

Antidepresivi – istraživanja i primjena

Fabjan Petrić
Filozofski fakultet u Zagrebu
Odsjek za psihologiju
ORCID: 0000-0002-3309-4299

Sažetak

Jedni od najkorištenijih psihofarmaka zasigurno su antidepresivi – lijekovi koji se koriste u liječenju depresije, ali i anksioznih smetnji, poremećaja ličnosti, psihoza, poremećaja hranjenja, pa čak i neuralgija. U radu se nalazi kratka povijest i podjela antidepresiva, opis mehanizama njihovog djelovanja na primjeru SIPPS antidepresiva (selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina) te prikaz istraživanja efikasnosti antidepresiva kod različitih patologija. Također, izneseni su potencijalni prediktori dobrog terapijskog odgovora, od kojih se posebno ističu polimorfizmi određenih gena. Razmatraju se i različite strategije pri odabiru i provođenju terapije antidepresivima uz poseban naglasak na kombinaciju sa psihoterapijom (najviše s onim pravcima koji se temelje na kognitivno – bihevioralnim paradigmama). Dan je i kratki prikaz nuspojava koje se vezuju uz različite antidepresive. Na koncu se donosi sažeti prikaz smjernica britanske NICE za terapiju antidepresivima te se razmatraju određeni razlozi otpora prema terapiji antidepresivima i psihofarmacima općenito.

Ključne riječi: antidepresivi, geni, monoamini, psihoterapija, prediktori, serotonin, terapijski odgovor

Postoji više načina kako se mogu podijeliti antidepresivi, no većina suvremenih podjela temelji se na različitim mehanizmima djelovanja. Stoga se i u ovom radu donosi jedna takva podjela (Tablica 1). Primjećuje se kako većina antidepresiva utječe na monoaminske sustave. Monoamini su amini koji u sebi imaju jednu amino skupinu (NH_2), te su nastali iz različitih aminokiselina. Monoamini se dijele u dvije velike skupine: katekolamini i indolamini. Katekolaminima (nastaju iz aminokiseline tirozin) pripadaju adrenalin, noradrenalin i dopamin, dok u indolamine spadaju serotonin (nastaje iz aminokiseline triptofan), histamin i melatonin, iako se histamin ponekad ubraja u zasebnu skupinu jer sadrži imidazolski prsten (Karlović, 2016). Valja napomenuti kako ova podjela proizlazi iz određenih strukturalnih kemijskih značajki navedenih spojeva, no ona nije definitivna te se u različitoj literaturi mogu pronaći i drugačije klasifikacije (Lacković, 2005).

Smatra se kako je prvi antidepresiv bio triciklički antidepresiv (nazivaju se tako jer njihovi spojevi imaju tri atomska prstena) imipramin koji je sintetiziran 1945. godine pod nazivom G22355 (Pereira i Hiroaki-Sato, 2018). Bila je riječ prvenstveno o antihistaminiku, koji je zbog sličnosti s nekim spojevima koji su djelovali kao antipsihotici testiran upravo u psihijatrijskom okruženju te se, iako nije imao antipsihotični učinak, pokazao kao jako učinkovit tretman za one s endogenom (biološki uzrokovanom) depresijom (Pereira i Hiroaki-Sato, 2018). Prva ovakva istraživanja proveo je Roland Kuhn 1956., a svoje je rezultate obznanio 1957. godine u jednom njemačkom časopisu i na svjetskoj konferenciji psihijatara u Zürichu, stoga ovu godinu možemo uzeti kao početak primjene antidepresiva (López-Muñoz i Alamo, 2009). Iza imipramina uslijedio je period sinteze i korištenja čitavog niza različitih tricikličkih i tetracikličkih antidepresiva. Drugi razlog zašto je 1957. godina ključna za povijest antidepresiva je i činjenica da su te iste godine trojica američkih psihijatara na skupštini Američke psihijatrijske asocijacije iznijela dokaze o antidepresivnom učinku iproniazida, koji pripada u inhibitore monoaminooksidaze (MAOI) i koji se inače koristio kao lijek za tuberkulozu (López-Muñoz i Alamo, 2009). Vjerojatno je, upravo prilikom ranijih testiranja jednog sličnog spoja, izoniazida, koji se također koristio kao lijek za tuberkulozu, američki psihijatar Max Lurie skovao naziv „antidepresiv“ (Pereira i Hiroaki-Sato, 2018). Također, ovo je bio tek prvi spoj iz ove skupine lijekova koja se nastavila razvijati velikom brzinom.

