

# Depresija u djece i adolescenata - izazovi i terapijske mogućnosti

---

**Andrišek, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:317026>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-12**



*Repository / Repozitorij:*

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



Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko – biokemijski fakultet

# DIPLOMSKI RAD

Marija Andrišek

Zagreb, 2022.

**Marija Andrišek**

**Depresija u djece i adolescenata – izazovi i  
terapijske mogućnosti**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta te izrađen na Zavodu za Farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc.

Lidije Bach Rojecky.

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na ukazanom povjerenju, svakom stručnom savjetu i prenesenom znanju koji su uvelike olakšali pisanje ovog diplomskog rada.*

*Najveće hvala mojoj obitelji, prijateljima i kolegama s fakulteta koji su pretrpjeli svaki moj napadaj panike pred ispit, ali i bodrili me i ostali uz mene kad je bilo najteže. Posebno hvala mome tati koji bi sada bio najponosniji na mene, a koji me najviše ohrabrivao i vjerovao u mene čak i kada ja sama nisam u to vjerovala, žao mi je što sa mnom nisi dočekaov ovu diplomu!*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija .....	2
1.1.1. Depresija kod djece i adolescenata .....	3
1.2. Klinička slika .....	4
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	7
3. MATERIJALI I METODE.....	8
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	9
4.1. Dijagnostika .....	9
4.2. Etiologija .....	11
4.2.1. Biološke teorije o razvoju depresije .....	11
4.2.2. Psihodinamske teorije o razvoju depresije .....	19
4.2.3. Bihevioralne teorije o razvoju depresije .....	19
4.2.4. Kognitivne teorije o razvoju depresije .....	20
4.2.5. Humanistički pristup razvoju depresije .....	22
4.3. Epidemiologija.....	22
4.4. Liječenje.....	29
4.4.1. Blaga depresija .....	30
4.4.2. Umjerena do teška depresija .....	31
4.4.3. Psihoterapija .....	32
4.4.5. Farmakoterapija .....	34
4.4.6. Najnovija saznanja o liječenju depresije u djece i adolescenata .....	37
4.4.7. Terapija kod djece .....	40
5. ZAKLJUČAK.....	42
6. LITERATURA .....	43
7. SAŽETAK / SUMMARY.....	50
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA	

## 1. UVOD

Depresija je vrlo česta bolest koja pogađa čitavu svjetsku populaciju, a procjenjuje se da od nje boluje 3,8% stanovništva, odnosno 5,0% među odraslima do 60 godina i 5,7% među odraslim osobama starijim od 60 godina. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl., *World Health Organisation*, WHO) otprilike 280 milijuna ljudi u svijetu pati od depresije. Depresija se razlikuje od uobičajenih promjena raspoloženja i kratkotrajnih emocionalnih odgovora na izazove u svakodnevnom životu. Depresija može postati ozbiljno zdravstveno stanje, posebice kada se ponavlja te sa simptomima umjerenog ili teškog intenziteta. Može uzrokovati da oboljela osoba jako pati i loše funkcionira na poslu, u školi i u obitelji. U najgorem slučaju, depresija može dovesti do samoubojstva. Više od 700 000 ljudi počinu samoubojstvo svake godine. Samoubojstvo je četvrti vodeći uzrok smrti kod osoba u dobi od 15 do 29 godina. Iako postoje učinkovite terapijske opcije za mentalne poremećaje, više od 75% ljudi u zemljama s niskim i srednjim stupnjem razvoja se uopće ne liječi. Prepreke učinkovitoj skrbi uključuju nedostatak resursa, nedostatak educiranih pružatelja zdravstvenih usluga i društvenu stigmiju povezanu s mentalnim poremećajima. U zemljama različitih razina prihoda, osobama koje pate od depresije često nije postavljena točna dijagnoza, dok se kao druga krajnost osobama koje nemaju poremećaj, on pogrešno dijagnosticira (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>).

Depresija kod mladih osoba dugo se osporavala uz objašnjenje o nezreloj strukturi ličnosti, no česti opisi djece s manifestacijama tuge, promjenama koncentracije, iritabilnosti, promjenama apetita i poremećenog ritma spavanja uz suicidalne ideje potaknuli su dječje psihijatre na detaljnije istraživanje o razvoju depresije među dječjom populacijom. Europski dječji psihijatri su 1971. prepoznali depresiju kao poremećaj koji se učestalo javlja kod djece i adolescenata (Boričević Maršanić i sur., 2016). U dječjoj dobi (od rođenja do 10. godine života) depresija se javlja u približno 2%, i to podjednako kod oba spola, dok u adolescenciji (od 10. do 21. godine života) pogađa približno 4%-8% mladih, a omjer između djevojaka i mladića iznosi 2:1. Depresija se može liječiti, međutim samo 1 od 5 depresivnih mladih osoba se uistinu liječi. Za razliku od odraslih, problem kod djece i adolescenata jest taj što se najčešće moraju osloniti na okolinu, odnosno roditelje, nastavnike i druge osobe koje skrbe o njima kako bi oni prepoznali njihovu patnju i pružili im prijeko potrebno liječenje ([www.djecja-psihijatrija.com](http://www.djecja-psihijatrija.com)).

## 1.1. Definicija

Sam termin depresija potječe iz latinskog jezika, točnije glagola *deprimere*, što znači potisnuti, pogurati prema dolje (Karlović, 2017). S obzirom na suvremenu psihijatrijsku klasifikaciju, razlikuju se velika ili unipolarna depresija, koja se češće pojavljuje u starijoj životnoj dobi, te bipolarna, koja je češća kod mlađih osoba, a u kojoj se izmjenjuju razdoblja maničnog raspoloženja s razdobljima depresije (Cuellar i sur., 2005). Depresija prema klasifikaciji spada u poremećaje raspoloženja ili afekta kod kojih je glavno obilježje promjena raspoloženja, a sekundarni simptomi su, između ostalih, poremećaji nagona i kognicije. Depresija se najčešće javlja kao primarni poremećaj, no često se može javiti i u kombinaciji s drugim psihološkim poremećajima kao što su zloupotreba sredstava ovisnosti, anksioznost, poremećaji osobnosti. Depresivni bolesnici svoje raspoloženje opisuju kao tužno, loše, nesretno, beznadno, kao iznimnu patnju i duševnu bol ili se tuže na nedostatak osjećaja. Skoro svaki peti čovjek će doživjeti u svom životu bar jednu epizodu depresije. Veliki broj istraživanja pokazuje da mnogi čimbenici, poput obiteljskih sukoba, nedostatka podrške, roditeljske depresije i roditeljskog stila odgoja imaju znatan utjecaj na nastanak, održavanje i oporavak od depresije (Ledić i sur., 2019). Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje (engl., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5) u depresivne poremećaje ubraja:

- veliki depresivni poremećaj (jedna epizoda i ponavljajući),
- perzistentni depresivni poremećaj (distimija),
- disruptivni poremećaj disregulacije raspoloženja,
- predmenstrualni disforični poremećaj,
- depresivni poremećaj zbog drugog zdravstvenog stanja,
- depresivni poremećaj uzrokovan psihoaktivnim tvarima/lijekom,
- drugi specificirani i nespecificirani depresivni poremećaj (mala ili subsindromalna depresija).

Prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti-10 (MKB-10) i DSM-5 klasifikaciji za dijagnozu velikog depresivnog poremećaja u djece i adolescenata primjenjuju se isti kriteriji za dijagnostiku kao i za odrasle, iako se vodeći simptomi mijenjaju ovisno o dobi djeteta (Boričević Maršanić i sur., 2016).

### 1.1.1. Depresija kod djece i adolescenata

Depresiju dojenčadi koja je nastala kao posljedica djelomične emocionalne deprivacije (tromjesečna odsutnost majke u drugoj polovici prve godine djeteta, koja je prije toga brinula o tom djetetu), opisao je René Spitz (1946; prema Rudan i Tomac, 2009) pod nazivom anaklitička depresija. Neki drugi psihoanalitičari, uključujući Annu Freud i Dorothy Burlingham (1941; prema Rudan i Tomac, 2009), istraživali su mogućnosti žalovanja u malog djeteta i smatrali su da nesposobnost malog djeteta da prođe kroz istinski proces žalovanja i razriješi konflikte prema preživjelom roditelju ili roditeljskoj zamjeni, može dovesti do predispozicije za depresivna stanja.

Što se tiče adolescentne depresije, razlikuju se tri kategorije:

1. depresivno raspoloženje;
2. depresivni sindrom i
3. klinička depresija.

Depresija se često udružuje s drugim negativnim emocijama kao što su strah, krivnja, ljutnja, prijezir ili gađenje. Depresivni sindrom predstavlja konstelaciju ponašanja i emocija koji se dosljedno događaju zajedno. O depresivnom sindromu govori se onda kada nisu zadovoljeni kriteriji za kliničku depresiju prema dijagnostičkim kriterijima (Petersen i sur., 1993).

Prema prevladavajućoj simptomatologiji može se razlikovati nekoliko tipova, odnosno kliničkih slika depresije u djece i adolescenata: klasična, somatska, razdražljiva i atipična. Klasična se klinička slika može najlakše prepoznati jer su simptomi slični kao i kod odraslih: gubitak energije, psihomotorna usporenost, gubitak apetita, žalostan izgled, usamljenost, nesanica, nedostatak zadovoljstva, beznadnost, nisko samopoštovanje, strahovi. Somatska depresija odnosi se na dominaciju somatskih simptoma i najčešće uključuje bolove u trbuhu ili drugim dijelovima tijela, glavobolju, tahikardiju, smetnje u spavanju, nedostatak energije, umor i promjene apetita. Razdražljiva klinička slika karakteristična je za djecu i to iritabilno raspoloženje češće se primijeti kod kuće nego u drugom okruženju. Depresivna djeca ne toleriraju frustraciju i odgovaraju na najmanju provokaciju ispadima ljutnje. Razdražljiva klinička slika može se primijetiti i kod adolescenata, no ponekad depresivnu epizodu kod adolescenata karakteriziraju atipična obilježja, kao što su povećan apetit, primjetni porast tjelesne težine, česte promjene raspoloženja, hipersomnija koja može uključivati produžena razdoblja noćnog spavanja, osjećaj težine ili umora, najčešće ruku ili nogu te dugotrajni osjećaj odbacivanja od strane ostalih (Zalsman i sur., 2006). Klinička depresija, kao i subklinički oblici depresije u dječjoj i adolescentskoj dobi značajno povećavaju rizik od



depresije u odrasloj dobi te nepovoljne psihosocijalne ishode koje to stanje povlači za sobom, primjerice psihijatrijsku hospitalizaciju, nezaposlenost, pokušaje samoubojstva te, nažalost, i počinjeno samoubojstvo (Jonsson i sur., 2011).

## **1.2. Klinička slika**

Danas se ističe da depresija u dječjoj i adolescentskoj dobi prema njezinim bitnim karakteristikama sliči depresiji odraslih (Tablica 1). Ključne razlike temelje se na opsegu, intenzitetu i utjecaju simptoma na oboljelu osobu. U velikoj depresivnoj epizodi djetetovo ili adolescentovo raspoloženje je depresivno ili razdražljivo najveći dio dana, tijekom više dana i simptomi se očituju značajnim oštećenjem funkcioniranja u važnim područjima života, kao što su obiteljski odnosi, odnosi u školi i uspjeh u školi, odnosi među vršnjacima (Rudan i Tomac, 2009). Depresivna djeca izgledaju tužno, govore monotonim glasom, imaju letargične pokrete, a također su i usamljena. Neal D. Ryan sa svojim suradnicima (1987) došao je do zaključka kako takva djeca sebe opisuju negativnim terminima i tvrdnjama, kao što su: „ja sam glup, loš, nitko me ne voli“, itd.

Prema razvojnim etapama kroz koje dijete ili adolescent prolazi, razlikuju se specifične kliničke manifestacije depresivnog poremećaja. Dojenačka depresija ili depresija malog djeteta često se povezuje s emocionalnom deprivacijom ili gubitkom majčinske figure. Takvo dijete može pokazati uznemirenost, povlačenje u sebe, gubiti na tjelesnoj težini, imati poremećaj spavanja i usporen rast i razvoj. Djeca na pragu ulaska u adolescenciju često pokazuju razdražljivost, psihomotornu agitaciju i imaju prateće somatske simptome, kao što su bol u trbuhu ili glavobolja, izražavaju anksiozne simptome kao što su separacijska anksioznost ili fobije, dosada, anhedonija, a ponašanje im je problematično. Djeca ipak rjeđe pate od anhedonije od adolescenata i odraslih i njihovo se raspoloženje ponekad može privremeno poboljšati sudjelovanjem u zabavnim aktivnostima, iako u njima sudjeluju rjeđe od djece koja nisu depresivna. Depresivna djeca i adolescenti skloni su pretjeranoj samokritici i lako se uplaše da će i druge osobe prema njima pokazati jednak stupanj strogoće i kritičnosti. Vjerojatnije je da će adolescenti tijekom razgovora otkriti postojanje depresivnog raspoloženja i suicidalnih misli. Oni također mogu pokazivati razdražljivost, probleme ponašanja i tužiti se na dosadu. Vrlo velik problem kod adolescenata jest taj da se oni mogu pokušavati „samoliječiti“ drogama i alkoholom. Adolescenti često pokazuju i neke nespecifične simptome, kao što su povećanje apetita, hipersomnija, letargija i osjetljivost na odbijanje. Odrasli češće imaju melankolični oblik depresije od djece i adolescenata, međutim, neki adolescenti mogu imati sliku sličnu odrasloj melankoličnoj depresiji s anhedonijom,

beznađem i promjenom tjelesne težine. Psihoteični simptomi češći su u odraslih, ali se mogu pojaviti i u djece i adolescenata u kojih su češće slušne halucinacije nego sumanutosti (Jeffery i sur., 2005).

Tablica 1. Razlike u kliničkoj slici depresije u odraslih i djece, uvjetovane djetetovim fizičkim, kognitivnim, emocionalnim i socijalnim razvojnim stadijima (preuzeto iz Boričević Maršanić i sur., 2016)

<b>ODRASLI</b>	<b>DJECA</b>
<b>sniženo, depresivno raspoloženje</b>	iritabilno, hirovito raspoloženje, povećana plačljivost, raspoloženje, izostanak doživljaja sreće, ljutnja, jaki izljevi bijesa pri minimalnim podražajima
<b>smanjen interes i uživanje u ranije ugodnim aktivnostima</b>	osjećaj dosade, gubitak interesa za igru, sport, napuštanje ranije ugodnih aktivnosti
<b>značajni gubitak ili porast tjelesne težine</b>	nemogućnost postizanja razvojno očekivane težine, kod adolescenata često prejedanje i porast tjelesne težine
<b>nesanica ili prekomjerno spavanje</b>	promjene obrasca spavanja, uspavljivanja, odbijanje jutarnjeg buđenja ili rano jutarnje buđenje
<b>psihomotorna retardacija ili agitacija</b>	poteškoće mirovanja, izdržavanja mirnog sjedenja, stalno koračanje ili naglašena usporenost s oskudnim spontanim pokretima
<b>umor ili gubitak energija</b>	stalan umor, osjećaj „niske energije“, „lijenosti“
<b>smanjena sposobnost koncentriranja i donošenja odluka</b>	pad učinkovitosti u školi zbog smanjene motivacije, sposobnosti koncentracije, čestih izostanaka
<b>nisko samopoštovanje, osjećaj krivnje</b>	izjave „nitko me ne voli, svi me mrze, glup sam“, beznadnost, samokritičnost, okrivljavanje sebe za događaje koji su izvan vlastite kontrole

**povratne suicidalne ideje ili ponašanje**

učestala razmišljanja i pričanje o smrti,  
pisanje o smrti, darivanje omiljenih stvari i  
igračaka, autodestruktivno ponašanje  
somske pritužbe kod 70% oboljelih:  
glavobolja, gastrointestinalni simptomi i  
muskuloskeletni bolovi

bježanje od kuće

pretjerana osjetljivost na odbacivanje,  
socijalna izolacija, poteškoće u odnosima s  
vršnjacima i članovima obitelji

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

S obzirom na sve dostupne podatke koji su prikupljeni tijekom godina istraživanja, može se primijetiti da je stopa oboljelih od depresije u izrazitom porastu zbog različitih okolišnih čimbenika, a depresija je ozbiljan mentalni poremećaj koji ne pogađa samo osobe srednje i starije životne dobi, već i djecu i adolescente. Štoviše, dobna granica razvoja depresije sve je niža te se depresivne epizode sve češće javljaju u mlađoj životnoj dobi. Zbog toga je depresija kao poremećaj predmet istraživanja ne samo medicinske struke, već se istražuje i u društvenom kontekstu s obzirom na odnos zajednice prema pojedincu koji je često stigmatiziran, što u konačnici utječe na ishode liječenja.

Podatci su u najmanju ruku zabrinjavajući, a pogrešni stavovi i uvjerenja okoline da je depresija prolazno stanje apatije i osjećaja manje vrijednosti koje bolesnik može samovoljno nadići mogu dovesti do pogoršanja zdravstvenog stanja samog pacijenta.

