suicida i 26 422 drugih smrtnih slučajeva u Švedskoj utvrdili su da niti jedno od 15 samoubojstava kod pacijenata mlađih od 15 godina nije imalo SSRI otkriven na toksikologiji. U samoubojstvima u dobi od 15 do 19 godina, SSRI su pronađeni rjeđe od TCA (78). U studiji iz 2004. Leon i suradnici nisu uočili povezanost antidepresiva i suicida toksikološkom analizom. Od 66 pacijenata mlađih od 18 godina, toksikološka analiza provedena je na njih 58, a samo u 4 su detektirani antidepresivi (79). Manje od 20% odraslih depresivnih pacijenata nalazi se na antidepresivima u vrijeme samoubojstva, a samo oko 2% mladih je na lijekovima u vrijeme kad počini suicid (88,89).

U nedavnim studijama ketamin, antagonist NMDA receptora pokazao je veliku i brzu učinkovitost u smanjenju simptoma depresije i suicidalnog ponašanja u depresivnih pacijenata. U metaanalizi 2018. Wilkinson i sur. pokazali su brzo smanjenje suicidalnih misli, unutar 1 dana i do 1 tjedna uz primjenu ketamina u depresivnih pacijenata sa suicidalnim idejama, iako njegov antidepresivni i antisuicidalni učinak još nije jasan (90). U RCT na 30 pacijenata s rezistentnom depresijom, Williams i suradnici 2018. ispitivali su učinak ketamina u usporedbi s placebo. Kriterij za antidepresivni učinak ketamina bilo je smanjenje simptoma depresije na HAM-D ljestvici za  $\geq 50\%$  rezultata. Smanjenje simptoma depresije bilo je manje kad je primijenjen naltrekson umjesto placeba prije ketamina. Tako su zaključili da antidepresivni učinak ketamina zahtjeva aktivaciju opioidnog sustava (91).

U dvostruko slijepoj multicentričnoj studiji provedenoj između lipnja 2017. i prosinca 2018. na 226 depresivnih pacijenata s aktivnim suicidalnim namjerama ispitivan je učinak esketamina. Depresija je dijagnosticirana prema DSM-5, a težina bolesti mjerena je MADRS-om. Pacijenti su tijekom 4 tjedna primali esketamin u obliku nazalnog spreja 2 puta tjedno, a istovremeno je započet uobičajeni protokol liječenja i standardna terapija oralnim antidepresivima. Esketamin se pokazao kao vrlo efikasan i brzodjelujući lijek u smanjenju simptoma depresije u kombinaciji sa standardnim protokolom liječenja, u odnosu na placebo u kombinaciji sa standardnim protokolom liječenja kod pacijenata s aktivnom suicidalnim namjerama. Prvi učinci primijećeni su već nakon 4 sata od primjene lijeka (92).

Sve veći broj dokaza pronalazi se za buprenorfin i njegovu ulogu u liječenju depresije i suicidalnog ponašanja. U pacijenata s rezistentno depresijom u studiji Karpa i suradnika 2014. buprenorfin je korišten u malim dozama (0.2 - 1.6 mg dnevno) tijekom 8 tjedana. Na kraju studije, većina pacijenata je ušla u remisiju bez nuspojava (93). U drugoj studiji, RCT u kojem je buprenorfin primijenjen u vrlo niskim dozama sublingvalno (do 0.8 mg dnevno) tijekom jednog mjeseca kao dodatna terapija, pacijenti su imali smanjenje depresivnih simptoma na BDS u odnosu na placebo, nakon 2 i nakon 4 tjedna terapije (94). Istodobna primjena antidepresiva nije utjecala kao odgovor. Ahmadi i suradnici 2018. u studiji s velikim depresivnim poremećajem primijenili su veću dozu buprenorfina (32 - 96 mg) jednokratno i prikazali značajne rezultate (95).