Sinteza, otkriće antidepresivnih učinaka i početak masovne primjene ovih dvaju lijekova u 1950-im godinama donijeli su veliki napredak u psihijatrijskoj praksi, ali i sintezi novih psihofarmaka te općenito napredak u razumijevanju neurotransmisije i njenih učinaka na psihičke procese. Uporaba ovih dvaju lijekova potaknula je razvoj monoaminske

teorije depresije, odnosno katekolaminske teorije, prema kojoj je biološka osnova depresije nedostatak adrenalina i noradrenalina u sinapsama središnjeg živčanog sustava. Ipak, već od 1960-ih počinje se raspravljati o tome kako MAOI i triciklički antidepresivi svoj učinak ostvaruju prvenstveno preko serotonina (5-hidroksitriptamin ili 5-HT) i njegovih receptora. Ova su istraživanja kulminirala sintezom fluoksetina, prvog selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina, koji se, za razliku od svojih prethodnika, sintetizirao i istraživao ciljano kao antidepresiv (López-Muñoz i Alamo, 2009). On je bio jednako učinkovit kao i njegovi triciklički prethodnici, ali nije poput njih djelovao antikolinergički niti je ugrožavao rad srca te ga je, nakon niza istraživanja 1980-ih, konačno 1987. godine američka Agencija za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) odobrila pod komercijalnim imenom *Prozac*. Nakon njega, različite su kompanije vrlo brzo počele proizvoditi vlastite selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina s ponešto različitim svojstvima. Uskoro je uslijedila sinteza, razvoj, testiranje i stavljanje na tržište drugih selektivnih inhibitora ponovne pohrane različitih monoamina. Tako postoje selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (SIPPN), selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i serotonina (SIPPNS), selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (SIPPND), serotoninški antagonisti/inhibitori ponovne pohrane (SAPP) te serotoninški parcijalni agonisti i inhibitori ponovne pohrane (SPAIPP), a vjerojatno će se razviti i novi (Stahl, 2017).

Danas se sve više razvijaju antidepresivi koji se ne temelje na katekolaminima (noradrenalin, epinefrin, dopamin) ili serotoninu, već na ostalim monoaminima ili čak drugim neurotransmitorskim sustavima. Tako primjerice modulator glutamatskog sustava ketamin (inače anestetik koji se često zlorabi), koji djeluje na NMDA receptore, pokazuje antidepresivna svojstva (Pereira i Hiroaki-Sato, 2018). Isto tako antagonisti receptora oslobađajućeg faktora kortikotropina, antagonisti određenih receptora tahikinina, oreksini, melatonin kao i oksitocin i vazopresin te čitav niz spojeva u središnjem živčanom sustavu imaju potencijalnu ulogu u depresivnim i anksioznim stanjima te su potencijalna augmentacija ili čak zamjena trenutnih antidepresiva i psihofarmaka općenito (Karlović, 2016). Od biljnih pripravaka posebno se često primjenjuje i istražuje gospina trava (*Hypericum perforatum L.*), poznata i kao kantarion ili *St. John's wort*.

Tablica 1. Podjela antidepresiva prema mehanizmima djelovanja uz primjere nekih spojeva iz pripadajućih kategorija te najčešće patologije za koje se navedeni spojevi propisuju (prema DeBattista, 2011; Begić 2021)

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI)	moklobemid	Veliki depresivni poremećaj (kada drugi lijekovi nemaju učinka)
Inhibitori ponovne pohrane monoamina (IPPMA)	amitriptilin, imipramin	Veliki depresivni poremećaj, mješoviti anksiozni i depresivni poremećaj, noćna enureza
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS)	fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram, escitalopram	Veliki depresivni poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj, mješoviti anksiozni i depresivni poremećaj, panični poremećaj, OKP, PTSP, poremećaji prehrane
Selektivni inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (SIPPN)	maprotilin, reboksetin, edivoksetin, atomoksetin	Veliki depresivni poremećaj, ADHD
Inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (IPPSN)	venlafaksin, desvenlafaksin, duloksetin, milnacipran	Veliki depresivni poremećaj, kronični bolni poremećaj, fibromialgija
Inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (IPPND)	bupropion	Veliki depresivni poremećaj, prestanak pušenja
Antagonisti serotonina i noradrenalina	mianserin, mitrazapin	Veliki depresivni poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj, kronična bol
Dualni serotoninergički antidepresivi – antagonisti serotoninergičkih receptora i inhibitori ponovne pohrane serotonina (SAPP)	trazodon, nefazodon	Veliki depresivni poremećaj, sedacija