Cilj ovog preglednog rada je opisati etiologiju i patogenezu depresije, njezine osnovne kliničke karakteristike, te terapijske mogućnosti, s naglaskom na farmakološke karakteristike lijekova, njihove prednosti i nedostatke primjene u djece i adolescenata.

### 3. MATERIJALI I METODE

Prilikom izrade ovog diplomskog rada proučavana je znanstvena i stručna literatura iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija i temeljne medicinske znanosti (farmakologija).

Pregledavane su bibliografske baze podataka poput PubMeda, a pretraživanje je vršeno prema ključnim riječima: *depression, adolescents, children, depression theories, diagnostics, epidemiology, psychotherapy, pharmacotherapy*.

Također su pretraživane i mrežne stranice međunarodnih organizacija, kao što je primjerice *World Health Organization* (WHO) te regulatornih agencija za lijekove, i to Američke agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA), nacionalne Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), kao i Europske agencije za lijekove (engl., *European Medicine Agency*, EMA).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Dijagnostika

Pri dijagnosticiranju depresije vrlo je bitno razlikovati klinički jasno depresivno stanje od normalnog raspoloženja i stanja karakteriziranog osjećajem tuge. Kriteriji za depresivnu epizodu zahtijevaju od 5 do 9 simptoma, koji uključuju depresivno raspoloženje, gubitak interesa i zadovoljstva tijekom najmanje 2 tjedna i promjene u odnosu na prethodno funkcioniranje (Uher i sur., 2014). Dijagnoza depresivnog poremećaja postavlja se pomoću kriterija definiranih u MKB-10 ili DSM-5 (Tablica 2). Navedene dvije klasifikacije diskretno se razlikuju u kriterijima za depresivni poremećaj. Prema klasifikaciji MKB-10, bolesnik treba imati prisutne simptome lošijeg raspoloženja, gubitka interesa i uživanja te smanjenja energije kao obvezatne, dok DSM-5 traži prisutnost ili samo depresivnog raspoloženja ili samo gubitka interesa i uživanja. Ostali su simptomi gotovo identični (Karlović, 2017). Prema MKB-10 klasifikaciji razlikuje se depresivna epizoda (F32) i ponavljajući depresivni poremećaj (F33). Ponavljajući depresivni poremećaj je okarakteriziran ponavljanjem depresivnih epizoda bez neovisnih faza povišenog raspoloženja i manije u prošlosti, a dijeli se na četiri tipa. Distimija se kao oblik depresivnog poremećaja dijagnosticira onda kada je prisutno kronično depresivno raspoloženje koje rijetko postaje dovoljno teško da ispuni kriterije za ponavljajući depresivni poremećaj blage ili umjerene težine (Štrkalj Ivezić i sur., 2001). Razlikuju se četiri tipa depresivnih epizoda, ovisno o broju i vrsti prisutnih simptoma (Tablica 2):

- Blaga depresivna epizoda ima najmanje 4 simptoma: 2 tipična, 2 druga i blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja.
- Umjerena depresivna epizoda ima najmanje 5 simptoma: 2 tipična, 3 druga i umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja.
- Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma ima najmanje 7 simptoma: 3 tipična i najmanje 4 druga. Često je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, somatski sindrom je nerijetko prisutan. Socijalne i radne aktivnosti su znatno ograničene.
- Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima ima najmanje 7 simptoma: 3 tipična i najmanje 4 druga uz prisutnost psihotičnih simptoma (sumanutosti, halucinacije ili depresivni stupor) (Bukmir i sur., 2019).

Tablica 2. Simptomi potrebni za postavljanje dijagnoze depresivne epizode. (prilagođeno prema [www.psihijatrija.hr](http://www.psihijatrija.hr))

<b>TIPIČNI SIMPTOMI</b>	<b>DRUGI ČESTI SIMPTOMI</b>
depresivno raspoloženje	poremećen san
gubitak interesa i zadovoljstva	smanjen apetit
smanjenje energije i povećana zamorljivost	smanjena koncentracija i pažnja
	smanjeno samopouzdanje
	ideje krivnje i bezvrijednosti
	samoranjavanje i pesimističan pogled na budućnost
	ideje o samoozljeđivanju ili suicidu

Dijagnoza i liječenje depresije zahtijevaju sveobuhvatan pristup koji uključuje rano prepoznavanje, dobru dijagnostičku i diferencijalno-dijagnostičku procjenu, prepoznavanje vodećih simptoma kliničke slike, procjenu suicidalnog rizika, što raniji početak liječenja, individualno planiranje različitih postupaka liječenja, izbor terapijske sredine, te plan prevencije ponovne epizode (Bukmir i sur., 2019). Kako bi se objektivnije odredile prisutnost i izraženost pojedinih simptoma depresivnog poremećaja, mogu se rabiti neke od validiranih ljestvica i upitnici dizajnirani specifično za utvrđivanje depresivne simptomatologije. Tako je razvijen niz samoocjenskih ljestvica koje bolesnici sami mogu ispunjavati, što im je i prednost jer omogućavaju terapeutima fokusiranje na druge aspekte svojeg rada s bolesnicima. S druge strane, razvijene su i ljestvice namijenjene kliničarima, s time da je procjena prisutnosti depresivnih simptoma i njihove izraženosti zahtjevna i traži posebnu edukaciju za rad sa svakim od upitnika. Baš zbog toga je i korist od svakog od upitnika to veća što je terapeut iskusniji u uporabi alata kojim se koristi. Danas se unatoč postojanju različitih ljestvica za depresiju u svakodnevnom radu ponajviše koriste Hamiltonova (HAM-D), Zungova (ZDSI), Montgomery-Asbergova (MADRS) i Beckova (BDI) ljestvica. Njima se može odrediti prisutnost i intenzitet simptoma u različitim fazama liječenja te na taj način pratiti odgovor na

terapiju, kao i mijenjati terapijske modalitete (Karlović, 2017). Najčešće primjenjivana skala za procjenu depresije u djece i adolescenata je CDI – Children’s Depression Inventory, koja se upotrebljava i u Hrvatskoj. Radi se o posebno prilagođenoj skali BDI (engl., *Beck’s Depression Inventory*) za djecu i adolescente, odnosno za dob između 8 i 17 godina. Ljestvica se sastoji od 27 čestica koje obuhvaćaju kognitivne, neurovegetativne i bihevioralne simptome depresije u djece. Svaka čestica sastoji se od tri tvrdnje od kojih dijete odabire onu koja ga najbolje opisuje tijekom protekla 2 tjedna. Svakoj od tri tvrdnje pridodane su brojčane vrijednosti 0, 1 i 2, a ukupan rezultat predstavlja mjeru depresivnosti gdje veći rezultat ukazuje na veći intenzitet depresivnosti. Raspon vrijednosti može biti od 0 do 54. Nedostatak ove ljestvice je niska osjetljivost.

Za adolescentnu dob postoji RADS-2 ljestvica (engl., *Reynold’s Adolescent Depression Scale*) koja ne omogućava formalnu dijagnozu depresije, međutim, koristeći empirijski izvedeni granični rezultat, RADS-2 omogućuje identifikaciju kliničke razine ozbiljnosti simptoma depresije u adolescenata (Osman i sur., 2010). Kako bi se pravovremeno prepoznala i dijagnosticirala depresija, najvažnija je klinička procjena, kao i intervju s roditeljima i djetetom, ali i informacije o samom funkcioniranju djeteta u okolini kao što je vrtić ili škola. Potrebno je sakupiti heteroanamnestičke podatke (razvojni tijek bolesti te odstupanja), odrediti sastavnice normalnog razvoja djeteta te utvrditi odstupanja. Da bi se postavila dijagnoza depresije, potrebno je poznavati same kriterije za postavljanje, ali i specifičnosti s obzirom na dob djeteta (Paradžik, 2021).

## **4.2. Etiologija**

Različiti mehanizmi odgovorni su za nastanak i razvoj depresije kao i kod odraslih osoba, međutim dječja dob ima neke svoje specifičnosti (Kocijan-Hercigonja i Hercigonja-Novković, 2004). U etiologiji sudjeluju biološki čimbenici, čimbenici koji potječu od same osobnosti pacijenta, kao i okolišni čimbenici (Rudan i Tomac, 2009). Budući da je etiologija depresije iznimno kompleksna, nastoji se objasniti različitim psihosocijalnim i biološkim hipotezama.

### **4.2.1. Biološke teorije o razvoju depresije**

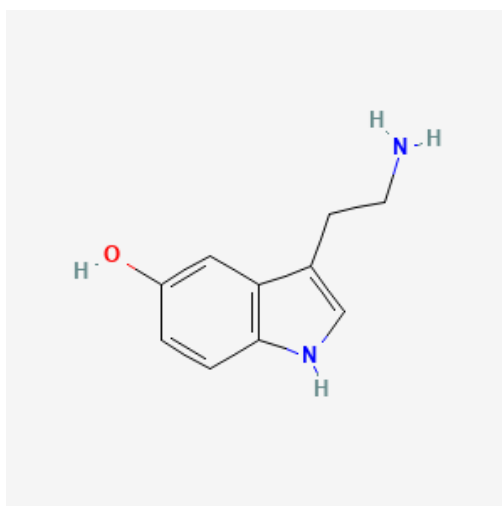
Genska predispozicija u razvoju depresije očituje se povećanom učestalosti bolesti u djece kojoj su roditelji depresivni, kao što je dokazana i veća učestalost među rođacima (Zalar i sur., 2018). Djeca depresivnih roditelja pokazuju naznake depresivnog poremećaja ranije nego djeca nedepresivnih roditelja. Istraživanja na blizancima su također pokazala važnost genske podloge pri čemu je utjecaj genetike od 33% do 70%, i to neovisno o spolu (Levinson,



2006). Intenzivno se istražuju polimorfizmi gena za serotoninske transportere (SERT / 5-*HTT*) jer su upravo oni odgovorni za regulaciju aktivnosti serotoninskog sustava, a isto tako su i ciljno mjesto za većinu antidepresiva. U promotorskoj regiji gena za serotoninski transporter pronađen je polimorfizam koji regulira raspoloživost transportnog proteina. Razlikuju se kratki, odnosno S alel (engl., *short*) i dugi, odnosno L alel (engl., *long*). S alel gena ima manju transkripcijsku aktivnost u odnosu na L alel, što dovodi do smanjene ekspresije serotoninskog transportera i povećane razine serotonina. Osobe homozigotne za kratki alel imaju odgođen i slabiji odgovor na terapiju selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, podložnije su razvoju velikog depresivnog poremećaja, suicidalnom ponašanju i odgovoru na stres. S druge strane, osobama s L alelom povećani su izgledi za podnošljivost i dobar odgovor na terapiju selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, a također su otpornije na stres (Levinson, 2006).

Monoaminska hipoteza ukazuje na nastanak depresije kao posljedica smanjene količine ili funkcije monoaminskih neurotransmitora, točnije serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) i dopamina (DA) u središnjem živčanom sustavu. U prilog ovoj hipotezi ide činjenica da je još u 50-im godinama prošlog stoljeća pokazano da terapija rezerpinom, koji smanjuje količinu monoamina, može utjecati na pojavu depresije i razvoj simptoma kao što su motorička usporenost i sedacija (Delgado, 2000). Za razliku od rezerpina, inhibitor monoamino oksidaze iproniazid pokazao je antidepresivni učinak kad se upotrebljavao kao terapija za pacijente oboljele od tuberkuloze (Delgado, 2000).

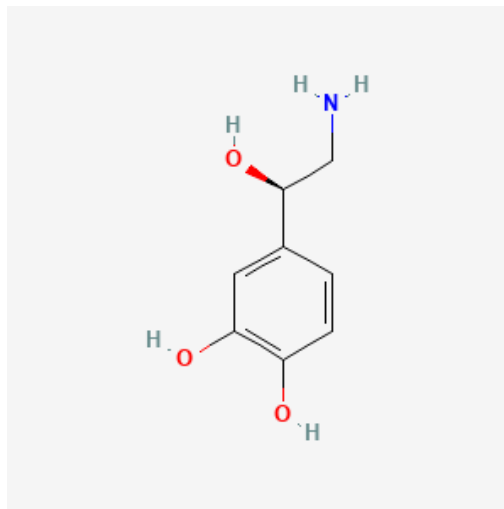
Disfunkcionalni serotoninergički sustav ima veliku ulogu u razvoju depresije. Serotonin (Slika 3) je neurotransmiter koji regulira spavanje, sudjeluje u moduliranju nocicepcije te utječe na raspoloženje (McIntosh, 2020). Zabilježeno je da su razine primarnog metabolita serotonina, 5-hidroksiindolactone kiseline (5-HIAA), nešto niže u cerebrospinalnom likvoru pacijenata koji boluju od depresije (Cheetham i sur., 1991), međutim dobiveni nalazi nisu bili konzistentni. Niske koncentracije 5-HIAA u cerebrospinalnom likvoru povezane su s nasilnim i impulzivnim ponašanjem, uključujući i pokušaje suicida. Broj serotoninskih transportera te unos i sinteza serotonina su reducirane u trombocitima pacijenata koji boluju od depresije. Pojedina istraživanja pokazala su porast broja postsinaptičkih 5-HT<sub>2</sub> receptora u frontalnom korteksu kod žrtava suicida uzrokovanog depresijom i kod depresivnih pacijenata bez odgovarajuće terapije. Smatra se da je tzv. hipersenzitivnost kortikalnih 5-HT<sub>2</sub> receptora (prilagodba na više) u depresiji odgovor na smanjenu količinu serotonina u sinapsama (Owens i Nemeroff, 1994).



Slika 1. Molekula serotonina (preuzeto s

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin#section=2D-Structure> )

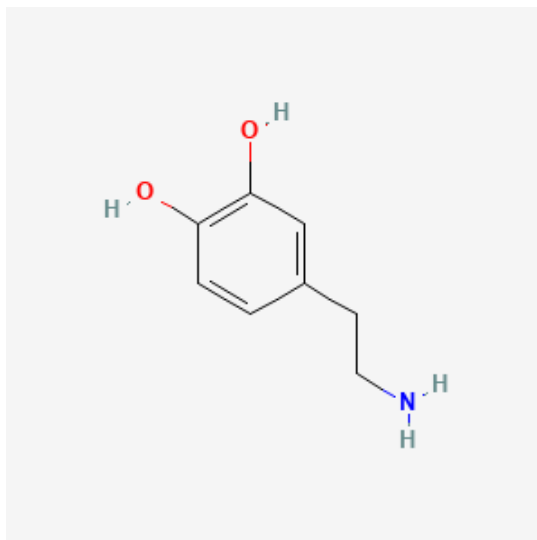
Noradrenalin (Slika 2) igra središnju ulogu u posredovanju i moduliranju ponašanja koje je poremećeno u depresiji, a također je ključni posrednik središnjeg odgovora na stres koji je obično okidač depresije (Ordway i sur., 2014). Poremećen noradrenergički sustav u pojedinim dijelovima mozga može dovesti do naučenog ponašanja poput bespomoćnosti, što je karakteristično za depresiju. Smanjena koncentracija noradrenalina u nekim dijelovima mozga može dovesti do somatskih tegoba koje su karakteristične za depresiju, primjerice anergija ili gubitak libida. Noradrenalin ostvaruje svoju ulogu u vidu regulacije životne energije i interesa (Kema i sur., 2000). Iako su razine primarnog metabolita noradrenalina, 3-metoksi-4-hidroksifenilglikola (MHPG), izmjerene u urinu, plazmi i cerebrospinalnom likvoru u pacijenata koji boluju od depresije promijenjene, ne postoji značajna korelacija između razina MHPG i simptoma depresije jer je pokazano da su u pacijenata koji boluju od depresije izmjerene i povišene, i snižene, kao i nepromijenjene koncentracije MHPG u urinu (Schatzberg i sur., 1989). Vežanje [<sup>3</sup>H]-nisoksetina (ligand za noradrenalinske transportere) značajno je reducirano u *locus coeruleus* pacijenata koji boluju od depresije u usporedbi s kontrolnom skupinom (Klimek i sur., 1997). Presinaptički  $\alpha_2$ -adrenoreceptori također imaju važnu fiziološku ulogu u regulaciji otpuštanja noradrenalina. Pojačana aktivnost autoreceptora, a samim time i smanjenje količine noradrenalina može biti uključeno u etiologiju depresije. Naime, broj i afinitet  $\alpha_2$ -adrenoreceptora povećani su u frontalnom korteksu i u manjoj mjeri u hipotalamusu, amigdali, hipokampusu i cerebellumu depresivnih pacijenata (Meana i sur., 1992).



Slika 2. Molekula noradrenalina (preuzeto s

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439260#section=2D-Structure>)

Dopamin (Slika 3) prekursor je za sintezu noradrenalina. Više je povezan s razvojem shizofrenije, međutim bitnu ulogu ima i u nastanku depresije, posebice u regulaciji emocija, ekstrovertiranosti, psihomotorike, hedonističkom raspoloženju, kontroli cilju usmjerenih aktivnosti (Kema i sur., 2000).