## 4. RASPRAVA

### 4.1. ANTIDEPRESIVI I SUICIDALNOST

Veličina uzorka farmakoepidemioloških studija je veća od RCT, a vremenski okvir dulji, zbog čega je vidljiva razlika utjecaja na sam suicid, a ne samo na suicidalne događaje. RCT isključuju pacijente visokog suicidalnog rizika, poput onih s nedavnim pokušajem suicida, zbog čega ne pružaju informacije o navedenim pacijentima (87).

Spielmans i suradnici u nedavnoj studiji upozoravaju na ekološke studije, koje su pokazale da je smanjenje broja recepata za antidepresive rezultiralo većim stopama suicida i pokušaja suicida kod mladih. Njihova slabost u metodologiji, od selektivne uporabe vremenskih točaka, nedostatka izvođenja statističke analize, nemogućnost kontrole zbunjujućih varijabli itd, upućuju na to da ih treba uzeti s rezervom. Osim toga, noviji podaci upućuju da je povećanje propisivanja antidepresiva povezano s više pokušaja samoubojstava i samoubojstava u djece i adolescenata. Također, tvrde da se RCT smatraju najvećom razinom dokaza, jer imaju najveću mogućnost kontrole relativno zbunjujućih faktora, odnosno najbolje mogu izolirati benefit i rizike liječenja, a upravo su one pokazale povećan suicidalni rizik. Isto tako, „case-control“ studije pokazuju povećan rizik od suicida i pokušaja suicida, čak i nakon kontrole relativnih nedoumica. Što se tiče opservacijskih istraživanja, iako njihova korist u ispitivanju potencijalnih štetnih učinaka lijekova nije upitna, ona nisu u mogućnosti kontrolirati vanjske varijable (96).

Spielmans kritizira TADS studiju, odnosno ukazuje na nevjerojatan propust, da se suicidalni događaji razlikuju unutar publikacija sigurnosnih podataka iz ispitivanja. U glavnoj sigurnosnoj publikaciji iz RCT faze, razlika između fluoksetina i placeba zabilježena je kao statistički značajna. U naknadnoj publikaciji, autori ne spominju rizik od suicidalnih događaja kao statistički značajan, odnosno ne uspoređuju lijek i placebo. Spielmans smatra kako je izgubljen statistički značajan porast suicidalnosti na fluoksetinu, jer autori izvještavaju o ukupnim



suicidalnim događajima tijekom 36 tjedana studije, kombinirajući RCT i otvorenu fazu studije. Kritizira i Gibbonsovu studiju iz 2007., koju smatra „odgovornom“ za tvrdnju o većoj stopi samoubojstava mladih nakon upozorenja „black boxa“. Smatra da je studija imala metodološke propuste, a citirana je 612 puta do studenog 2019., zbog čega je poprimila „izgled utvrđene istine“ (96).

Walkup je u svojoj recenziji 2017. otkrio da rezultati studija koje podupire vlada i industrija daju različite zaključke. Studije koje financira industrija teže održavaju kliničku učinkovitost, zbog većeg broja mjesta na kojima se studija radi, što paradoksalno rezultira padom njihove kvalitete. Studije financirane od vlade iako raspoložuju manjom populacijom koristile su veću obuku ispitivača, stoga je njihova kvaliteta veća i u konačnici klinički učinak značajniji (97).

Friedman u svojoj objavi 2014. smatra kako je FDA izazvala pretjeranu zabrinutost koja je za posljedice imala smanjenje propisivanja recepata za antidepresive, u djece i adolescenata čak za gotovo 50%. Došlo je i do statistički značajnog povećanja trovanja psihotropnim lijekovima. Autor smatra kakao se današnji epidemiološki podaci, koji nisu postojali kad je FDA donijela odluku o „black boxu“ ne smiju zanemariti, te da je potrebno revidirati navedenu odluku (98).