Pojačivači ponovne pohrane serotonina (PPPS)	tianeptin	Veliki depresivni poremećaj, mješoviti anksiozni i depresivni poremećaj, liječenje alkoholizma
Serotoninergički antidepresivi s multimodalnim djelovanjem	vortioksetin	Veliki depresivni poremećaj
Agonisti melatonina	agomelatin	Veliki depresivni poremećaj (kod odraslih)
Serotoninski parcijalni agonisti/ inhibitori ponovne pohrane (SPAIPP)	vilazodon	Veliki depresivni poremećaj (kod nekih pojačava učinkovitost i podnošljivost drugih antidepresiva)
Triciklički antidepresivi	klomipramin, imipramin, amitriptilin	Veliki depresivni poremećaj (kada drugi lijekovi nemaju učinka), OKP, kronični bolni poremećaj, inkontinencija
Tetraciklički antidepresivi	mitrazapin	Veliki depresivni poremećaj, sedacija

Mehanizmi djelovanja antidepresiva – monoaminski sustavi

Kao što je već istaknuto, većina antidepresiva svoj antidepresivni, ali i anksiolitički, analgetički i svaki drugi učinak ostvaruje utječući na neurotransmisiju – proces komunikacije između neurona posredovan kemijskim tvarima, neurotransmiterima. Prema monoaminskoj teoriji depresije, glavni uzrok njenog nastanka, ali i nastanka nekih drugih psihopatoloških fenomena, poremećaj je nekog monoaminskog sustava (Stahl, 2017). Ipak, pretpostavke o kakvom se točno poremećaju monoaminskog sustava radi, razvijale su se tijekom vremena. Prvo je prevladavalo mišljenje, koje se i danas može čuti u popularnim raspravama na ovu temu, kako je jednostavno riječ o premaloj koncentraciji monoamina (npr. serotonina). Zatim da je riječ o nefunkcioniranju receptora za monoamine. Ipak, ovo je objašnjenje previše jednostavno te su ga zamijenile ideje o nefunkcioniranju određenih receptora te o poremećenoj regulaciji sinteze receptora, kao i o poremećaju sinaptičke plastičnosti (Stahl, 2017).

Zbog čestine njihove uporabe, valja razmotriti djelovanje spojeva koji blokiraju monoaminske prijenosnike, odnosno time sprečavaju ponovnu pohranu (engl. *reuptake*) neurotransmitera u presinaptički neuron. Naime, određeni spojevi blokiraju rad prijenosnika za serotonin, noradrenalin i dopamin (tzv. SERT, NERT i DAP), što automatski dovodi do povećanja koncentracije ovih monoamina u mozgu, odnosno sinapsama (Stahl, 2017). No, njihov psihofarmakološki učinak najčešće nastaje nakon nekoliko tjedana, a znaju mu prethoditi neugodne nuspojave i pogoršanje simptoma. Upravo ovo, prema Stahlu (2017), upućuje na objašnjenje mehanizma njihovog djelovanja. Naime, antidepresiv koji djeluje na serotoninski sustav blokira djelovanje proteina SERT-a (serotoninski transporter ili pumpa koja vraća serotonin natrag u presinaptički neuron) tako što se veže na njega i to odmah dovodi do povećanja koncentracije serotonina u sinapsi (Stahl, 2017). Od glavnog je značenja ovo povećanje serotonina za 5-HT_{1A} receptore, koji se nalaze na dendritima i staničnom tijelu presinaptičkog neurona i čijom se aktivacijom obustavlja daljnja sinteza i otpuštanje serotonina u sinaptičku pukotinu (Karlović, 2016). Zatim, ta povećana koncentracija serotonina na 5-HT_{1A} autoreceptorima uzrokuje tzv. *down* regulaciju (stanica sintetizira manje receptora) somatodendritičkih 5-HT_{1A} autoreceptora (Stahl, 1994). Odnosno, zbog njihove pojačane aktivnosti šalje se poruka jezgri stanice da nema potrebe za sintezom novih 5-HT_{1A} receptora jer ovi postojeći „hvataju“ dovoljno serotonina. Kada se njihova aktivnost smanji, odnosno kad se smanji njihov broj, povećava se šansa za nastanak i učestalost otpuštanja serotonina u sinaptičku pukotinu, što uzrokuje daljnje živčane impulse u drugim serotoninskim neuronima koji se sinaptički nadovezuju na ovaj. Vrijeme potrebno da se smanji broj 5-HT_{1A} autoreceptora može se poklopiti s vremenom potrebnim da se postigne antidepresivni