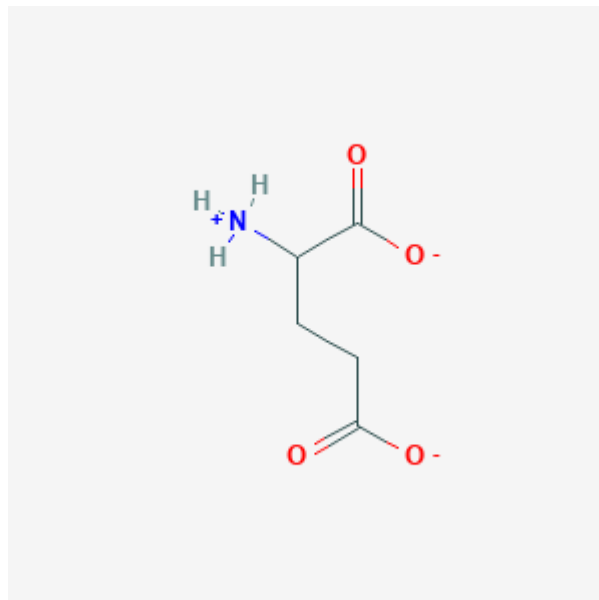
Slika 3. Molekula dopamina (preuzeto s

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dopamine#section=2D-Structure>)

Monoaminska hipoteza ima neke nedostatke. Velik broj studija provedenih na uzorcima depresivnih bolesnika pokazao je da nema promjena u monoaminskoj

neurotransmisiji, niti su izmjerene promijenjene koncentracije monoamina ili njihovih metabolita u odnosu na zdrave osobe. Također, neki od antidepresiva, kao što su antagonisti glutamatnih receptora, specifični glukokortikoidni lijekovi ili agonisti melatonina, ne djeluju izravno na sustav monoamina. Zaključak je da je funkcija monoamina važna, ali ne i isključivi ili najbitniji faktor u patofiziologiji depresije (Katzung i sur., 2020).

Posljednjih su se godina pojavili uvjerljivi dokazi u prilog ulozi glutamatergičkog sustava kao primarnog posrednika u različitim psihijatrijskim stanjima, što je istaknulo glutamatni sustav kao potencijalnu metu za razvoj lijekova, posebice brzodjelujućih antidepresiva (Sanacora i sur., 2012). Iako glutamat (Slika 4) nije bio prepoznat kao neurotransmitor sve do 1980-ih kada su monoaminergički putovi već bili mapirani u mozgu, ova ekscitacijska aminokiselina je najzastupljeniji neurotransmitor u središnjem živčanom sustavu koji djeluje putem više vrsta receptora, primjerice N-metil-D-aspartata (NMDA) te je uključen u regulaciju procesa učenja, pamćenja i neuronalnu plastičnost (Sanacora i sur., 2012). Rani klinički nalazi sugeriraju da su razine glutamata u plazmi bile značajno više u bolesnika s poremećajima raspoloženja. U tom kontekstu, novi preklinički i klinički dokazi o poremećenom odnosu između glutamatergičke neurotransmisije i sinaptičke plastičnosti kod poremećaja raspoloženja usmjerili su potragu za novim farmakoterapijskim strategijama (Kadriu i sur., 2019).



Slika 4. Molekula glutamata (preuzeto s

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glutamate#section=2D-Structure> )

Neurotrofni čimbenik moždanog podrijetla (engl. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) kao jedan od čimbenika živčanog rasta vrlo je važan u regulaciji živčane prilagodljivosti, sinaptičke plastičnosti i neurogeneze. Prema provedenim istraživanjima, dokazano je da je depresija povezana s gubitkom neurotrofne potpore te da efikasna terapija antidepresivima povećava sinaptičku povezanost i neurogenezu u kortikalnim regijama i hipokampusu. Pretpostavka je da BDNF utječe na prilagodbu i preživljavanje neurona te da ima učinak na rast putem aktivacije tirozin-kinaznih receptora tipa B u neuronima i gliji. Neurotrofna hipoteza poduprta je s nekoliko vrsta dokaza (Dwivedi, 2009). Naime, stres i bol povezani su sa sniženjem razine BDNF-a, a gubitak neurotrofne potpore utječe na atrofične strukturne promjene u hipokampusu i drugim područjima poput kore medijalno-orbitalnog frontalnog režnja i prednjeg cingulatnog režnjića. Hipokampus je od velike važnosti za kontekstualno pamćenje i regulaciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA), a prednji cingulatni režnjić bitan je za integraciju emocionalnih podražaja i pažnju, dok je kora medijalno-orbitalnog frontalnog režnja odgovorna za učenje, osjećaje i pamćenje.

Provedene studije (njih više od 30) pokazuju da je veliki depresivni poremećaj povezan s gubitkom volumena hipokampusa od otprilike 5 do 10%. Značajni gubitak volumena kore medijalno-orbitalnog frontalnog režnja i prednjeg cingulatnog režnjića također su povezani s nastankom depresije. Pretpostavka je da duljina trajanja bolesti i vrijeme tijekom kojeg depresija nije liječena utječe na gubitak volumena u strukturama kao što je hipokampus. Ostali dokazi koji idu u prilog neurotrofnoj hipotezi dobiveni su istraživanjem direktnog učinka BDNF-a na emocionalnu regulaciju. Pokazano je da izravna infuzija BDNF-a u lateralne moždane komore, hipokampus i srednji mozak glodavaca djeluje na sličan način kao i antidepresivi. Još jedna poveznica između antidepresiva i BDNF-a odnosi se na porast razine BDNF-a pri kroničnoj, no ne i pri akutnoj primjeni antidepresiva u životinjskim modelima. Ostali učinkoviti oblici liječenja velikog depresivnog poremećaja, kao što je elektrokonvulzivna terapija, ali i brojni drugi, također dovode do porasta razine BDNF-a i neurogeneze u hipokampusu. Istraživanja na ljudima slažu se s nalazima prikupljenim u animalnim studijama o ulozi neurotrofnih čimbenika u stresnim stanjima. Pretpostavka je da sniženje razine BDNF-a u serumu i likvoru, ali i pad aktivnosti tirozin-kinaznih receptora B utječe na nastanak depresije (Yang i sur., 2020). Kliničke studije pokazale su da primjena antidepresiva može povećati razinu BDNF-a, a u nekih bolesnika može se povezati s povećanjem volumena hipokampusa. S druge strane, studije na miševima kojima je utišan gen

za BDNF (*BDNF knockout mice*) nisu u svim slučajevima upućivale na to da je nedostatak BDNF-a povezan s nastankom depresivnog ili anksioznog ponašanja. Neka ispitivanja na životinjama dokazala su porast razine BDNF-a nakon izlaganja nekom obliku stresa i pogoršanje nakon primjene BDNF-a u lateralne moždane komore, a ne poboljšanje kako su neka istraživanja pokazala. Ovaj proturječni nalaz o ulozi neurotrofnog čimbenika u depresiji objašnjen je na način da je utvrđeno postojanje polimorfizama gena *BDNF* koji postižu različite učinke te je utvrđena povezanost mutacije u *BDNF* genu s promjenama u depresivnom i anksioznom ponašanju kod ljudi i životinja (Katzung i sur., 2020).

Broj podataka koji upućuju na važnost neuroupale u patofiziologiji depresije u stalnom je porastu. Utvrđeno je da pacijenti s depresijom imaju povišene razine proupalnih citokina, proteina akutne faze, kemokina i staničnih adhezijskih molekula. Osim toga, terapijska primjena interferona- $\alpha$  dovodi do depresije u čak 50% bolesnika. Nekoliko studija došlo je do rezultata koji su pokazali povećane koncentracije IL-6 i/ili C-reaktivnog proteina u serumu i/ili plazmi, a opisane su i povišene vrijednosti IL-1- $\beta$  i faktora nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ), kako u perifernoj cirkulaciji krvi, tako i u likvoru. Također su opisane povećane razine kemokina i adhezijskih molekula, uključujući humani makrofagni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1), topljive intracelularne adhezijske molekule-1 (sICAM-1) i E-selektin (Bruno i sur., 2020). Otkriveno je da proupalni citokini stupaju u interakciju s mnogim patofiziološkim procesima koji karakteriziraju depresiju, uključujući metabolizam neurotransmitera, neuroendokrinu funkciju, sinaptičku plastičnost i ponašanje. Stres, koji može potaknuti depresiju, također može potaknuti upalne odgovore kroz učinke na putove simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava. Ovi nalazi sugeriraju da bi ciljanje na proupalne citokine i njihove signalne putove moglo predstavljati novu strategiju za liječenje depresije (Raison i sur., 2006).

Što se tiče povezanosti između dječje i adolescentske depresije s upalom, Colasanto i suradnici (2020) proveli su meta-analizu u koju su uključili 22 studije (preko 20 000 ispitanika) te su uočili kako postoji značajna povezanost između depresije i razina CRP-a, kao i IL-6. Longitudinalne analize otkrile su da je depresija značajan prediktor IL-6 i obrnuto, da upala mjerena CRP-om ili IL-6 predviđa buduću depresiju. Zaključili su da je depresija je pozitivno povezana s istodobnom i budućom upalom kod djece i adolescenata te da rezultati sugeriraju da mogu postojati dvosmjerne veze između depresije i proupalnog stanja.

Depresija se također povezuje i s nizom hormonalnih poremećaja, od kojih su najčešći poremećaji osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Veliki depresivni poremećaj povezan je s povišenom razinom kortizola, izostankom supresije adrenokortikotropnog

hormona (ACTH) u deksametazonskom testu supresije te kronično povišenom razinom hormona koji oslobađa kortikotropin. Endogeno povećanje kortizola i egzogeni glukokortikoidi povezuju se s promjenama raspoloženja i kognitivnim deficitom koji se pojavljuju i u velikom depresivnom poremećaju (Gispens-de-Wied i sur., 1987). Osobe koje boluju od depresije mogu imati i poremećaje u radu štitnjače, što je zabilježeno u više od 25% bolesnika s depresijom. Radi se o smanjenom odgovoru tireotropina na hormon koji oslobađa tireotropin, kao i o porastu razine cirkulirajućeg tiroksina tijekom trajanja depresivnog stanja. U patofiziologiju depresije uključeni su i spolni steroidi. Pretpostavka je da nedostatak estrogena u postmenopauzi i postporođajnom razdoblju sudjeluje u etiologiji depresije kod žena, a da je teški nedostatak testosterona kod muškaraca također povezan s depresivnim simptomima (Min i sur., 2012).

Veliki depresivni poremećaj povezuje se i s cirkadijalnim ritmom, što je dokazano u brojnim kliničkim studijama. Tijekom depresivnih epizoda dolazi do promjene dnevnog ritma fizioloških procesa kao što su spavanje, tjelesna temperatura i aktivnost HPA osi (Wulff i sur., 2010). Smatra se da te promjene doprinose razvoju depresije, no također je moguće da nastaju kao posljedica depresije. Postoji niz značajki depresije koje ukazuju na poremećaj cirkadijalnog ritma, najočitiije su promjene u snu, osobito buđenje rano ujutro što je obično povezano s dnevnom promjenom raspoloženja (Monteleone i Maj, 2008). Ritam spavanja/budnosti obilježavaju nesanica noću i hipersomnija (pospanost) tijekom dana, s posljedičnim osjećajem stalnog umora. U depresivnih bolesnika noćno oslobađanje melatonina često je smanjeno, a ti podatci mogu biti povezani s poremećajima spavanja koje depresivni bolesnici prijavljuju. Polisomnografija je dijagnostička metoda koja pokazuje promjenu u arhitekturi spavanja koja se odražava skraćenim trajanjem REM-latencije (prva faza dubokog spavanja), spavanje u REM fazi (površno spavanje) je produljeno, dok je spavanje u non-REM fazi (razdoblje dubokog sna) skraćeno. Posljedica toga jest da se depresivni pacijenti osjećaju kao da su u svojevrsnom polusnu (Monteleone i Maj, 2008). Najuvjerljiviji dokaz za cirkadijalnu hipotezu nastanka depresije jest poveznica između poremećaja raspoloženja i sezonskih promjena. Osim 24-satnog dnevnog ritma, postoje i godišnji ritmovi, poznatiji kao cirkannualni ritmovi i mijenjaju se s promjenom duljine dana (foto-period) tijekom godine. Cirkannualni ritmovi depresije najjasnije se uočavaju kod sezonskog afektivnog poremećaja koji je obilježen epizodama depresije zimi s remisijom u proljeće i ljeto. Ove sezonske promjene smatraju se rezultatom neuspješne prilagodbe na

promjenu u duljini dana. Neuspješna prilagodba dovodi do toga da cirkadijalni ritmovi postaju nepovezani, što rezultira nastankom poremećaja raspoloženja (Westrin i Lam, 2007).

#### **4.2.2. Psihodinamske teorije o razvoju depresije**

Sigmund Freud uočio je povezanost između nastanka depresije te ljutnje i agresije. On smatra da roditelji koji su ili previše popustljivi ili previše zahtjevni, bez topline, bezobzirni, ljuti ili vođeni vlastitim sebičnim potrebama stvaraju nepredvidivo i neprijateljsko okruženje za dijete. Zbog toga se dijete osjeća usamljeno, zbunjeno, bespomoćno i ljutito. Iz straha, ljubavi i krivnje, dijete potiskuje svoj bijes prema roditeljima i okreće ga prema sebi. Istodobno, dijete nastoji roditeljima predstaviti savršenu, idealiziranu sliku kao sredstvo za suočavanje s uočenim slabostima koje ga čine "neprihvatljivim". S jedne strane, dijete smatra da je ono neprihvaćeno, dok se s druge strane želi savršeno ponašati kako bi dobilo roditeljsku ljubav te na taj način ono postaje "neurotično", što znači da će vjerojatno doživjeti mnogo tjeskobnih ili depresivnih osjećaja. Dijete također osjeća da nije dovoljno dobro koliko god se trudilo. Ova neurotična potreba za udovoljavanjem i stalni neuspjeh u tome lako se može proširiti izvan situacije u kojoj se prvi put pojavi. Dijete bi moglo početi osjećati izraženu potrebu da ga svi vole, uključujući prijatelje, članove obitelji, suradnike, itd. Osnovna je pretpostavka teorije da rane veze unutar obitelji imaju tendenciju utjecaja na kasnije socijalne odnose (Ribeiro i sur., 2018).

#### **4.2.3. Bihevioralne teorije o razvoju depresije**

Biheviorizam naglašava važnost okoline u oblikovanju ponašanja. Fokus je na uvjetovanom ponašanju i uvjetima kroz koje pojedinci uče ponašanje. Lewinsohn je 1974. godine predložio tzv. bihevioralnu teoriju depresije, prema kojoj depresivni pojedinci imaju manje ugodnih aktivnosti i ostvarenog/doživljenog osjećaja zadovoljstva, pri čemu njihovo raspoloženje varira s izmjenama ugodnih i averzivnih aktivnosti. Također je primjećeno da se raspoloženje depresivnih osoba poboljšava s povećanjem ugodnih aktivnosti. Stoga, bihevioralna terapija temeljena na pristupu koji su razvili Lewinsohn i suradnici uključuje pomaganje pojedincima da povećaju učestalost i kvalitetu ugodnih aktivnosti, što dovodi do poboljšanja raspoloženja i ukupne kvalitete života (Carvalho i Hopko, 2011).



#### 4.2.4. Kognitivne teorije o razvoju depresije

Ovaj pristup pretpostavlja da emocionalni, bihevioralni (i možda fizički) simptomi depresije proizlaze iz kognitivnih abnormalnosti. Kognitivni pristup također pretpostavlja da promjene u razmišljanju prethode nastanku depresivnog raspoloženja.

Jedan od glavnih kognitivnih teoretičara je Aaron Beck (Beck, 2019). Proučavao je oboljele od depresije i došao do zaključka da većinu događaja procjenjuju na negativan način. Identificirao je tri mehanizma za koje je smatrao da su odgovorni za depresiju: kognitivna trijada, negativne slike o sebi i logičke pogreške (tj. pogrešna obrada informacija). Kognitivna trijada predstavlja tri oblika negativnog, tj. bespomoćnog i kritičnog razmišljanja koji su tipični za osobe s depresijom: negativno razmišljaju o sebi, svijetu i budućnosti (Slika 5). Primjerice, depresivne osobe imaju tendenciju da sebe vide kao bespomoćne, bezvrijedne i nedovoljno dobre. Oni tumače događaje u svijetu na nerealno negativan i defetistički način, a svijet vide kao prepreku s kojom se ne mogu nositi. Budućnost doživljavaju kao potpuno beznadnu jer će njihova bezvrijednost spriječiti poboljšanje njihove situacije.