U smjernicama za liječenje depresivnog poremećaja navodi se pomnije praćenje suicidalnih pacijenata ili onih mlađih od 30, uz posjet liječniku tjedan dana nakon uvođenja novog antidepresiva. Suicidalne ideacije nastale kao nuspojava liječenja rijetke su u odraslih osoba i postupno nestaju nakon 4 - 6 tjedana. Suicidalni događaji povezani s početkom liječenja mogu biti rezultat nedijagnosticiranog bipolarnog poremećaja, koji se očituje atipičnim depresivnim epizodama i ranim početkom depresije. Dobno-ovisnu povezanost suicidalnosti možemo objasniti zloupotrebom supstanci u mlađih pacijenata, kao i depresije povezane s impulzivnošću i agresijom. Zabilježen je povećan rizik suicidalnih misli i kod pacijenata čije je liječenje započeto visokim dozama antidepresiva. Brži metabolizam antidepresiva kod mlađih pacijenata također se smatra jednim od razloga povećane stope suicida. Veća koncentracija lijeka može se

povezati s boljim odgovorom na terapiju i manjom mogućnošću simptoma ustezanja kod lijekova s kraćim poluvremenom eliminacije. To možemo potvrditi primjerom sertralina, gdje je njegovo poluvrijeme eliminacije puno kraće kod adolescenata nego kod odraslih pacijenata. Ipak, suicidalni događaji zabilježeni su i kod fluoksetina s poluvremenom eliminacije oko 5 dana, koji ima aktivni metabolit čije poluvrijeme eliminacije traje čak oko 15 dana (87). FDA je službeno odobrila samo fluoksetin za liječenje depresije kod djece i adolescenata, dok je escitalopram odobren samo za djecu iznad 12. godine (21). Depresivni pacijenti često su neadherentni, zbog čega se neki autori pitaju imaju li antidepresivi uopće ikakav učinak na suicidalnost na razini opće populacije (86). Najboljim prediktorima suicidalnosti smatraju se prethodni pokušaj suicida, nepovoljan odgovor na terapiju, te povijest prethodnih pokušaja suicida.

Esketamin u obliku nazalnog spreja nedavno je odobren u Europskoj uniji i SAD-u za liječenje rezistentne depresije i velikog depresivnog poremećaja s akutnom suicidalnošću. Europska agencija za lijekove naknadno je odobrila esketamin sprej za nos, u kombinaciji sa SSRI ili SNRI, za odrasle s velikim depresivnim poremećajem rezistentnim na liječenje, a koji nisu reagirali na barem dva različita liječenja antidepresivima u trenutnoj umjerenoj do teškoj depresivnoj epizodi. Radi se o S-enantiomeru ketamina, koji svoj antidepresivni učinak ostvaruje antagonizmom NMDA receptora, odnosno prolaznim utjecajem na transmisiju glutamata, poticanjem sinaptogeneze primarnim mehanizmom različitim od mehanizma monoaminergičkih antidepresiva, te povećanim oslobađanjem BDNF-a (30,92).

Mehanizam djelovanja kojim ketamin djeluje na depresiju i suicidalne ideje još uvijek nije jasan. Moguće je da ovaj učinak može djelomično proizaći iz djelovanja na opioidni sustav. Postoje dokazi da ketamin povećava učinkovitost signalizacije inducirane opijatima (99).

Neke studije su izvijestile o disfunkciji opioidnog sustava kod depresivnih i suicidalnih bolesnika. Prije svega, kod pacijenata koji boluju od depresije pronađene su značajno niže

razine endorfina. Pretpostavlja se da antisuicidalni učinak buprenorfina može biti potaknut MOR agonizmom, a njegov antidepresivni učinak putem KOR (opiodni receptor, engl. kappa-opioid receptor) antagonizma (99). Djelovanje na smanjenje suicidalnosti MOR agonizmom uočeno je i kod tianeptina (27).

## **4.2. MJERE PREVENCIJE**

### **Obrazovanje**

Liječnici bi trebali educirati pacijente mlađe od 25 godina, a i njihove roditelje i skrbnike o mogućim štetnim učincima antidepresiva. Objasniti im da su uznemirenost, akatizija poteškoće sa spavanjem i simptomi ustezanja rizični čimbenici koji povećavaju mogućnost suicidalnih ideja i ponašanja. Također, trebalo bi naglasiti obitelji da postoji mali, ali povećan rizik od suicidalnih misli i ponašanja u kliničkim ispitivanjima, ali da je korist od liječenja antidepresivima premašuje rizik, te da je broj pacijenata koji imaju korist od liječenja puno veći (21).