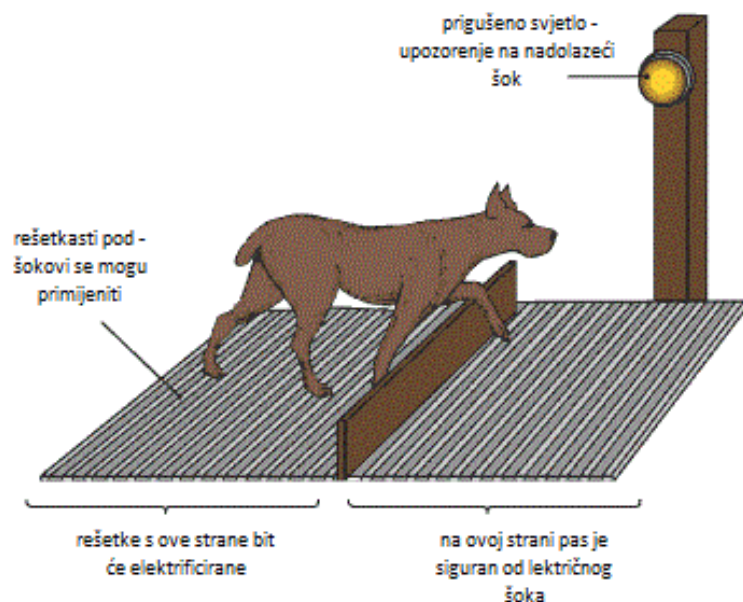
Slika 5. Kognitivna trijada prema Becku.

Kako ove tri komponente stupaju u međusobnu interakciju, one ometaju normalno kognitivno procesiranje, što dovodi do oštećenja percepcije, pamćenja i rješavanja problema, a osoba postaje opsjednuta negativnim mislima. Beck je vjerovao da osobe sklone depresiji razvijaju negativnu sliku sebe. One posjeduju niz uvjerenja i očekivanja o sebi koja su u suštini negativna i pesimistična. Iskustva djece koja bi mogla pridonijeti negativnim slikama uključuju smrt roditelja ili brata ili sestre, roditeljsko odbacivanje, kritiziranje, pretjeranu zaštitu, zanemarivanje ili zlostavljanje, zlostavljanje u školi ili isključenje iz vršnjačke skupine. Ljudi s razvijenim negativnim slikama o sebi postaju skloni logičkim pogreškama u

razmišljanju i skloni su selektivnom fokusiranju na određene aspekte situacije ignorirajući jednako relevantne informacije. Beck (1967) je identificirao niz sustavnih negativnih predrasuda u obradi informacija poznatijih kao logičke pogreške ili pogrešno razmišljanje. Ovi nelogični obrasci mišljenja mogu uzrokovati veliku tjeskobu ili depresiju kod pojedinca, a to su:

- proizvoljno zaključivanje: izvođenje negativnog zaključka u nedostatku popratnih podataka,
- selektivna apstrakcija: fokusiranje na najgore aspekte svake situacije,
- povećanje i minimiziranje: ako imaju problem, čine ga većim nego što jest, a ako imaju rješenje, učine ga manjim,
- personalizacija: negativni događaji tumače se kao njihova krivnja,
- dihotomno razmišljanje: sve se vidi crno-bijelo.

Martin Seligman (1974) predložio je kognitivno objašnjenje depresije nazvano naučena bespomoćnost. Prema Seligmanovoj teoriji naučene bespomoćnosti, depresija se javlja kada osoba nauči da njezini pokušaji da pobjegnu od negativnih situacija nemaju nikakvo značenje. Posljedično tome, oni postaju pasivni i podnositi će averzivne podražaje ili okolinu čak i kada je bijeg moguć. Seligman je svoju teoriju temeljio na istraživanju na psima (Slika 6).



Slika 6. Seligmanova istraživanja na psima (preuzeto i prilagođeno prema Nickerson, 2022)

Pas stavljen u pregrađeni kavez nauči pobjeći kada se izloži elektrošoku kroz rešetke na podu kaveza. Ako je pas vezan dok je stimuliran, na kraju prestaje pokušavati pobjeći. Psi podvrgnuti elektrošokovima koje ne mogu izbjeći kasnije nisu pokušali pobjeći od šokova, čak i kada je to bilo moguće učiniti. Štoviše, pokazivali su neke od simptoma depresije koji se mogu naći kod ljudi (letargija, tromost, pasivnost pred stresom i gubitak apetita). To je navelo Seligmana (1974) da objasni depresiju kao posljedicu naučene bespomoćnosti, pri čemu pojedinac odustaje od pokušaja utjecaja na svoju okolinu jer je naučio da je bespomoćan jer nema kontrolu nad onim što mu se događa (Maier i Seligman, 2016).

#### **4.2.5. Humanistički pristup razvoju depresije**

Humanisti vjeruju da postoje potrebe koje su jedinstvene za ljudsku vrstu. Prema Maslowu (1962), najvažnija od njih je potreba za samoaktualizacijom (ostvarivanjem potencijala). Samoostvarujuće ljudsko biće ima smislen život. Sve što blokira težnju za ispunjenjem te potrebe može biti uzrok depresije, a u prvom redu to su:

- roditelji koji djeci nameću vrijednosti, tj. umjesto prihvatanja djeteta onakvog kakvo jest i pružanja bezuvjetne ljubavi, roditelji uvjetuju ljubav dobrim ponašanjem, npr. dijete se može okriviti za neuspjeh u školi, može razviti negativnu sliku o sebi i osjećati se depresivno zbog neispunjavanja standarda koje su nametnuli roditelji;
- neka djeca to mogu nastojati izbjeći negirajući svoje pravo ja i projicirajući sliku osobe kakva žele biti, ova fasada ili lažno ja je pokušaj da se ugoditi drugima; međutim, odvajanje pravog ja od osobe za koju se predstavljate uzrokuje mržnju prema sebi i osoba tada počne prezirati samu sebe jer živi u laži
- u odrasloj dobi samoaktualizacija može biti potkopana nesretnim vezama i poslovima koji ih ne ispunjavaju (McLeod, 2015).

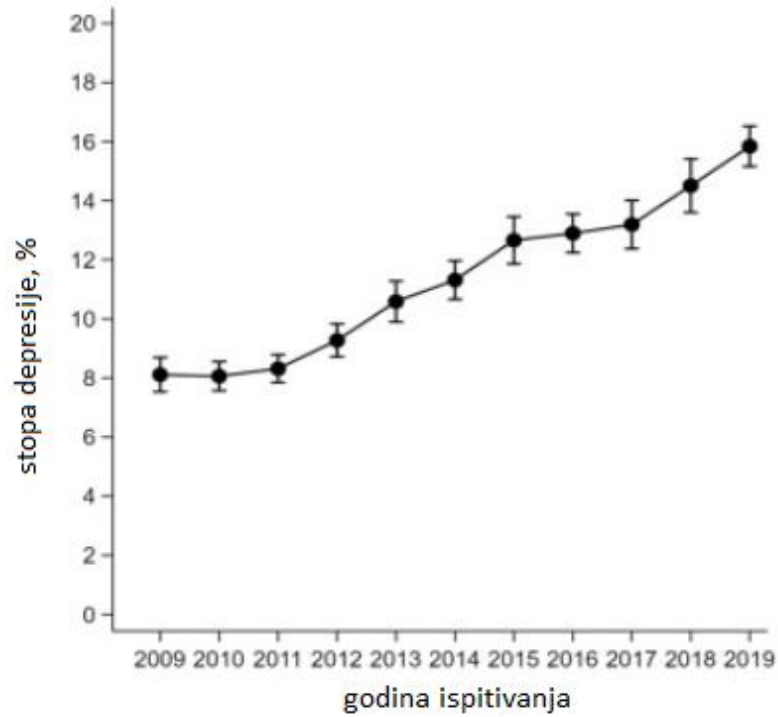
#### **4.3. Epidemiologija depresije u pedijatrijskoj populaciji**

Depresija predstavlja veliki javnozdravstveni problem zbog visoke stope prevalencije, ranog početka i negativnog utjecaja na djecu i adolescente, obitelji i društvo u cjelini. Prevalencija depresije relativno je niska (0,08 %) među djecom u dobi od 3 do 5 godina, dok je nešto viša (1,7 %) u djece dobi od 6 do 11 godina (Ghandour i sur., 2019). Dokazano je povećanje stope prevalencije u prijelaznom razdoblju iz djetinjstva u adolescenciju; primjerice, prevalencija među adolescentima između 12 i 17 godina je između 6,1% i 7,7%. Godine 2006. provedena

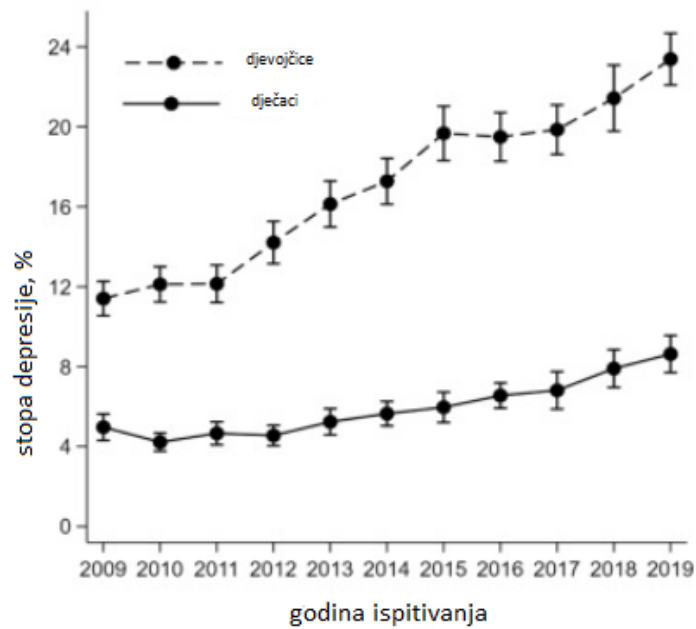
je meta-analiza 26 studija koja je pokazala nižu prevalenciju depresije među djecom u usporedbi s adolescentima: prevalencija od 2,8 % zabilježena je za one mlađe od 13 godina, dok je za mlade između 13 i 18 godina ona iznosila 5,6 %. Također, pokazano je da nema dokaza o povećanju stope prevalencije depresije u djece i adolescenata u zadnjih 30 godina, nego se opći dojam o povećanom broju slučajeva depresije u toj dobnoj skupini može pripisati povećanom sviješću o prisutnosti depresije te sukladno tome i češćim prepoznavanjem simptoma i postavljanjem dijagnoze (Costello i sur., 2006). Prevalencija depresije i depresivnih simptoma u adolescenata razlikuje se od studije do studije. Primjerice, Wartberg i suradnici (2018) na uzorku od oko 1000 ispitanika u dobi 12 do 17 godina u Njemačkoj utvrdili su prevalenciju simptoma depresije od 8,2 %, dok su Saluja i suradnici (2004) procijenili da su simptomi depresije prisutni u gotovo 20% mladih adolescenata u 6., 8. i 10. razredu. Premda velik broj djece i adolescenata osjeća simptome depresije ili anksioznosti, samo mali postotak razvit će teže simptome koji zahtijevaju liječenje (Costello i sur., 2003). U razdoblju prije puberteta čini se da dječaci i djevojčice imaju slične stope depresije (Costello i sur., 2006). S druge strane, zabilježeno je da se razlike među spolovima pojavljuju u dobi između 13 i 15 godina, a prevalencija depresije nakon puberteta prevladava u djevojčica (oko 2:1) (Brent i Maalouf, 2015).

Lysfjord Juul je sa svojim suradnicima 2021. provela studiju kojoj je cilj bio procijeniti potencijalne razlike među spolovima u 12-mjesečnoj prevalenciji i 12-mjesečnim stopama incidencije među djecom od 6. do 10. razreda (u dobi od 11 do 14 godina) primjenom validiranog upitnika za samoprocjenu dva puta u razmaku od dvanaest mjeseci. Svi učenici od 6. do 10. razreda iz 27 škola pozvani su na sudjelovanje u provedenom istraživanju, a predstavljali su reprezentativni uzorak Norveške populacije. Ukupno 1748 djece i adolescenata u dobi od 11 do 14 godina, 892 djevojčice (51%) i 856 dječaka (49%), sudjelovalo je u prvoj fazi ispitivanja, dok je 1439 sudjelovalo u obje faze studije. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da gotovo 10% učenika od 6. do 10. razreda pokazuje visoku razinu simptoma depresije. Također, utvrđeno je da je tri puta veća vjerojatnost da će djevojčice pokazati dugotrajne simptome depresije nego dječaci. Prijelaz iz dječje i adolescentske dobi u odraslu dob kritično je razdoblje u životu, s važnim implikacijama na kasnija postignuća i ponašanje, a pojava simptoma depresije u mladoj odrasloj dobi može imati još ozbiljnije i dugotrajnije posljedice nego u drugim razdobljima života. Rezultati navedene studije sugeriraju da su depresivni simptomi vrlo prisutni, a studija naglašava potrebu za više intervencija prilagođenih spolu na srednjoškolskoj razini, posebno usmjerenih

na stariju djecu i mlade adolescente koji trpe trajne simptome depresije. Simptomi depresije vjerojatno će koegzistirati s drugim problematičnim ponašanjem adolescenata, kao što su zlostavljanje i korištenje droga. Obrazovni djelatnici koji rade s mladima koji imaju takve simptome/ponašanja trebali bi biti upoznati sa simptomima depresije u djece i mladih kako bi u što ranijoj fazi prepoznali problem i potrebu za medicinskom intervencijom, jer uspješno liječenje depresije moglo bi imati pozitivan utjecaj na zdravstvene ishode i kvalitetu života oboljelih. Povećana svijest o depresiji u ovoj dobnoj skupini prvi je korak prema provedbi učinkovite intervencije (Juul i sur., 2021). Najnovije istraživanje o stopama prevalencije depresije u SAD-u proveo je Michael Daly (2022) među adolescentima u dobi od 12 do 17 godina kroz razdoblje od 11 godina (od 2009. do 2019. godine). Prisutnost velike depresivne epizode u godini prije provedenog ispitivanja procijenjena je korištenjem strukturiranog intervjua temeljenog na kriterijima DSM-5. Rezultati su pokazali da je prevalencija velike depresivne epizode porasla s 8,1% na 15,8% od 2009 do 2019. godine, pri čemu je prevalencija velike depresivne epizode porasla za 12 % (s 11,4% na 23,4%) među djevojčicama (Slika 7, Slika 8). Razlika među spolovima u prevalenciji velike depresivne epizode povećala se sa 6,4% na 14,8% između 2009. i 2019. Sudionici crne rase doživjeli su relativno mali porast depresije (4,1%) (Daly, 2022).



Slika 7. Trendovi u prevalenciji velike depresivne epizode u razdoblju od 2009. do 2019. u ukupnom uzorku (preuzeto i prilagođeno prema Daly, 2022)



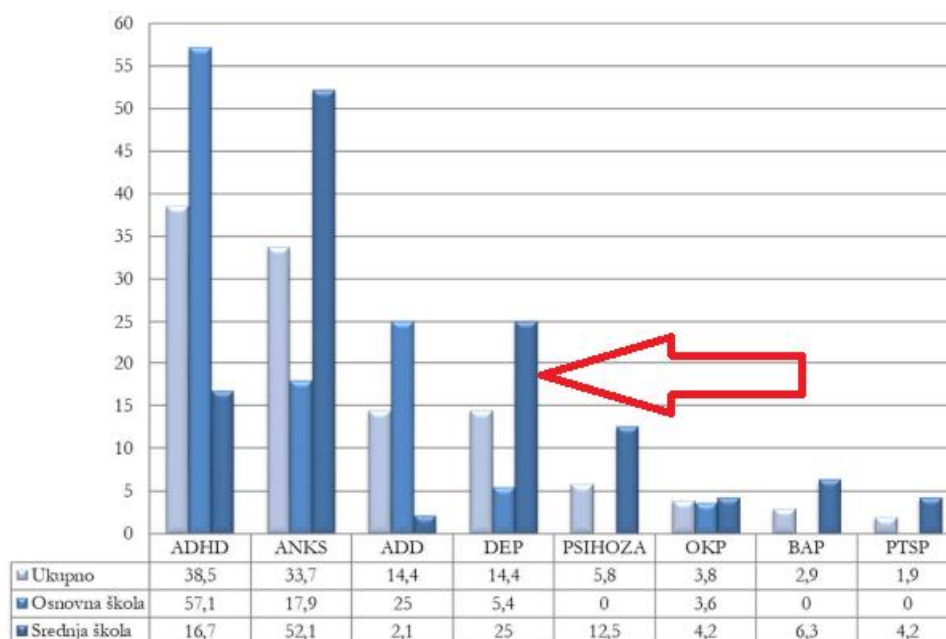
Slika 8. Trendovi u prevalenciji velike depresivne epizode u razdoblju od 2009. do 2019. s obzirom na spol (preuzeto i prilagođeno prema Daly, 2022).

Godine 2021. Ričković i Ladika provele su istraživanje među osnovnoškolskom i srednjoškolskom populacijom Karlovačke županije kako bi utvrdile najčešće mentalne poremećaje, između ostalog i pojavnost depresije kod djece i adolescenata. Istraživanje je trajalo 3 godine u Službi za zaštitu mentalnog zdravlja, prevenciju i izvanbolničko liječenje ovisnosti Zavoda za javno zdravstvo Karlovačke županije te je bilo uključeno 104 djece i adolescenata (48 djevojčica i 56 dječaka), učenika osnovnih i srednjih škola, u dobi od 7 do 19 godina (Tablica 3). Istraživanje je provedeno retrospektivno, analizom kartona s nalazima pacijenata koji su sudjelovali u dijagnostičkim pretragama (Ričković i Ladika, 2021).

Tablica 3. Broj i udio ispitanika po spolu i školi (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru: Ričković i Ladika, 2021)

	<i>dječaci</i>	<i>djevojčice</i>	<i>ukupno</i>
<i>osnovna škola</i>	41 (73,2%)	15 (26,8%)	56 (53,8%)
<i>srednja škola</i>	15 (31,3%)	33 (68,8%)	48 (46,2%)
<i>ukupno</i>	56 (53,8%)	48 (46,2%)	104 (100%)

Uvidom u kartone pacijenata pokazalo se kako je depresija jedan od najzastupljenijih mentalnih poremećaja u djece i adolescenata Karlovačke županije, a zahvaća 14,4% osnovnoškolaca i srednjoškolaca (Slika 9). U osnovnoškolskom uzrastu zastupljenost depresije iznosi 5,4%, dok 25% srednjoškolaca ima izražene simptome depresije (Ričković i Ladika, 2021).



Slika 9. Zastupljenost mentalnih poremećaja u osnovnoškolaca i srednjoškolaca Karlovačke županije (preuzeto i prilagođeno prema Ričković i Ladika, 2021).

Nadalje, Lenz i suradnici (2016) istražili su prevalenciju depresije, anksioznosti i fobija među studentima Medicinskog i Pravnog fakulteta u Osijeku. Njihov je cilj bio procijeniti u kojoj mjeri utječu spol, vrsta studija i ponavljanje studijskih godina na pojavu spomenutih psihičkih poremećaja, odnosno steći uvid u mentalno zdravlje studenata koji će predstavljati reprezentativni uzorak primjenjiv na razini cjelokupne studentske populacije medicinskog i nemedicinskog usmjerenja u Hrvatskoj. Dosadašnja istraživanja pokazala su kako je prevalencija anksioznosti i depresije u studentskoj populaciji visoka; anksioznost se pojavljuje kod 12% studenata, dok se depresija javlja u nešto manjoj mjeri, 7-9%. U istraživanju su sudjelovali studenti prava (100) i medicine (100) izabrani nasumično koji su ispunili anonimni anketni upitnik. Anonimni anketni upitnik sastojao se od sociodemografskog upitnika, Beckova samoocjenskog upitnika za depresiju (*Beck Depression Inventory*), Beckova samoocjenskog upitnika za anksioznost (*Beck Anxiety Inventory*) te upitnika o strahu (*Fear Questionnaire – Brief standard self-rating for phobic patients*). Analizirane varijable u sociodemografskom upitniku su ponavljanje studijske godine, spol i dob studenta. Beckovi samoocjenski upitnici za anksioznost i depresiju sastoje se od 21 pitanja, a u svakom je pitanju moguć višestruki odabir odgovora. Ispitanike su podijelili u skupine anksioznih i



depresivnih s obzirom na konačni bodovni prag. Od ukupnog broja 33 ispitanika (16,5%) postiglo je bodovni prag od 14 i više bodova te su mogli biti okarakterizirani kao depresivni, dok je 84 ispitanika (42%) anksiozno. Na Medicinskom fakultetu depresivno je 13 studenata (13%), a anksiozno ih je 32 (32%). Na Pravnom fakultetu depresivno je bilo 20 studenata (20%), a anksiozno ih je 52 (52%). Srednja dob ispitanih studenata iznosila je 22 godine, od čega je 67 (33,5%) mladića i 133 (66,5%) djevojaka. Ukupan broj ponavljača iznosio je 67 (33,5%), od čega je na Medicinskom fakultetu iznosio 26 (38,8%), dok je na Pravnom fakultetu bilo 41 (61,2%) ponavljača (Tablica 4 i 5).

Tablica 4. Pojavnost depresije i anksioznosti među studentima koji su ponavljali studijsku godinu dva ili više puta te studenata koji nisu ponavljači (preuzeto i prilagođeno prema Lenz i sur., 2016)

	<b>ponavljali studijsku godinu 2 ili više puta</b>	<b>nisu ponavljači</b>	<b>ukupno</b>
<b>depresija</b>	8 (34,8%)	20 (15%)	28 (17,9%)
<b>anksioznost</b>	15 (65,2%)	49 (36,8%)	64 (41%)

Tablica 5. Pojavnost depresije i anksioznosti s obzirom na spol ispitanih studenata (preuzeto i prilagođeno prema Lenz i sur., 2016)

	<b>mladići</b>	<b>djevojke</b>	<b>ukupno</b>
<b>depresija</b>	10 (14,9%)	23 (17,3%)	33 (16,5%)
<b>anksioznost</b>	25 (37,3%)	59 (44,4%)	84 (42%)

Nakon provedenog istraživanja zaključeno je da je pojava depresije na ukupnom broju ispitanika Pravnog i Medicinskog fakulteta u Osijeku 2,5 puta veća u odnosu na opću populaciju, a pojava anksioznosti je veća 2,8 puta u odnosu na opću populaciju. Studenti Pravnog fakulteta su u većoj mjeri depresivni i anksiozni za razliku od studenata Medicinskog fakulteta, a kod studenata koji su ponavljali studijsku godinu 2 ili više puta veća je prevalencija anksioznosti i depresije u odnosu na studente koji nisu ponavljali studijsku

godinu. Također, uočeno je da nema statistički značajne razlike u prevalenciji depresije i anksioznosti s obzirom na spol ispitanih studenata (Lenz i sur., 2016).

#### **4.4. Liječenje depresije u pedijatrijskoj populaciji**

Preporuke za početno liječenje depresije u djece trebale bi uzeti u obzir preferencije liječenja pacijenta/skrbnika, ozbiljnost i hitnost slučaja, dostupnost službi odgovornih za mentalno zdravlje. Početno zbrinjavanje i liječenje adolescentne depresije može voditi sam liječnik obiteljske medicine ili u suradnji s liječnikom specijalistom. Početno liječenje uključuje:

- edukaciju adolescenta i skrbnika (npr. znakovi i simptomi depresije, prirodna povijest bolesti i vjerojatnost rekurencije, utjecaj na različita područja funkcioniranja, poput škole, kod kuće i s prijateljima, mogućnosti liječenja);
- izradu plana liječenja;
- povezivanje pacijenta i obitelji s djelatnicima i institucijama u službi pomaganja oboljelima od depresije, uključujući podršku vršnjaka;
- planiranje u svrhu osiguranja sigurnosti pacijenta (upućivanje obitelji na uklanjanje opasnih sredstava, upućivanje obitelji na praćenje čimbenika rizika za samoubojstvo, uključivanje potencijalno suicidalnog adolescenta u liječenje);
- raspravljanje o povjerljivosti s oboljelim i skrbnicima (Zuckerbrot i sur., 2018).

Kako bi se povećala adherencija u liječenju, pacijenti, kao i obitelji pacijenata, moraju biti educirani o mogućnostima liječenja, no također se moraju osjećati ugodno u vezi s planom liječenja. Primjerice, ako pacijent ili njegova obitelj osjeća nelagodu prilikom uzimanja lijekova, postoji vrlo mala vjerojatnost da će se pridržavati plana liječenja usmjerenog samo na liječenje antidepresivima. Preferencije pacijenata i njihovih obitelji imaju značajnu ulogu kako u pridržavanju, tako i u konačnim rezultatima liječenja (Cheung i sur., 2013). Treba obratiti pozornost na moguću potrebu da se paralelno liječe i psihijatrijski problemi samih roditelja (osobito depresije). Ako se utvrdi takva potreba, potrebno je izraditi plan liječenja, imajući na umu dostupnost usluga mentalnog zdravlja odraslih (NICE smjernice).

Suicidalnost, uključujući ideje i ponašanja koja vode ka suicidu ili pokušaje suicida, česta je među adolescentima s depresijom. U istraživanjima osoba koje su izvršile samoubojstvo, njih više od 50% imalo je dijagnozu depresije (Brent i sur., 1993), a stope suicidalnih ideja i pokušaja rastu s duljim trajanjem depresije (Spijker i sur., 2010), stoga je planiranje u svrhu

sigurnosti pacijenta ključni dio početnog liječenja depresije i treba ga provoditi odmah nakon postavljanja dijagnoze kada su sigurnosni problemi najvažniji (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2001). U suradnji s adolescentom, kliničari bi trebali razviti hitni komunikacijski plan za rješavanje povećane suicidalnosti ili akutnih kriza. Ovaj plan treba izraditi sa svim depresivnim adolescentima bez obzira na to prijavljuju li suicidalnost ili ne, a on bi trebao uključivati popis osoba i/ili kriznih službi kojima se adolescent može obratiti u slučaju pojave suicidalnih ideja i pokušaja suicida (Cheung i sur., 2013).

Ako je suicidalni rizik visok, pacijenta je potrebno hitno hospitalizirati. Ako liječnik utvrdi da bolničko liječenje nije opravdano, liječnik bi trebao osigurati:

- 1) da su dostupni odgovarajući nadzor i podrška odrasle osobe;
- 2) odrasla osoba pristaje na sigurnosne mjere u domu (tj. ograničenje pristupa smrtonosnim sredstvima, uključujući lijekove, oštre predmete i vatreno oružje);
- 3) pacijent i/ili roditelji su svjesni dezinhibirajućih učinaka nedopuštenih tvari;
- 4) postoji plan za nepredviđene situacije i uspostavljeno je daljnje djelovanje u razumnom vremenskom roku (Brent i sur., 1993).

Još uvijek nema dovoljno jasnih dokaza povećava li primjena antidepresiva rizik od suicidalnosti. Premda su rezultati kliničkih studija kontradiktorni, najnoviji sistematski pregled s meta-analizom koji je uključio ukupno 17 opservacijskih studija pokazao je povećani rizik od suicida uslijed primjene antidepresiva, premda i sama neliječena depresija ima značajni rizik od suicidalnosti. Naglašena je potreba individualiziranog pristupa oboljelima kako bi se odabrao najbolji lijek te kontinuirano pratila njegova učinkovitost i moguća pojava simptoma koji bi ukazivali na suicidalnost (Li i sur., 2022).

#### **4.4.1. Blaga depresija**

Liječnici obiteljske medicine trebali bi razmotriti razdoblje aktivne podrške i praćenja (6-8 tjedana) koristeći kratke validirane ljestvice prije nego što preporuče liječenje antidepresivima ili psihoterapiju u slučajevima blage depresije. Dokazi iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja pokazuju da do 20% mladeži s blagom depresijom reagira na indirektnu suportivnu terapiju, rutinsku specijaliziranu skrb i redovito praćenje simptoma. Aktivna podrška i praćenje mogu uključivati zakazivanje čestih kontrolnih posjeta, poticanje sudjelovanja u omiljenim izvannastavnim i školskim aktivnostima, upućivanje u grupu vršnjačke podrške, postavljanje ciljeva samokontrole s pacijentima i obiteljima i dostupnost edukativnih

materijala. Zuckerbrot i suradnici razvili su smjernice za terapiju depresije u adolescenata (od 10 do 21 godine) koje su namijenjene kliničarima uključenim u skrb o oboljelima, a koje osim terapije uključuju i preporuke u svrhu prepoznavanja ranih znakova i simptoma bolesti (Zuckerbrot i sur., 2018). Osim dokaza u ranoj blagoj depresiji, aktivna podrška i praćenje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti također su ključni u slučajevima kada adolescenti odbijaju aktivno liječenje (Cheung i sur., 2007). Specifičnije psihosocijalne intervencije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti mogu poboljšati simptome depresije kod adolescenata, kao i pridržavanje liječenja (Stein i sur., 2006). Uz mnoštvo dokaza o koristi kod depresije u odraslih, tjelovježba se ispituje kao specifična strategija liječenja adolescenata, s nizom drugih prednosti (Dopp i sur., 2012). Za djecu i mlade u dobi od 5 do 18 godina s dijagnozom blage depresije potrebno je nakon dvotjednog praćenja započeti s digitalnom kognitivno-bihevioralnom terapijom (putem računala, tableta ili mobitela), grupnom kognitivno-bihevioralnom terapijom, grupnom indirektnom suportivnom terapijom ili grupnom interpersonalnom terapijom. Ukoliko navedene opcije ne zadovoljavaju kliničke potrebe djeteta ili su neprikladne zbog različitih okolnosti, potrebno je započeti s individualnom kognitivno-bihevioralnom terapijom ili obiteljskom terapijom temeljenom na privrženosti među članovima obitelji (NICE smjernice). U slučaju blage depresije, treba razmotriti liječenje antidepresivima i/ili psihoterapiju ako se simptomi ne poprave uz aktivnu podršku i praćenje (Cheung i sur., 2013).

#### **4.4.2. Umjerena do teška depresija**

Kod adolescenata s umjerenom ili teškom depresijom, liječnici obiteljske medicine trebali bi razmotriti konzultacije sa službama za mentalno zdravlje i uputiti ih u takve službe kada se to smatra potrebnim za procjenu i/ili liječenje (Cheung i sur., 2007). Opcije za liječenje tinejdžera s umjerenom ili teškom depresijom uključuju psihoterapiju i farmakoterapiju. Iako se može pokušati s kratkom psihosocijalnom intervencijom, postoje dokazi da bi adolescenti sa simptomima umjerene do teške depresije koji se ne poprave unutar 2-4 tjedna trebali primjenjivati lijekove i/ili psihoterapiju (Goodyer i sur., 2008). Ako dijete ili mlada osoba i dalje ne reagira na kombinirano liječenje specifičnom psihoterapijom i fluoksetinom ili su pacijent i/ili njegovi roditelji ili skrbnici odbili uvođenje fluoksetina u terapiju, multidisciplinarni tim bi trebao napraviti procjenu potreba i rizika. To bi trebalo uključivati ponovno razmatranje dijagnoze, ispitivanje mogućnosti komorbidnih dijagnoza, ponovnu procjenu mogućih individualnih, obiteljskih i društvenih uzroka depresije, razmatranje je li

provedeno pošteno ispitivanje liječenja i procjenu daljnje psihološke terapije za pacijenta i/ili dodatnu pomoć obitelji (NICE smjernice).

#### **4.4.3. Psihoterapija**

Kognitivno-bihevioralna terapija (engl., *cognitive-behavioral therapy*, CBT) i interpersonalna terapija (IPT) prilagođene su liječenju velikog depresivnog poremećaja kod adolescenata i pokazale su se učinkovitima u tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti koja služi za visokodiferencirane pretrage i terapijske zahvate (klinike, kliničke bolnice i klinički bolnički centri, državni zdravstveni zavodi), kao i u društvenom okruženju, poput škola i ustanova primarne zdravstvene zaštite (ambulantno i kućno liječenje) (Compton i sur., 2004).

Kognitivno-bihevioralna terapija može se provoditi pojedinačno ili u grupama. Cilj CBT-a jest promijeniti percepciju pacijenata o sebi, svom svijetu i budućnosti. CBT utječe na depresiju identificiranjem bihevioralnih i kognitivnih obrazaca koji su povezani s depresivnim ciklusima. Primjerice, mladi u depresiji često se udaljavaju od osoba koje im pružaju podršku. Uz to, razdražljivost koja često karakterizira depresiju kod mladih često rezultira napetostima među članovima obitelji i prijateljima, u vrijeme kada je mladima najpotrebnija društvena podrška. CBT stavlja naglasak na aktiviranje mladih, povećanje sudjelovanja u aktivnostima u kojima uživaju, razvijanje i/ili aktiviranje socijalnih vještina važnih za uspostavljanje i održavanje pozitivnih društvenih interakcija i odnosa te razvijanje interpersonalnih strategija rješavanja problema za rješavanje stresnih problemskih situacija. CBT također ima za cilj ispraviti neprilagodljiva negativna uvjerenja i obrasce razmišljanja koji su povezani s depresijom. Na primjer, adolescent koji vjeruje da će završiti kao beskućnik ako padne na testu vjerojatno će biti depresivan sve dok doživljava ovu kognitivnu distorziju. CBT bi joj/mu pomogla da ispita svoja uvjerenja i nauči biti realan u pogledu uspjeha u školi, čak i usprkos sklonosti ka katastrofiziranju. CBT seanse obično se zakazuju tjedno tijekom otprilike 12 do 16 tjedana (Cheung i sur., 2013). Veliki randomizirani kontrolirani pokus pokazao je puno veću učinkovitost CBT-a u kombinaciji s fluoksetinom u usporedbi sa samom kognitivno-bihevioralnom terapijom (March i sur., 2004). Kombinirano liječenje CBT-om i antidepressivima također se pokazalo učinkovitim u liječenju depresije rezistentne na terapiju u adolescenata (Brent i sur., 2008) i u adolescenata koji su nedavno pokušali samoubojstvo (Vitiello i sur., 2009). Međutim, postoje i kontradiktorna istraživanja koja

pokazuju da CBT u kombinaciji s antidepresivima nije učinkovitiji od „rutinske specijalističke skrbi“ i liječenja antidepresivima (Goodyer i sur., 2008).