### **Pomno praćenje tijekom početka liječenja i promjena doze**

Suicidalni događaji obično se javljaju u početku terapije, zbog čega pacijenti mlađi od 25 godina trebaju ići na redovite kontrolne preglede prva 4 tjedna od početka liječenja. Ako su tjedni sastanci nepraktični, pacijenti se mogu nadzirati i telefonom. Adherenciju je važno pratiti, inače će izostati učinak antidepresiva, a može i dovesti do simptoma ustezanja koji mogu voditi k suicidalnosti (87).

### **Razmisliti o prestanku uzimanja antidepresiva ili smanjenju doze u slučaju nuspojava**

Pojavu manije, uznemirenosti, akatizije, pogoršanja bolesti, teške anksioznosti ili novonastale suicidalne misli ili ponašanja povezano s inicijacijom ili promjenu doze treba shvatiti ozbiljno.

Osim ako ne postoje jasni drugi razlozi za ove nuspojave, dozu antidepresiva treba smanjiti, ili prekinuti liječenje (21).

### **Racionalno doziranje**

Terapiju antidepresiva bi trebalo započeti s polovicom ciljane početne doze. Početak primjene visokih doza povezuje se s većim rizikom od samoozljeđivanja u adolescenata i mladih. Neka istraživanja povezanost između veće doze i većeg rizika samoozljeđivanja navode tijekom čitavog životnog vijeka, a ne samo u adolescenciji (87).

### **Utvrđiti i ciljati čimbenike rizika za suicidalne događaje i otpornost na liječenje**

Razvijanje sigurnosnog plana za adolescenta i obitelj, poučiti pacijenta kako se nositi s depresivnim epizodama (zato što se depresivni osjećaji neće povući odmah nakon početka uzimanja antidepresiva), te riješiti izvore obiteljskih razmirica (87).

### **Pokušati postići što brži odgovor u liječenju**

Postoje neki dokazi da će kombinacija lijekova i kognitivno-bihevioralna terapija rezultirati bržim padom suicidalnih misli i boljim liječenjem depresije (87).

## **5. ZAKLJUČAK**

Analizom podataka dobivenih pretraživanjem znanstvenih studija povezanosti primjene antidepresiva i rizika od suicida, dolazimo do zaključka da se suicidalne ideacije, događaji i sam čin samoubojstva u rijetkim slučajevima mogu potaknuti liječenjem antidepresivima, primarno SSRI. Kliničke karakteristike poput agitacije, ego-distoničnih misli i impulzivnosti možemo smatrati znakovima upozorenja, zbog čega je potrebno navedenim pacijentima posvetiti pozornost, osobito u prva 2 tjedna terapije antidepresivima. Određeni podaci ukazuju na mogućnost prevencije neželjenih suicidalnih događaja kombiniranjem terapije antidepresiva s antipsihoticima na samom početku liječenja. Posebno se intrigantnim čini antisuicidalni učinak ketamina i esketamina u malim dozama. Sve se više dokaza navodi o ulozi opioidnog sustava u suicidalnom ponašanju. Neke studije sugeriraju da suicidalni pacijenti imaju disfunkciju opioidnog sustava, čime se otvaraju potencijalno nove terapijske mogućnosti.