Interpersonalna terapija za adolescente (IPT-A) vremenski je ograničena psihoterapija koja se sastoji od 12 do 16 tjednih seansi. IPT-A temelji se na negativnom utjecaju simptoma depresije na međuljudske odnose i obrnuto. Postoje brojna razmatranja koja treba uzeti u obzir pri odlučivanju je li pacijent prikladan za IPT-A. Prvo, pacijent mora biti voljan podijeliti svoja interpersonalna iskustva, odnosno sukobe koji su u tijeku u njegovim/njezinim odnosima. Kako bi se uzeli u obzir za IPT-A, adolescentovi problemi u odnosima s drugima moraju se uklopiti u jedno od četiri fokusa za IPT-A: tugovanje, međuljudski odnosi bazirani na svađama, tranzicijski međuljudski odnosi i nedostatak međuljudskih odnosa. Adolescenti s interpersonalnim deficitima obično imaju ograničene međuljudske odnose izvan svojih obitelji. Cilj IPT-A s fokusom na interpersonalne nedostatke je povećanje broja međuljudskih odnosa. Nije provedeno istraživanje kako bi se ispitala korist kombiniranog liječenja IPT-A i liječenja antidepresivima u adolescenata (Cheung i sur., 2013).

Hetrick i suradnici su 2016. proveli meta-analizu 83 studije kojom su željele utvrditi jesu li psihološke intervencije utemeljene na dokazima (uključujući kognitivno bihevioralnu terapiju i interpersonalnu terapiju) učinkovite u prevenciji pojave depresivnog poremećaja kod djece i adolescenata. Uključena su randomizirana kontrolirana ispitivanja programa psihološke prevencije utemeljenih na dokazima za mlade u dobi od 5 do 19 godina koji trenutno ne zadovoljavaju dijagnostičke kriterije za depresiju. Pokazalo se da programi psihološke prevencije imaju male pozitivne koristi u prevenciji depresije. Međutim, na temelju učinaka uočenih za ciljane programe prevencije depresije (iako s neadekvatnim kontrolnim skupinama), autori preporučuju da se provedu daljnja istraživanja kako bi se ispitala učinkovitost programa prevencije u populaciji mladih ljudi koji već imaju neke simptome depresije. Takva bi ispitivanja trebala usporediti intervenciju s placebo usporednom grupom i mjeriti je li depresija dugoročno spriječena. Također trebaju razmotriti je li pristup nešto što se može primijeniti u stvarnom svijetu. Osim toga, trebali bi razmotriti i mjeriti ima li intervencija štetne ishode (Hetrick i sur., 2016).

#### **4.4.4. Neurostimulativne metode**

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) primjenjuje se kod teške depresije sa ili bez psihotičnih simptoma, i to nakon slabog ili nikakvog odgovora na farmakoterapiju u kombinaciji sa

psihoterapijom. Kod umjerene depresije se ne preporučuje, nego tek kod višekratnih pokušaja liječenja koji nisu dali rezultate. Elektrokonvulzivna terapija je učinkovita, 80-90% bolesnika pokazuje poboljšanje. Za primjenu elektrokonvulzivne terapije potrebno je mišljenje 2 psihijatra te informirani pristanak pacijenta/skrbnika koji je upoznat s rizikom povezanim s nuspojavama, anestezijom i kognitivnim oštećenjem, kao i s rizikom ukoliko se ne primijeni elektrokonvulzivna terapija. Tretman se obično sastoji od 6 do 12 terapija, aplicira se svaki drugi dan, a nakon elektrokonvulzivne terapije potreban je nastavak farmakoterapije (Grupa autora, 2013). Elektrokonvulzivna terapija trebala bi se uzeti u obzir samo za mlade ljude s vrlo teškom depresijom i simptomima opasnim po život (kao što je suicidalno ponašanje) ili nepopravljivim i teškim simptomima koji nisu reagirali na druge tretmane. EKT bi se trebao koristiti iznimno rijetko kod mladih ljudi i samo nakon pažljive procjene od strane praktičara s iskustvom u njegovoj uporabi i samo u stručnom okruženju u skladu s preporukama NICE-a. EKT se ne preporučuje u liječenju depresije u djece u dobi od 5 do 11 godina (NICE smjernice).

#### **4.4.5. Farmakoterapija**

Tijekom primjene farmakoterapije nužno je biti svjestan njezine specifičnosti, posebice kada je riječ o djeci i adolescentima. Liječnik mora poznavati različite farmakološke karakteristike lijekova, kao i fiziološke značajke dječjeg organizma i organizma adolescenta (primjerice, u obzir treba uzeti masu tijela, bubrežnu filtraciju i metabolizam jetre). Poznavanje psiholoških čimbenika je također veoma važno, naročito kod djece mlađeg uzrasta jer je ponekad teško prenijeti informaciju o načinu uzimanja lijeka, kao i povratnu informaciju o određenim promjenama i djelovanju samog lijeka, a to je od velike važnosti što se tiče procjene doze i trajanja terapije. Čest problem kod farmakoterapije predstavljaju roditelji interferirajući između djeteta i terapeuta na način da samostalnom intervencijom prekinu terapiju, promijene dozu, i slično (Kocijan Hercigonja i Hercigonja Novković, 2004). Liječnici bi pri procjeni depresije trebali rutinski razmatrati i bilježiti potencijalne komorbiditete te društveni, obrazovni i obiteljski kontekst za bolesnika i članove obitelji, uključujući kvalitetu međuljudskih odnosa, kako između bolesnika i ostalih članova obitelji, tako i s njihovim prijateljima i vršnjacima. Važno je također izravno pitati pacijenta i njegove roditelje ili skrbnike o konzumiranju alkohola i droga, bilo kakvom iskustvu maltretiranja ili zlostavljanja, samoozljeđivanju i idejama o samoubojstvu. Mladog osobi treba pružiti priliku da o tim pitanjima u početku razgovara nasamo s liječnikom (NICE smjernice). Prije

uvođenja antidepresiva u terapiju depresije kod djece i adolescenata treba uzeti u obzir sljedeća pitanja:

- 1) Je li depresija umjerena do teška?
- 2) Je li se dosad pojavila epizoda depresije?
- 3) Je li pacijent u prošlosti bio liječen antidepresivima?
- 4) Postoji li obiteljska povijest depresije?
- 5) Postoji li obiteljska povijest depresije sa značajnim odgovorom na lijekove?
- 6) Jesu li se okolišni stresni čimbenici promijenili, a da promjene nisu dovele do poboljšanja u raspoloženju?
- 7) Je li psihoterapija utemeljena na dokazima (npr. kognitivno-bihevioralna terapija, interpersonalna terapija) pokušana, ali bez uspjeha? (Clark i sur., 2012)

Kada postoji jasna dijagnoza velikog depresivnog poremećaja, potrebno je odabrati učinkovit i siguran lijek iz velike skupine antidepresiva, uzimajući u obzir i prethodno iskustvo s lijekom, ostalu terapiju koju oboljeli primjenjuje, kao i osobne preferencije. Tablica 6. prikazuje preporučenu upotrebu antidepresiva kod djece i adolescenata s dijagnosticiranom depresijom. Fluoksetin je jedini odobren antidepresiv od strane FDA za upotrebu kod djece i adolescenata s depresijom. FDA je također odobrila upotrebu escitaloprama, no samo za adolescente starije od 12 godina (Bridge i sur., 2007). Dvije studije koje su istraživale upotrebu fluoksetina u terapiji depresije također su pokazale učinkovitost u primjeni kod djece u dobi od 7 godina (Cheung i sur., 2013), što se razlikuje od primjene ostalih selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i novijih generacija antidepresiva kao što je primjerice venlafaksin, gdje su preliminarni dokazi potvrdili veću učinkovitost kod starijih adolescenata. Odobrenje korištenja escitaloprama utemeljeno je na pozitivnim saznanjima u podgrupama adolescenata u nekoliko studija koje su istraživale učinkovitost citaloprama i escitaloprama. Fluoksetin je lijek izbora za liječenje depresije u pedijatrijskoj populaciji kada ne postoje interakcije lijek-lijek, rizični faktori za pojavu bipolarnog poremećaja (zbog dugog vremena poluživota), rezistencija prethodno zabilježena u obitelji, prethodno loš odgovor na liječenje; ukoliko se pojavi bilo što od navedenog, razmatraju se citalopram, escitalopram ili sertralin za uporabu (Hughes i sur., 2007). Ostali lijekovi iz te skupine, kao što su sertralin, fluvoksamin, odobreni su za liječenje opsesivno-kompulzivnog poremećaja (Grupa autora, 2013). Paroksetin se ne preporučuje jer može povećati rizik od suicidalnih misli u adolescenata s depresijom. Lijekove treba započeti upotrebljavati u niskoj dozi te povećavati dozu svakih 1-2 tjedna ako se ne pojave značajne nuspojave. S obzirom na stopu povećanog metabolizma



lijekova, djeca i adolescenti mogu biti izloženi većem riziku od simptoma ustezanja uslijed primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SIPPS) nego odrasli; ako su prisutni, može se razmotriti doziranje dva puta dnevno. Fluoksetin ima najduži poluživot u odnosu na ostale SIPPS i općenito nije povezan sa simptomima ustezanja između doza ili nakon prekida. Sve ostale SIPPS treba polagano ukidati postepeno smanjujući dozu (Cheung i sur., 2013). Tablica 6. Doziranje antidepresiva u adolescentskoj populaciji i najčešće nuspojave (preuzeto i prilagođeno prema literaturnom izvoru Cheung i sur., 2013).

<b>Lijek</b>	<b>Početna doza</b>	<b>Učinkovita doza</b>	<b>Maksimalno doziranje</b>	<b>Najčešće nuspojave</b>
<i>Citalopram</i>	10 mg/dan	20 mg	40 mg	glavobolja, gastrointestinalne smetnje, nesanica/sedacija
<i>Fluoksetin</i>	10 mg/dan	10 mg	60 mg	glavobolja, gastrointestinalne smetnje, nesanica, agitacija, anksioznost
<i>Fluvoksamin</i>	25 mg/dan	150 mg	300 mg	glavobolja, gastrointestinalne smetnje, pospanost
<i>Sertralin</i>	25 mg/dan	50 mg	200 mg	glavobolja, gastrointestinalne smetnje, nesanica/sedacija
<i>Escitalopram</i>	5 mg/dan	10-20 mg	20 mg	glavobolja, gastrointestinalne smetnje, nesanica

Bolesnika i obitelj treba obavijestiti o mogućim nuspojavama, uključujući mogući prijelaz u maniju ili razvoj bihevioralne aktivacije ili događaja povezanih sa samoubojstvom.

Regulatorne agencije za lijekove, poput FDA preporučuju da liječnici promatraju oboljele s ciljem uočavanja mogućeg kliničkog pogoršanja, suicidalnosti i neobičnih promjena u ponašanju tijekom početnog uzimanja terapije ili u vrijeme promjena doze, bilo povećanja ili smanjenja. U slučaju razvijanja tolerancije nakon početka uzimanja antidepresiva, liječnik treba pokušati s maksimalnom dozvoljenom dozom i trajanjem terapije (Cheung i sur., 2007). Kontakt (oboljelog ili skrbnika osobno ili telefonski s liječnikom) bi se trebao održati nakon početka liječenja kako bi se provjerilo razumijevanje pacijenta i obitelji o planu liječenja i pridržavanje istoga. Primijećeno je da je pridržavanje plana liječenja posebno slabo u ovoj populaciji i značajno predviđa negativne ishode liječenja (Woldu i sur., 2011). Trajanje liječenja antidepresivima u djece i adolescenata s depresijom tek treba biti utvrđeno kliničkim ispitivanjima. Međutim, na temelju kliničkog iskustva i ekstrapolacije iz istraživanja depresije kod odraslih, većina smjernica sugerira da se liječenje antidepresivima treba nastaviti 6-12 mjeseci nakon povlačenja simptoma u istoj dozi (Birmaher i Brent, 2007). Za djecu i mlade s dijagnozom psihotične depresije u liječenje treba uvesti antipsihotike druge generacije, iako su optimalna doza i trajanje liječenja nepoznati (NICE smjernice). Pacijentima i njihovim obiteljima ponekad može biti teško prihvatiti dugo trajanje liječenja. Nuspojave u prvih nekoliko tjedana liječenja bez ikakvog poboljšanja simptoma osnovne bolesti također mogu dovesti do nepridržavanja terapije, zbog čega su obrazovanje i podrška zdravstvenih djelatnika i okoline u kojoj se pacijent nalazi vrlo važni. Neka istraživanja su pokazala da je djelovanje učinkovitije tijekom ljeta jer je nastava u školama završena te se pretpostavlja da je samim time i stres uzrokovan školskim obvezama nizak. Kad je moguće, prekid liječenja treba pokušati tijekom razdoblja manjeg stresa (Shamseddeen i sur., 2011).

#### **4.4.6. Najnovija saznanja o liječenju depresije u djece i adolescenata**

##### **Prevenција i rana intervencija**

Nedavni dokazi ne ukazuju na konkretnu korist programa intervencije u školama ili liječenje subkliničkih simptoma kognitivno-bihevioralnom terapijom (CBT) kako bi se spriječio razvoj velikog depresivnog poremećaja. Takozvani programi prevencije kratkoročno dovode do poboljšanja, odnosno smanjuju se subklinički simptomi depresije. Prevencijskim programima u školama obično se provodi intervencija kod djece i adolescenata s izraženijim simptomima depresije. Obično nije moguće znati je li neki od sudionika dosegao prag za veliki depresivni poremećaj jer se dijagnostički intervjui ne provode ili se ne prijavljuju. Meta-analizom

randomiziranih kontroliranih pokusa različitih intervencija u školama (32 ispitivanja, 2895 sudionika) utvrđena je kratkoročna korist u smanjenju simptoma depresije. Slično, meta-analizom randomiziranih kontroliranih pokusa CBT-a (38 ispitivanja, 24 135 sudionika) utvrđena je kratkoročna korist u smanjenju simptoma depresije ovim psihoterapijskim pristupom. Nakon 24 mjeseca korist je oslabila. Vjerojatno je da rano liječenje subkliničkih simptoma depresije kod djece i adolescenata može zaustaviti napredovanje do velikog depresivnog poremećaja. Meta-analizom (12 ispitivanja, 1576 sudionika) randomiziranih kontroliranih pokusa CBT-a i drugih psihoterapija za osobe s klinički relevantnim simptomima depresije, a koje nisu ispunile kriterije za veliki depresivni poremećaj, utvrđeno je kratkoročno smanjenje simptoma depresije, ali bez utjecaja na vjerojatnost razvijanja velikog depresivnog poremećaja u sljedećih 12 mjeseci (Hazell, 2021).

### **Akutno liječenje depresije**

Nedavni dokazi za prvu liniju liječenja depresije kod djece i adolescenata uvelike potvrđuju ono što se ranije znalo. Mrežna meta-analiza koja je uključivala ispitivanja i farmakoloških i psiholoških terapija (71 ispitivanje, 9510 sudionika) potvrdila je da je fluoksetin, sa ili bez CBT-a učinkovita prva linija antidepressiva u monoterapiji za djecu i adolescente. Za razliku od prethodnih saznanja, mrežna meta-analiza nije poduprla monoterapiju CBT-om, interpersonalnu terapiju kao monoterapiju ili obiteljsku terapiju kao monoterapiju.

Randomizirani kontrolirani pokus obiteljske terapije naspram individualne terapije (134 sudionika) usmjeren posebno na djecu i mlađe adolescente pronašao je bolji kratkoročni odgovor (78 naspram 60%) i remisiju (52 naspram 37%) kod onih koji su primali obiteljsku terapiju. Praćenjem nakon jedne godine, razlike među skupinama su se smanjile.

Randomizirani kontrolirani pokus obiteljske terapije naspram interpersonalne terapije (134 sudionika) otkrio je da prethodno prijavljene prednosti u odgovoru u korist obiteljske terapije nakon 16 tjedana (80 naspram 60%) više nisu bile prisutne nakon 52 tjedna (67 naspram 76%). Istraživači su zaključili da su intervencije bile jednako učinkovite, ali je vrijeme potrebno za odgovor išlo u prilog obiteljskoj terapiji. Meta-analizom koja je uključivala i randomizirane i nerandomizirane pokuse za tjelovježbu (10 pokusa, 431 sudionik) utvrđen je mali do srednji učinak u smanjenju simptoma depresije.

### **Medijatori i moderatori liječenja**

Nedavni podaci podupiru kliničke smjernice potvrđujući da mladi ljudi s težim depresivnim simptomima bolje reagiraju na antidepresive, a vjerojatno lošije na psihoterapiju. Mladi ljudi s depresijom i značajnom poviješću zlostavljanja mogu bolje reagirati na psihoterapiju koja sadrži komponentu odnosa. Meta-analiza (366 ispitivanja, 36702 sudionika) otkrila je da je psihoterapija općenito manje učinkovita kod djece i adolescenata nego u odraslih osoba srednje dobi. Karakteristike i ponašanje terapeuta utječu na terapijski odnos, ali nije poznato hoće li to utjecati na ishod. Otvoreno ispitivanje escitaloprama (83 liječena adolescenta vs. 52 neliječene zdrave osobe) pokazalo je da su osobe koje su odgovorile imale značajno smanjenje razina BDNF-a od početne vrijednosti do 2. tjedna studije, dok su promjene u razini BDNF-a za one koji nisu odgovorili i zdrave kontrolne skupine bile beznačajne. Ovi su nalazi bili proturječni većini studija na odraslim osobama, ukazujući na mogućnosti različite temeljne patofiziologije depresije i mehanizma djelovanja antidepresiva između adolescenata i odraslih (Hazell, 2021).