## 6. LITERATURA

1. Požgain I. Kako odabrati optimalnu terapiju za depresivnog bolesnika?, 2017. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/13682/Kako-odabrati-optimalnu-terapiju-za-depresivnog-bolesnika.html>. Pristupljeno 14.04.2021.
2. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the Pathophysiology of Depression: From Monoamines to the Neurogenesis Hypothesis model - are we there yet?. *Behav Brain Res.* 2017;341:79-90.
3. Šmalc Folnegović V. Depresija 1/2, 2009. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/3385/Depresija-12.html>. Pristupljeno: 14.04.2021.
4. Karlović D. Klinička obilježja i dijagnoza, 2017. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/13405/Depresija-klinicka-obiljezja-idijagnoza.html>. Pristupljeno: 12.04.2021.
5. Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2002; 4(1):7-20.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition (DSM-V). Arlington, VA. 2013; str.155-233.
7. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(5):349-59.
8. Peitl V, Karlović D, Štefanović M, Nada Vrkić N. Serotonin Transporter Polymorphism in Relation to Depression. *Alcohol Psychiatry Res.* 2015;51(2):107-26.
9. Šagud M, Mihaljević-Peš A, Begić D, Vuksan-Ćusa B, Kramarić M, Živković M, i sur. Antipsychotics as Antidepressants: what is the mechanism?. *Psychiatr Danub.* 2011;23(3):302-7.

10. Musazzi L, Treccani G, Popoli M. Glutamate hypothesis of depression and its consequences for antidepressant treatments. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(10):1169-72.
11. Kema IP, de Vries EG, Musket FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2000;747(1-2):33-48.
12. Schmitt JA, Wingen M, Ramaekers JG, Evers EA, Riedel WJ. Serotonin and human cognitive performance. *Curr Pharm Des*. 2006; 12(20):2473-86.
13. Machado-Vieira R, Henter ID, Zarate CA Jr. New Targets for Rapid Antidepressant Action. *Prog Neurobiol*. 2017;152:21-37.
14. Frančeski T. Komorbiditet depresije i kroničnih tjelesnih bolesti, 2019. Dostupno na: <https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/15003/Komorbiditet-depresije-i-kronicnih-tjelesnih-bolesti.html>. Pristupljeno 28.04.2022.
15. Ostergaard SD, Jensen SOW, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124(6):495–6.
16. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W, i sur. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(8):769-84.
17. Dichter GS, Gibbs D, Smoski MJ. A Systematic Review of Relations between RestingState functional-MRI and Treatment Response in Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2015;172:8-17.
18. Mimica N, Folnegović-Šmalc V, Uzun S, Makarić G. Suvremena klasifikacija depresije i mjerni instrumenti. *Medicus*. 2004;13(1):19-29.
19. Bland P. Tackling depression in patients with chronic conditions. *Practitioner*. 2010; 254(1725):28-32.

20. Degmečić D. Depresija i somatske bolesti, 2014. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/4713/Depresija-i-somatske-bolesti.html>.  
Pristupljeno: 16.04.2021.
21. Smjernice za liječenje depresije, 2020. Dostupno na: <http://www.psihijatrija.hr/site/wp-content/uploads/2020/02/SMJERNICE-DEPRESIJA-2020..pdf>. Pristupljeno: 30.5.2021.
22. Racagni G, Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(3):117-31.
23. Yamada M, Yasuhara H. Clinical Pharmacology of MAO Inhibitors. Safety and Future. *Adv Neurotoxicol.* 2004;25(1-2),215-21.
24. Žuljan Cvitanović M. Racionalna psihofarmakoterapija depresije, 2021. Dostupno na: <https://www.plivamed.net/aktualno/clanak/16499/Racionalna-psihofarmakoterapija-depresije.html>. Pristupljeno 10.2.22.
25. Schwasinger-Schmidt TE, Macaluso M. Other Antidepressants. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;250:325-55.
26. Brink C, Harvey B, Brand L. Tianeptine: A Novel Atypical Antidepressant that May Provide New Insights into the Biomolecular Basis of Depression. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2006;1(1):29-41.
27. Nobile B, Jaussent I, Gorwood PH, López Castroman J, Olié E, Guillaume S, Courtet P. Tianeptine is associated with lower risk of suicidal ideation worsening during the first weeks of treatment onset compared with other antidepressants: A naturalistic study. *J Psychiatr Res.* 2018;96:167-70.
28. Green B. Focus on agomelatine. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(4):745-49.
29. D'Agostino A, English C, Rey J. Vortioxetine (Brintellix): a new serotonergic antidepressant. *P T.* 2015;40(1):36-4.



30. Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today*. 2019;24(2):606-15.
31. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, i sur. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
32. Kennedy SH, Lam RW, Parikh SV, Patten SB, Ravindran AV. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. *J Affect Disord*. 2009;117:S7.
33. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, i sur. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord*. 2011;128(1-2):83-94.
34. Hassan R. One hundred years of Emile Durkheim's *Suicide: A Study in Sociology*. *Aust N Z J Psychiatry*. 1998;32(2):168-71.
35. Brečić P, Ostojić D, Glavina T. Neke pravno etičke implikacije suicidalnosti u svakodnevnom psihijatrijskom radu. *Soc psihijat*. 2012;40(4):254-8.
36. O'Carroll PW, Berman AL, Maris RW, Moscicki EK, Tanney BL, Silverman MM. Beyond the Tower of Babel: A nomenclature for suicidology. *Suicide Life Threat Behav*. 1996;26(3):237-52.
37. HZJZ, Izvršena samoubojstva u Hrvatskoj 2020., 2020. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/izvršena-samoubojstva-u-hrvatskoj-2020/>. Pristupljeno 15.05.21.
38. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet*. 2016;387(10024):1227-39.

39. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:37.
40. Pivac N. Genetski faktori suicidalnosti. U: Đorđević V, ur. Knjiga sažetaka 2. hrvatskog kongresa o prevenciji i rehabilitaciji u psihijatriji s međunarodnim sudjelovanjem - Kako medicinu usmjeriti čovjeku. Zagreb: Centar za palijativnu medicinu, medicinsku etiku i komunikacijske vještine; 2012. str. 87-87.
41. Currier D, Mann JJ. Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 2008;31(2):247-269.
42. Pandey GN. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord*. 2013;15(5):524-41.
43. Lester D, Henry and Short on Suicide: a Critique. *J Psychol*. 2012; 70(2):179-86.
44. Beck AT, Steer RA, Beck JS, Newman CF. Hopelessness, depression, suicidal ideation and clinical diagnosis of depression. *Suicide Life Threat Behav*. 1993;23(2):139-45.
45. Ellis TE, Rutherford B. Cognition and Suicide: Two Decades of Progress. *Int J Cogn Ther*. 2008;1(1):47–68.
46. Rudd MD. Warning signs for suicide? *Suicide Life Threat Behav*. 2003;33(1):99-100.
47. Freud S. Mourning and melancholia. U: Strachey J., ur. Standard Edition. London: Hogarth Press; 1914. 14:243-58 p.
48. Shneidman ES. Suicide as psychache. *J Nerv Ment Dis*. 1993;181(3):145-7.
49. Ingram DH. The Hofgeismar lectures: a contemporary overview of Horneyan psychoanalysis. *Am J Psychoanal*. 2001;61(2):113–141.
50. Hoertel N, Franco S, Wall MM, Oquendo MA, Kerridge BT, Limosin F, i sur. Mental disorders and risk of suicide attempt: a national prospective study. *Mol Psychiatry*. 2015;20(6):718–26.

51. Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): Classification of Suicidal Events in the FDA's Pediatric Suicidal Risk Analysis of Antidepressants. *Am J Psychiatry*. 2007;164(7):1035-43.
52. Brečić P. Suicidalnost u psihijatrijskim poremećajima, 2017. Dostupno na: <https://www.plivamed.net/medicus/clanak/13399/Suicidalnost-u-psihijatrijskim-poremecajima.html>. Pristupljeno 20.10.2021.
53. Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry*. 2014;13(2):153–60.
54. Coryell W, Young EA. Clinical predictors of suicide in primary major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):412-17.
55. Food and Drug Administration. Revisions to product labeling., 2007. Dostupno na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM173233.pdf>; 2007. Pristupljeno: 10.11.2021.
56. European Medicines Agency. Serotonin-specific reuptake inhibitors and serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors., 2012. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/serotonin-specific-reuptake-inhibitors-serotonin-noradrenaline-reuptake-inhibitors>. Pristupljeno: 10.11.2021.
57. Soumerai S, Koppel R. FDA's continuing use of 'black box' for antidepressants ignores the harms of this warning., 2018. Dostupno na: <https://www.statnews.com/2018/08/29/fda-antidepressants-black-box-warnings-harms/comment-page-1/>. Pristupljeno 7.12.2021.
58. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, i sur. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: treatment for adolescents with depression study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(7):807-20.

59. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(3):322-39.
60. Bridge JA, Iyengar S, Salary CB, Barbe RP, Birmaher B, Pincus HA, et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2007;297(15):1683–96.
61. Smith EG: Association between antidepressant half-life and the risk of suicidal ideation or behavior among children and adolescents: Confirmatory analysis and research implications. *J Affect Disord*. 2009;114(1-3):143-8.
62. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004;363(9418):1341-5.
63. Wijlaars LP, Nazareth I, Whitaker HJ, Evans SJW, Petersen I. Suicide-related events in young people following prescription of SSRIs and other antidepressants: a self-controlled case series analysis. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003247.
64. Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, et al. Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS Drugs*. 2004;18(15):1119–32.
65. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J. Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(12):1358–67.
66. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Marcus SM, Bhaumik DK, Erkens JA, et al. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1356-63.

67. Plöderl M, Hengartner MP. Antidepressant prescription rates and suicide attempt rates from 2004 to 2016 in a nationally representative sample of adolescents in the USA. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;28(5):589-91.
68. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hugheset A, i sur. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009;339:b2880.
69. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry.* 2006;163(5):813-21.
70. Stübner S, Grohmann R, Greil W, Zhang X, Müller-Oerlinghausen B, Bleich S, i sur. Suicidal ideation and suicidal behavior as rare adverse events of antidepressant medication: Current report from the AMSP multicenter drug safety surveillance project. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(9):814-21.
71. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):41-7.
72. Yerevanian BI, Koek RJ, Feusner JD, Hwang S, Mintz J. Antidepressants and suicidal behaviour in unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;110(6):452-58.
73. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, i sur. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;330(7488):396.
74. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ.* 2005;330(7488):385.
75. Braun C, Bschor T, Franklin J, Baethge C. Suicides and suicide attempts during long-term treatment with antidepressants: a meta-analysis of 29 placebo-controlled studies

including 6,934 patients with major depressive disorder. *Psychother Psychosom.* 2016;85(3):171-9.

76. Martinez C, Rietbrock S, Wise L, Ashby D, Chick J, Moseley J, i sur. Antidepressant treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ.* 2005;330(7488):389.

77. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: A systematic review of observational studies. *CMAJ.* 2009;180(3):291-7.

78. Miller M, Pate V, Swanson SA, Azrael D, White A, Stürmer T. Antidepressant class, age, and the risk of deliberate self-Harm: A propensity score matched cohort study of SSRI and SNRI users in the USA. *CNS Drugs.* 2014;28(1):79-88.

79. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ.* 2015;350:h517.

80. Kasper S, Montgomery SA, Möller H-J, Van Oers HJJ, Schutte AJ, Vrijland P. Longitudinal analysis of the suicidal behaviour risk in short-term placebo-controlled studies of mirtazapine in major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11:36-44.

81. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69:572-9.

82. Apter A, Lipschitz A, Fong R, Carpenter DJ, Krulewicz S, Davies JT, i sur. Evaluation of suicidal thoughts and behaviors in children and adolescents taking paroxetine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2006;16(1-2):77-90.

83. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, i sur. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ.* 2015;351:h4320.

84. Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, Emslie GJ, i sur. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2014;24(4):180-9.
85. Emslie GJ, Ventura D, Korotzer A, Tourkodimitris S. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(7):721-9.
86. Courtet P., Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk in depression. *World Psychiatry*. 2017;16(3):317-8.
87. Brent DA. Antidepressants and suicidality. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(3):503-12.
88. Isacson G, Holmgren P, Ahlner J. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14 857 suicides. *Acta Psychiatr Scand*. 2005;111(4):286-90.
89. Leon AC, Marzuk PM, Tardiff K, Teres JJ. Paroxetine, other antidepressants, and youth suicide in New York City: 1993 through 1998. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(7):915-8.
90. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, i sur. The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2018;175(2):150-158.
91. Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, i sur. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Am J Psychiatry*. 2018;175(12):1205-15.
92. Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, i sur. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(1):22-31.