### **Rezistencija na liječenje/refraktorna depresija**

Najnoviji podaci potvrđuju postojeća saznanja da je u slučaju lošeg odgovora na antidepresiv iz skupine SIPPS poželjniji prelazak na drugi SIPP nego prelazak na drugu skupinu antidepresiva. Elektrokonvulzivna terapija (EKT) pomoći će nekoj djeci i adolescentima s depresijom otpornom na liječenje. Ne postoji dogovorena definicija rezistencije na liječenje za djecu i adolescente. Velika studija *Treatment of SSRI-resistant Depression in Adolescents* (TORDIA) definirala je otpornost kao neadekvatan odgovor na odgovarajuće ispitivanje jednog SIPP-a, što je niži prag od onoga koji se obično koristi za odrasle. S obzirom na to da smjernice preporučuju kombinaciju SIPP-a i priznate psihoterapije za umjerenu do tešku depresiju, preporučuje se da bi kombinirano liječenje trebalo biti uvjet prije nego što se dijagnosticira otpornost na liječenje. Pregled nešto starijih podataka potvrdio je da elektrokonvulzivna terapija može biti od pomoći nekoj djeci i adolescentima koji pate od teškog refraktornog velikog depresivnog poremećaja. Do završetka liječenja otprilike polovica je pokazala odgovor, ali samo 15% bilo je u remisiji. Stope odgovora i remisije dodatno su se poboljšale tijekom 12-mjesečnog praćenja, ali nije moguće znati je li se to moglo pripisati elektrokonvulzivnoj terapiji. Preliminarni dokazi sugeriraju da bi infuzija ketamina mogla biti korisna strategija za depresiju otpornu na liječenje/refraktornu depresiju, ali su potrebni RCT dokazi. Otvoreno ispitivanje pokazalo je da je 5 od 13 (38%)

adolescenata s depresijom otpornom na liječenje odgovorilo na infuziju ketamina (Hazell, 2021).

#### **4.4.7. Terapija kod djece**

Depresija kod djece mlađe od 12 godina manje je zastupljena nego kod adolescenata, no može se pouzdano dijagnosticirati u djece u dobi od 3 godine (Bufferd i sur., 2012). Postoji znatno manje dokaza o liječenju depresije kod djece nego kod adolescenata. Upravo zbog nedostatka dokaza o korištenju antidepresiva, prvu liniju liječenja kod djece predškolske dobi predstavljaju psihosocijalne intervencije, dok se još ne zna točno djelovanje antidepresiva na mozak u razvoju (Jeffery i sur., 2005). Meta-analiza identificirala je sedam studija psihoterapijskih intervencija za djecu mlađu od 13 godina s depresijom, a mnoge od tih intervencija uključivale su kognitivno-bihevioralnu terapiju (Weisz i sur., 2006). Dječja psihofarmakoterapija je izrazito specifična i javljaju se neki problemi, primjerice etički principi koji se odnose na uključenje djece u klinička ispitivanja lijekova, kao i lažno pozitivne slike depresije te različita druga psihička odstupanja koja maskiraju simptome depresije (Kocijan Hercigonja i Hercigonja Novković, 2004). Nedavno ispitivanje koje je uspoređivalo samo psihoedukaciju s roditeljskom intervencijom otkrilo je da oba tretmana smanjuju ozbiljnost depresije kod djece u dobi od 3 do 7 godina, ali da je roditeljska intervencija pokazala dodatnu korist (Luby i sur., 2012). Kao što je ranije navedeno, jedini SIPPS odobren za upotrebu kod djece s depresijom mlađe od 12 godina je fluoksetin (Mayes i sur., 2007).

Individualna terapija fokusirana je na simptome depresije u djece, a izbor određene tehnike ovisi o djetetovoj mogućnosti razumijevanja, kao i o dobi. Terapija igrom može se provoditi individualno, ali i u obliku grupne terapije, a primjenjuje se u djece koja imaju smanjenu verbalnu komunikaciju te je potrebna prilagodba u obliku neverbalne komunikacije.

Psihoterapijske tehnike primjenjuju se u djece između 6 i 12 godina i fokusiraju se na odnose. Tijekom tog perioda kombiniraju se transferne terapije (projiciranje osjećaja prema nekoj osobi na terapeuta) s terapijom igrom, a uključuju pričanje priča, igranje životinjama i lutkama, crtanje i slično.

Pozitivni podražaji i informacije temelj su bihevioralne terapije. Tijekom bihevioralne terapije terapeut može pomoći djetetu u razumijevanju događaja, a posebno odluka odraslih koje za dijete mogu biti izrazito stresne, poput rastave braka ili gubitka roditelja.

Kognitivna terapija provodi se kod adolescenata, ali i kod djece. Budući da je jedan od simptoma depresije negativna slika vlastitog sebe, glavna zadaća terapeuta jest pomoći djetetu kako bi reevaluiralo i promijenilo mišljenje o sebi. Terapeut mora biti fleksibilan i njegova se uloga mora mijenjati od uloge eksperta, prijatelja, učitelja, do roditelja i modela.

Osim individualnih tehnika, postoje i grupne tehnike, a najzastupljenija je grupna terapija koja može pomoći djetetu da lakše izrazi svoje osjećaje u grupi, da stekne sigurnost te da uspostavi empatiju s ostalim sudionicima koji su u istoj grupi.

Roditeljski trening se također smatra važnim dijelom terapijskog procesa jer su i roditelji važan faktor kako u nastanku, tako i u terapiji depresije u djece. Trening uključuje učenje kako razgovarati s djecom i kako ih slušati.

Obiteljskom terapijom nastoje se poboljšati međusobni odnosi u obitelji koji su često poremećeni (Kocijan Hercigonja i Hercigonja Novković, 2004).

## 5. ZAKLJUČAK

Premda točan uzrok depresije nije poznat, etiologija depresije je izrazito kompleksna te uključuje različite genske i okolišne čimbenike. Patofiziologija depresije nastoji se objasniti s nekoliko hipoteza od kojih je ona koja uključuje disbalans monoaminske neurotransmisije u središnjem živčanom sustavu najpoznatija, a neurotrofna hipoteza povezana sa smanjenom neuralnom plastičnošću najnovija.

Depresija se smatra velikim javnozdravstvenim problemom zbog visoke stope prevalencije koja je u stalnom porastu. Iako se najčešće javlja u odrasloj dobi, sve je veća pojavnost depresije i u adolescenata te u dječjoj dobi. U predpubertetskom razdoblju djevojčice i dječaci imaju slične stope depresije, dok se u razdoblju puberteta i nakon puberteta depresija pojavljuje dvostruko više u djevojčica nego u dječaka.

Pristup djeci i adolescentima oboljelima od depresije treba uključivati edukaciju oboljelih i skrbnika (roditelja) o bolesti i mogućnostima liječenja, uz stalno praćenje simptoma bolesti i prepoznavanje rizičnih oblika ponašanja koja bi upućivala na pojavu suicidalnih misli i ponašanja. U tom procesu liječnici obiteljske medicine, ali i ostali zdravstveni djelatnici te odgojitelji, nastavnici, školski psiholozi i drugi uključeni u skrb o djetetu imaju bitnu ulogu. Psihoterapija prilagođena dobi, stupnju razvoja i razumijevanju samog djeteta prvi je izbor liječenja blage depresije. U slučaju umjerene do teške depresije, u terapiju se uvode antidepresivi, sa ili bez psihoterapije. Prvu liniju antidepresiva za primjenu kod djece i adolescenata predstavljaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, dok se triciklički antidepresivi ne bi trebali primjenjivati jer ne pokazuju dovoljnu učinkovitost niti zadovoljavajući profil podnošljivosti i sigurnosti. Fluoksetin je prvi izbor za terapiju depresije u djece i adolescenata i jedini odobren od strane regulatornih agencija za lijekove u toj indikaciji, dok je escitalopram odobren za primjenu u populaciji starijoj od 12 godina. Liječenje antidepresivima treba nastaviti i nakon povlačenja simptoma u razdoblju od 6 do 12 mjeseci. Za odabir lijeka važno je poznavanje farmakoloških karakteristika lijekova iz velike skupine antidepresiva, posebice farmakokinetičkih posebnosti koje su drugačije u pedijatrijskoj od odrasle populacije. Nedostatak jasnih kliničkih smjernica otežava liječenje ove teške bolesti u najosjetljivijoj dobnoj skupini, u djece i adolescenata. Stoga su kvalitetne kliničke studije i dobro poznavanje farmakološkog profila lijekova imperativ za sve uključene u istraživanje i liječenje depresije u pedijatrijskoj populaciji.

## 6. LITERATURA

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Summary of the practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2001, 40, 495–499.

Beck AT. A 60-Year Evolution of Cognitive Theory and Therapy. *Perspect Psychol Sci*, 2019, 14, 16-20.

Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues. Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46, 1503–1526.

Birmaher B, Brent DA. Depression and dysthymia. U: *Dulcan's Textbook of Child and Adolescent psychiatry*. Dulcan MK, Washington DC, American Psychiatric Press. 2010, 261-278

Boričević Maršanić V i sur. Sva lica dječje depresije. *Paediatr Croat*, 2016, 60, 119-125

Brent D, Maalouf F. Depressive disorders in childhood and adolescence. U: *Rutter's child and adolescent Psychiatry*. Thapar A, Pine DS, Leckman JF i sur. Massachusetts, Wiley-Blackwell, 2015, 874-886

Brent D, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, Asarnow JR, Keller M, et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299, 901–913.

Brent DA, Perper JA, Moritz G, Allman C, Friend A, Roth C, et al. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case–control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1993, 32, 521–529.

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, 1683–1696.

Bruno A, Dolcetti E, Rizzo FR, Fresegna D, Musella A, Gentile A, De Vito F, Caioli S, Guadalupi L, Bullitta S, Vanni V, Balletta S, Sanna K, Buttari F, Stampanoni Bassi M,



Centonze D, Mandolesi G. Inflammation-Associated Synaptic Alterations as Shared Threads in Depression and Multiple Sclerosis. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14, 169.

Bufferd SJ, Dougherty LR, Carlson GA, Rose S, Klein DN. Psychiatric disorders in preschoolers: continuity from ages 3 to 6. *Am J Psychiatry*, 2012, 169, 1157–1164.

Bukmir L, Fišić M, Popović B, Ljubotina A, Zaviđić T. Smjernice za dijagnostiku i liječenje depresivnih poremećaja. *Medix*, 2019, 135, 152-157.

Carvalho JP, Hopko DR. Behavioral theory of depression: reinforcement as a mediating variable between avoidance and depression. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 2011, 42, 154-162.

Cheetham SC, Katona CLE, Horton RW. Post-mortem studies of neurotransmitter biochemistry in depression and suicide. U: *Biological Aspects of Affective Disorders*. Horton RW, Katona CLE, London, Academic Press, 1991, 192-221

Cheung AH, Kozloff N, Sacks D. Pediatric depression: an evidence-based update on treatment interventions. *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15, 381.

Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, Ghalib K, Laraque D, Stein RE, et al. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics*, 2007, 120, 1313–1326.

Clark MS, Jansen KL, Cloy A. Treatment of Childhood and Adolescent Depression. *Am Fam Physician*, 2012, 86, 442-448

Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. *J Affect Disord*, 2020, 940-948

Compton SN, March JS, Brent D, Albano AM, 5th, Weersing R, Curry J. Cognitive-behavioral psychotherapy for anxiety and depressive disorders in children and adolescents: an evidence-based medicine review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004, 43, 930–959.

Costello E, Erkanli A, Angold A. Is there an epidemic of child or adolescent depression? *J Child Psychol Psychiatry*, 2006, 47, 1263-1271.

Costello E, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60, 837-844.

Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev*, 2005, 25, 307-339.

Daly M. Prevalence of Depression Among Adolescents in the U.S. From 2009 to 2019: Analysis of Trends by Sex, Race/Ethnicity, and Income. *J Adolesc Health*, 2022, 496-499

Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiatry*, 2006, 7-10

djecja-psihijatrija.hr. (n.d.). Depresija u dječjoj i adolescentnoj dobi. Dostupno na: <https://djecja-psihijatrija.hr/depresija-u-djecjoj-i-adolescentnoj-dobi/> , pristupljeno 15.5.2022.

Dopp RR, Mooney AJ, Armitage R, King C. Exercise for adolescents with depressive disorders: a feasibility study. *Depress Res Treat*, 2012, 2012, 257472.

Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2009, 5, 433-449

Ghandour RM, Sherman LJ, Vladutiu CJ, Ali MM, Lynch SE, Bitsko RH, Blumberg SJ. Prevalence and treatment of depression, anxiety, and conduct problems in US children. *J Pediatr*, 2019, 206, 256-267

Gispén-de-Wied CC, Westenberg HG, Thijssen JH, van Ree JM. The dexamethasone and cortisol suppression test in depression: beta-endorphin as a useful marker. *Psychoneuroendocrinology*, 1987, 12, 355-366.

Goodyer IM, Dubicka B, Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Byford S, et al. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy in adolescents with major depression treated by selective serotonin reuptake inhibitors. The ADAPT trial. *Health Technol Assess*, 2008, 12, 3-4.

Grupa autora. Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja. 2020. Dostupno na: <https://www.psihijatrija.hr/site/hrvatske-smjernice-za-lijecenje-depresije/> , pristupljeno 27.8.2022.

Hazell P. Updates in treatment of depression in children and adolescents. *Current Opinion in Psychiatry*, 2021, 593-599

Hetrick SE, Cox GR, Witt KG, Bir JJ, Merry SN. Cognitive behavioural therapy (CBT), third-wave CBT and interpersonal therapy (IPT) based interventions for preventing depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(8):CD003380.

Hughes CW, Emslie GJ, Crismon ML, Posner K, Birmaher B, Ryan N, et al. Texas Children's Medication Algorithm Project: update from Texas Consensus Conference Panel on

- Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2007, 46, 667–686.
- Jeffery DA, Sava DB, Winters NC. Depressive disorders. U: *Child and Adolescents Psychiatry The Essentials*. Cheng K, Myers KM eds., Philadelphia, Lippincott Williams-Wilkins, 2005, 169-210.
- Jonsson U, Bohman H, von Knorring L, Olsson G, Paaren A, von Knorring AL. Mental health outcome of long-term and episodic adolescent depression: 15-year follow-up of a community sample. *J Affect Disord*, 2011, 130, 395-404
- Juul EML, Hjemdal O, Aune T. Prevalence of depressive symptoms among older children and young adolescents: a longitudinal population-based study. *Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol*, 2021, 9, 64-72.
- Kadriu B, Musazzi L, Henter ID, Graves M, Popoli M, Zarate CA. Glutamatergic Neurotransmission: Pathway to Developing Novel Rapid-Acting Antidepressant Treatments. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 119–135
- Karlović D. Depresija: klinička obilježja i dijagnoza. *Medicus*, 2017, 26, 161-165.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, ur. *Temeljna i klinička farmakologija*. Zagreb, Medicinska naklada, 2020., str. 509-530.
- Kema IP, de Vries EG, Maskiet FA. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 2000, 747, 33-48.
- Klimek V, Stockmeier C, Overholser J i sur. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J Neurosci*, 1997, 17, 8451-8458
- Kocijan Hercigonja D, Hercigonja Novković V. Depresija kod djece. *Medicus*, 2004, 13, 89-93
- Ledić L, Šušac A, Ledić S, Babić R, Babić D. Depresija u djece i adolescenata. *Zdravstveni glasnik*, 2019, 5, 75-85.
- Lenz V, Vinković M, Degmečić D. Pojavnost depresije, anksioznosti i fobija u studentskoj populaciji Medicinskog i Pravnog fakulteta u Osijeku. *Soc Psihijat*, 2016, 120-129
- Levinson DF, The Genetics of Depression: A Review. *Biol Psychiatry*, 2006, 60, 84-92

Li K, Zhou G, Xiao Y, et al. Risk of Suicidal Behaviors and Antidepressant Exposure Among Children and Adolescents: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Psychiatry*, 2022, 13:880496

Luby J, Lenze S, Tillman R. A novel early intervention for preschool depression: findings from a pilot randomized controlled trial. *J Child Psychol Psychiatry*, 2012, 53, 313–322

Maier SF, Seligman ME. Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychol Rev*, 2016, 123, 349-367

March JS, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292, 807–820.

Mayes TL, Tao R, Rintelmann JW, Carmody T, Hughes CW, Kennard BD, et al. Do children and adolescents have differential response rates in placebo-controlled trials of fluoxetine? *CNS Spectr*, 2007, 12, 147–154.

McIntosh J. What is serotonin and what does it do?, 2020. Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/232248> , pristupljeno 31.8.2022.

McLeod S. Psychological Theories of Depression, 2015. Dostupno na: <https://www.simplypsychology.org/depression.html#be> , pristupljeno 28.8.2022.

Meana JJ, Barturen F, Garcia-Sevilla JA. Alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors in the brain of suicide victims: increased receptor density associated with major depression. *Biol Psychiatry*, 1992, 31, 471-490

Min W, Liu C, Yang Y, et al. Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal/thyroid (HPA/HPT) axes correlated with the clinical manifestations of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39, 206-211.