93. Karp JF, Butters MA, Begley AE, Miller MD, Lenze EJ, Blumberger DM, i sur. Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(8):e785-93.
94. Yovell Y, Bar G, Mashiah M, Baruch Y, Briskman I, Asherov J, i sur. Ultra-low-dose buprenorphine as a time-limited treatment for severe suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):491-8.
95. Ahmadi J, Jahromi MS, Ehsaei Z. The effectiveness of different singly administered high doses of buprenorphine in reducing suicidal ideation in acutely depressed people with co-morbid opiate dependence: a randomized, double-blind, clinical trial. *Trials*. 2018;19(1):462.
96. Spielmans GI, Spence-Sing T, Parry P. Duty to warn: antidepressant black box suicidality warning is empirically justified. *Front Psychiatry*. 2020;11:18.
97. Walkup JT. Antidepressant Efficacy for Depression in Children and Adolescents: Industry- and NIMH-Funded Studies. *Am J Psychiatry*. 2017;174(5):430-7.
98. Friedman RA. Antidepressants' black-box warning-10 years later. *N Engl J Med*. 2014;371:1666-8.
99. Nobile B, Lutz P-E, Olié E, Courtet P. The Role of Opiates in Social Pain and Suicidal Behavior. *Curr Top Behav Neurosci*. 2020;46:197-210.



## 7. POPIS KRATICA

AMPA	glutamatni receptor, engl. Glutamate Receptor
BDNF	moždani neurotrofni faktor, engl. Brain-Derived Neurotrophic Factor
BDS	Beckova ljestvica za mjerenje depresije engl. Beck Depression Scale
BSSI	Beckova ljestvica za procjenu suicidalnosti, engl. Beck Scale for Suicide Ideation
C-CASA	algoritam za procjenu suicidalnosti engl. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment
CANMAT	Kanadska mreža za liječenje raspoloženja i anksioznosti, engl. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
DSM-5	5. Revizija Klasifikacije američkog udruženja psihijatara, engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder
EKT	elektrokonvulzivna terapija
EU	Europska Unija, engl. European Union
FDA	Američka agencija za hranu i lijekove, engl. Food and Drug Administration
GABA	$\gamma$ - aminomaslačna kiselina, engl. $\gamma$ - Aminobutyric Acid
HHA	hipotalamično-hipofizno-adrenalna os
HAM-D	Hamiltonova ljestvica za mjerenje depresije, engl. Hamilton Depression Rating Scale
KOR	opiodni receptor, engl. Kappa-opioid Receptor
MADRS	Montgomery-Åsbergova ljestvica za mjerenje depresije, engl. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MAOA	enzim monoaminooksidaza A engl. Monoamine Oxidase A
MAOI	inhibitori monoaminooksidaze, engl. Monoamine Oxidase Inhibitors
MKB-10	10. Revizija Međunarodne klasifikacije bolesti

MOR	opiodni receptor, engl. Mu-opioid Receptor
NaSSA	noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv, engl. Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant
NDRI	inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina, engl. Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitors
NRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina, engl. Norepinephrine Reuptake Inhibitors
NMDA	glutamatni receptor, engl. glutamate receptor
RCT	randomizirano kontrolirano ispitivanje, engl. Randomized Controlled Trial
SAFE-T	upitnik za procjenu suicida u 5 koraka, engl. Suicide Assessment Five-Step Evaluation and Triage
SBQ-R	revidirani upitnik o samoubilačkom ponašanju engl. Suicide Behaviors Questionnaire-Revised
SDS	Zungova ljestvica za mjerenje depresije, engl. Zung Self-Rating Depression Scale
SNRI	inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, engl. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors
SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, engl. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
TADS	studija o liječenju depresije u adolescenata, engl. Treatment for Adolescents With Depression Study
TCA	triciklički antidepresivi, engl. Tricyclic Antidepressants