Monteleone P, Maj M. The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18, 701–711.

NICE smjernice. Depression in children and young people: identification and management, 2019. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134/chapter/Recommendations> , pristupljeno 1.9.2022.

Nickerson C. What Is Learned Helplessness and Why Does it Happen?, 2022. Dostupno na: <https://www.simplypsychology.org/learned-helplessness.html> , pristupljeno 30.8.2022.

Nikolić S., Marangunić M. i sur. Dječja i adolescentna psihijatrija. Zagreb, Školska knjiga, 2004.

Ordway GA, Szebeni A, Chandley MJ, Stockmeier CA, Crawford J, Szebeni K. Norepinephrine: A Broken Spoke on the Wheel of Depression. U: Catecholamine Research in the 21st Century. Academic Press, 2014, 155-156

Osman A, Gutierrez PM, Bagge CL, Fang Q, Emmerich A. Reynolds adolescent depression scale-second edition: a reliable and useful instrument. J Clin Psychol, 2010, 66(12), 1324-1345

Owens MJ, Nemeroff CB. Role od serotonin in pathophysiology of depression: focus on the serotonin receptor. Clin Chem, 1994, 40, 288-295

Paradžik LJ. Depresija kod djece i mladih, 2021. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/34766/Depresija-kod-djece-i-mladih.html> , pristupljeno 30.5.2022.

Petersen AC, Compas BE, Brooks-Gunn J, Stemmler M, Ey S, Grant KE. Depression in adolescence. Am Psychol, 1993, 48, 155-168.

Ribeiro Â, Ribeiro JP, von Doellinger O. Depression and psychodynamic psychotherapy. Braz J Psychiatry, 2018, 40, 105-109.

Ričković V. i Ladika M. Mentalno zdravlje djece i adolescenata: prevalencija i specifičnosti mentalnih poremećaja. Hrvatski časopis za javno zdravstvo, 2021, 32-38.

Rudan V, Tomac A. Depresija u djece i adolescenata. Medicus, 2009, 18, 173-179

Saluja G, Iachan R, Scheidt PC, Overpeck MD, Sun W, Giedd JN. Prevalence of and risk factors for depressive symptoms among young adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004, 158, 760-765.

Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. Neuropharmacology, 2012, 62, 63-77.

Schatzberg AF, Rosenbaum AH, Orsulak PJ i sur. Toward a biochemical classification of depressive disorders, X: urinary catecholamines, their metabolites and D-type scores in subgroups of depressive disorders. Arch Gen Psychiatry, 1989, 46, 260-268

Shamseddeen W, Clarke G, Wagner KD, Ryan ND, Birmaher B, Emslie G, et al. Treatment-resistant depressed youth show a higher response rate if treatment ends during summer school break. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2011, 50, 1140–1148.

Spijker J, de Graaf R, Ten Have M, Nolen WA, Speckens A. Predictors of suicidality in depressive spectrum disorders in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2010, 45, 513–521.

Stein RE, Zitner LE, Jensen PS. Interventions for adolescent depression in primary care. Pediatrics, 2006, 118, 669–682

Struktura dopamina. Dostupno na:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dopamine#section=2D-Structure> , pristupljeno 31.5.2022.

Struktura glutamata. Dostupno na:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glutamate#section=2D-Structure> , pristupljeno 20.6.2022.

Struktura noradrenalina. Dostupno na:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439260#section=2D-Structure> , pristupljeno 31.5.2022.

Struktura serotonina. Dostupno na:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Serotonin#section=2D-Structure> , pristupljeno 31.5.2022.

Štrkalj Ivezić S, Folnegović-Šmalc V, Bagarić A. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza depresivnog poremećaja – MKB-10 klasifikacija. Zagreb, Hrvatski liječnički zbor, 2001.

Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. Depress Anxiety, 2014, 31, 459-471.

Vitiello B, Brent DA, Greenhill LL, Emslie G, Wells K, Walkup JT, et al. Depressive symptoms and clinical status during the Treatment of Adolescent Suicide Attempters (TASA)

Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2009, 48, 997–1004. Wartberg L, Kriston L, Thomasius R. Depressive symptoms in adolescents. *Dtsch Arztebl Int*, 2018, 115, 549-555.

Weisz JR, McCarty CA, Valeri SM. Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 2006, 132, 132–149.

Westrin Ö, Lam RW. Seasonal affective disorder: a clinical update. *Ann Clin Psychiatry*, 2007, 19, 239– 246

Woldu H, Porta G, Goldstein T, Sakolsky D, Perel J, Emslie G, et al. Pharmacokinetically and clinician-determined adherence to an antidepressant regimen and clinical outcome in the TORDIA trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50, 490–498.

World Health Organisation (WHO). Depression, 2021. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> , pristupljeno 21.4.2022.

Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11, 589-599

Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, Yu S, Liu H. The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14, 82.

Zalar B, Blatnik A, Maver A, Klemenc-Ketiš Z, Peterlin B. Family History as an Important Factor for Stratifying Participants in Genetic Studies of Major Depression. *Balkan J Med Genet*, 2018, 21, 5-12.

Zalsman G, Brent DA, Weersing VR. Depressive disorders in childhood and adolescence: an overview epidemiology, clinical manifestation and risk factors. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am*, 2006, 15, 827-841.

Zuckerbrot RA, Cheung A, Jensen PS, Stein REK, Laraque D; GLAD-PC STEERING GROUP. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part I. Practice Preparation, Identification, Assessment, and Initial Management. *Pediatrics*, 2018, 141(3):e20174081.

## **7. SAŽETAK / SUMMARY**

Depresija je vrlo čest mentalni poremećaj koji pogađa čitavu svjetsku populaciju, javlja se u približno 5-6% odraslih osoba, a zabrinjavajuća činjenica jest da se javlja i u 2% dječje populacije te 4-8% adolescenata. Cilj ovog diplomskog rada jest ukazati na ozbiljan društveni

problem te na važnost ranog kognitivno-bihevioralnog psihoterapijskog i farmakoterapijskog pristupa oboljelima. Prilikom dijagnosticiranja depresije važno je razlikovati kliničko depresivno stanje od normalne tuge i promjena raspoloženja. Nastanak i razvoj depresije nastoji se objasniti različitim biološkim hipotezama, kao što su genska predispozicija, smanjena količina ili funkcija monoamina u središnjem živčanom sustavu, smanjene razine glutamata i neurotrofnog čimbenika moždanog podrijetla, stanje upale, hormonalni poremećaji, dok s druge strane postoje razne psihosocijalne teorije poput psihodinamske, bihevioralne, kognitivne te humanističkog pristupa razvoju depresije. Početno liječenje depresije, posebice blažeg oblika, u djece i adolescenata čini psihoedukacija uz praćenje stanja pacijenta 6-8 tjedana prije samog liječenja antidepresivima ili psihoterapije. U slučaju blage depresije, aktivna podrška i praćenje obiteljskih liječnika pokazala se kao važna terapijska strategija, a između ostalog uključuje zakazivanje čestih kontrolnih posjeta. U slučaju umjerene do teške depresije, uvodi se farmakoterapija i/ili psihoterapija. Prvu liniju antidepresiva za primjenu kod djece i adolescenata predstavljaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, odnosno fluoksetin koji je jedini odobren od strane regulatornih agencija za lijekove, dok je escitalopram odobren za primjenu u pedijatrijskoj populaciji starijoj od 12 godina. Farmakokinetika lijekova zbog fizioloških posebnosti u dječjoj dobi je drugačija, što podrazumijeva prilagodbu doze i intervala doziranja. Liječenje antidepresivima treba nastaviti i nakon povlačenja simptoma u razdoblju od 6 do 12 mjeseci. Elektrokonvulzivna terapija primjenjuje se kod teškog oblika depresije sa ili bez psihotičnih simptoma, i to nakon slabog ili nikakvog odgovora na farmakoterapiju u kombinaciji sa psihoterapijom.

Depresija, čija prevalencija u dječjoj i adolescentskoj dobi kontinuirano raste, predstavlja sve veći problem, kako oboljelima i njihovim skrbnicima, tako i svim dionicima uključenima u odgoj i pružanje skrbi toj najosjetljivijom populaciji. Poseban izazov predstavlja terapija, gdje nedostaje jasnih smjernica, što ukazuje na nužnost dobro dizajniranih kliničkih studija kako bi se osigurala dugoročno učinkoviti i sigurni terapijski pristupi temeljeni na dokazima.

Depression is a very common mental disorder that affects the entire world population, it occurs in approximately 5-6% of the adults, and the worrying fact is that it also occurs in 2% of the children's population and 4-8% of the younger population. The aim of this thesis is to point out a serious social problem and the importance of an early cognitive-behavioral psychotherapeutic and pharmacotherapeutic approach. When diagnosing depression, it is important to distinguish a clinically clear depressive state from normal sadness, and criteria



for a depressive episode include depressed mood, loss of interest and pleasure for at least 2 weeks, and changes from previous functioning. The origin and development of depression is trying to be explained by different biological hypotheses, such as genetic predisposition, reduced amount or function of monoamines, reduced level of glutamate and brain-derived-neurotrophic factor, inflammatory state, hormonal disorders, while on the other hand there are various psychosocial theories such as psychodynamic, behavioral, cognitive and humanistic approach to the development of depression. The initial treatment of depression among children and adolescents consists of psychoeducation, and it is necessary to monitor the patient's condition for 6-8 weeks using validated scales before treatment with antidepressants or psychotherapy. In the case of mild depression, active support and monitoring by family doctors has proven to be an important therapeutic strategy, and among other things, it includes scheduling frequent control visits. In the case of moderate to severe depression, family doctors should consult with mental health services and then begin with antidepressant therapy or psychotherapy. The first line of antidepressants for children and adolescents are selective serotonin reuptake inhibitors, while tricyclic antidepressants should be removed from therapy because they do not show sufficient effectiveness, and in addition, they cause serious side-effects that are fatal in case of overdose. Fluoxetine is the best choice for the treatment of depression among children and adolescents because it is the only one approved by the FDA for this use, while escitalopram is approved for use in the pediatric population older than 12 years. The metabolism of drugs in children and adolescents differs from that in adults, it is increased in children and adolescents, therefore withdrawal symptoms may occur and for this reason the dosage should be adjusted. Treatment with antidepressants should be continued even after the withdrawal of symptoms for a period of 6 to 12 months. The therapy should not be stopped suddenly, the dose should be gradually reduced, otherwise a withdrawal syndrome could occur. Electroconvulsive therapy is used in severe depression with or without psychotic symptoms, i.e. after a weak or no response to pharmacotherapy in combination with psychotherapy. Depression, whose prevalence in children and adolescents is continuously increasing, is a growing problem, both for sufferers and their caregivers, as well as for all stakeholders involved in the education and provision of care to this most sensitive population. A particular challenge is therapy, where there is a lack of clear guidelines, which indicates the necessity of well-designed clinical studies to ensure long-term effective and safe evidence-based therapeutic approaches.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### DEPRESIJA U DJECE I ADOLESCENATA – IZAZOVI I TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

Marija Andrišek

#### SAŽETAK

Depresija je vrlo čest mentalni poremećaj koji pogađa čitavu svjetsku populaciju, javlja se u približno 5-6% odraslih osoba, a zabrinjavajuća činjenica jest da se javlja i u 2% dječje populacije te 4-8% adolescenata. Cilj ovog diplomskog rada jest ukazati na ozbiljan društveni problem te na važnost ranog kognitivno-bihevioralnog psihoterapijskog i farmakoterapijskog pristupa oboljelima. Prilikom dijagnosticiranja depresije važno je razlikovati kliničko depresivno stanje od normalne tuge i promjena raspoloženja. Nastanak i razvoj depresije nastoji se objasniti različitim biološkim hipotezama, kao što su genska predispozicija, smanjena količina ili funkcija monoamina u središnjem živčanom sustavu, smanjene razine glutamata i neurotrofnog čimbenika moždanog podrijetla, stanje upale, hormonalni poremećaji, dok s druge strane postoje razne psihosocijalne teorije poput psihodinamske, bihevioralne, kognitivne te humanističkog pristupa razvoju depresije. Početno liječenje depresije, posebice blažeg oblika, u djece i adolescenata čini psihoedukacija uz praćenje stanja pacijenta 6-8 tjedana prije samog liječenja antidepresivima ili psihoterapije. U slučaju blage depresije, aktivna podrška i praćenje obiteljskih liječnika pokazala se kao važna terapijska strategija, a između ostalog uključuje zakazivanje čestih kontrolnih posjeta. U slučaju umjerene do teške depresije, uvodi se farmakoterapija i/ili psihoterapija. Prvu liniju antidepresiva za primjenu kod djece i adolescenata predstavljaju selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, odnosno fluoksetin koji je jedini odobren od strane regulatornih agencija za lijekove, dok je escitalopram odobren za primjenu u pedijatrijskoj populaciji starijoj od 12 godina. Farmakokinetika lijekova zbog fizioloških posebnosti u dječjoj dobi je drugačija, što podrazumijeva prilagodbu doze i intervala doziranja. Liječenje antidepresivima treba nastaviti i nakon povlačenja simptoma u razdoblju od 6 do 12 mjeseci. Elektrokonvulzivna terapija primjenjuje se kod teškog oblika depresije sa ili bez psihotičnih simptoma, i to nakon slabog ili nikakvog odgovora na farmakoterapiju u kombinaciji sa psihoterapijom.

Depresija, čija prevalencija u dječjoj i adolescentskoj dobi kontinuirano raste, predstavlja sve veći problem, kako oboljelima i njihovim skrbnicima, tako i svim dionicima uključenima u odgoj i pružanje skrbi toj najosjetljivijom populaciji. Poseban izazov predstavlja terapija, gdje nedostaje jasnih smjernica, što ukazuje na nužnost dobro dizajniranih kliničkih studija kako bi se osigurala dugoročno učinkoviti i sigurni terapijski pristupi temeljeni na dokazima.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 53 stranice, 9 grafičkih prikaza, 6 tablica i 92 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: depresija, adolescenti, djeca, teorije o razvoju depresije, dijagnostika, epidemiologija, psihoterapija, farmakoterapija

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Živka Juričić**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2022.

## **Basic documentation card**

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Pharmacology  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### **DEPRESSION AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS – CHALLENGES AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES**

**Marija Andrišek**

#### **SUMMARY**

Depression is a very common mental disorder that affects the entire world population, it occurs in approximately 5-6% of the adults, and the worrying fact is that it also occurs in 2% of the children's population and 4-8% of the younger population. The aim of this thesis is to point out a serious social problem and the importance of an early cognitive-behavioral psychotherapeutic and pharmacotherapeutic approach. When diagnosing depression, it is important to distinguish a clinically clear depressive state from normal sadness, and criteria for a depressive episode include depressed mood, loss of interest and pleasure for at least 2 weeks, and changes from previous functioning. The origin and development of depression is trying to be explained by different biological hypotheses, such as genetic predisposition, reduced amount or function of monoamines, reduced level of glutamate and brain-derived-neurotrophic factor, inflammatory state, hormonal disorders, while on the other hand there are various psychosocial theories such as psychodynamic, behavioral, cognitive and humanistic approach to the development of depression. The initial treatment of depression among children and adolescents consists of psychoeducation, and it is necessary to monitor the patient's condition for 6-8 weeks using validated scales before treatment with antidepressants or psychotherapy. In the case of mild depression, active support and monitoring by family doctors has proven to be an important therapeutic strategy, and among other things, it includes scheduling frequent control visits. In the case of moderate to severe depression, family doctors should consult with mental health services and then begin with antidepressant therapy or psychotherapy. The first line of antidepressants for children and adolescents are selective serotonin reuptake inhibitors, while tricyclic antidepressants should be removed from therapy because they do not show sufficient effectiveness, and in addition, they cause serious side-effects that are fatal in case of overdose. Fluoxetine is the best choice for the treatment of depression among children and adolescents because it is the only one approved by the FDA for this use, while escitalopram is approved for use in the pediatric population older than 12 years. The metabolism of drugs in children and adolescents differs from that in adults, it is increased in children and adolescents, therefore withdrawal symptoms may occur and for this reason the dosage should be adjusted. Treatment with antidepressants should be continued even after the withdrawal of symptoms for a period of 6 to 12 months. The therapy should not be stopped suddenly, the dose should be gradually reduced, otherwise a withdrawal syndrome could occur. Electroconvulsive therapy is used in severe depression with or without psychotic symptoms, i.e. after a weak or no response to pharmacotherapy in combination with psychotherapy. Depression, whose prevalence in children and adolescents is continuously increasing, is a growing problem, both for sufferers and their caregivers, as well as for all stakeholders involved in the education and provision of care to

this most sensitive population. A particular challenge is therapy, where there is a lack of clear guidelines, which indicates the necessity of well-designed clinical studies to ensure long-term effective and safe evidence-based therapeutic approaches.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 53 pages, 9 figures, 6 tables and 92 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *depression, adolescents, children, depression theories, diagnostics, epidemiology, psychotherapy, pharmacotherapy*

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Živka Juričić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2022.