učinak, a pogoršanje simptoma i neugodne nuspojave mogu se poklopiti s periodom u kojem je, zbog povećane aktivnosti inhibicijskih autoreceptora, broj živčanih impulsa u ovim neuronima dodatno smanjen. Iz ovoga proizlazi da uzrok depresije zapravo nije manjak serotonina ili neispravnost serotoninskih receptora, nego *up* regulacija, odnosno prekomjeran broj 5-HT_{1A} receptora. Stoga možemo reći kako se, prema ovom objašnjenju, antidepresivni učinak postiže mehanizmom negativne povratne sprege. MAOI, odnosno inhibitori monoaminoooksidaze, isto ostvaruju svoj terapijski učinak tako što povećavaju količinu monoaminskih neurotransmitera u mozgu, samo što, za razliku od selektivnih inhibitora ponovne pohrane, ne djeluju na pumpe (transportere) različitih neurotransmitera, nego inhibiraju djelovanje enzima monoaminoooksidaze (točnije MAO A) koja razgrađuje monoaminske neurotransmitore (Stahl, 2017). Možemo pretpostavljati da, kada se poveća koncentracija monoamina, događaju se slični procesi kao i kod selektivnih inhibitora, odnosno dolazi do *down* regulacije određenih receptora. Triciklički antidepresivi djeluju slično kao i selektivni inhibitori, odnosno blokiraju ponovni unos serotonina i noradrenalina, ali uz ometanje rada transportera za ponovni unos vezuju se i kao kompetitivni antagonisti (vezuju se na receptor, ali ga ne aktiviraju) muskarinskih kolinergičkih receptora, histaminskih H₁ receptora, alfa 1 adrenergičkih receptora i naponskih natrijevih kanala (Stahl, 2017). Opet, nakon što izvrše svoj utjecaj na prijenosnike, možemo pretpostavljati da dolazi do *down* regulacije. Ipak, valja napomenuti kako postoje nalazi da TCA, kao i elektrokonvulzivna terapija, čine osjetljivijima 5-HT_{1A} receptore koji nisu autoreceptori te upravo na taj način pospješuju serotoninsku transmisiju i ostvaruju antidepresivni učinak (Blier i Abbott, 2001).

Postoji i neurotrofna hipoteza depresije, odnosno teorija koja etiologiju i/ili patogenezu depresije prvenstveno traži u smanjenju broja neurona i sinaptičkih veza u određenim dijelovima mozga. Naime, neurotrofni moždani čimbenik (*Brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) je protein ključan za održavanje te nastanak i diferencijaciju neurona i sinaptičkih veza (Purves i sur., 2016). Postoji puno nalaza koji potvrđuju smanjenje volumena mozga u određenim regijama kod depresivnih bolesnika te da je količina BDNF-a u likvoru i serumu također smanjena, dok dolazi do povećanja njegove koncentracije uslijed terapije antidepresivima (DeBattista, 2011). Valja napomenuti da se ova teorija ne kosi s neurotransmisijom teorijama, dapače, povećana neurotransmisija koja nastaje uslijed *down* regulacije inhibicijskih autoreceptora isto pospješuje stvaranje novih sinaptičkih veza (Purves i sur., 2016).

Učinkovitost terapije antidepresivima

Učinkovitost ove vrste psihofarmaka predmet je žustrih rasprava. Treba naglasiti kako je odgovor na općenito pitanje o njihovoj učinkovitosti nemoguć jer ona ne ovisi samo o skupini antidepresiva, već i o pojedinom spoju te patologiji koja se njime pokušava tretirati (jer se antidepresivi, kako je već rečeno, primjenjuju za čitav niz psihijatrijskih i nepsihijatrijskih tegoba). Problem postaje još kompleksniji ako uzmemo u obzir metodološke probleme kao što su oni vanjske valjanosti, kriterija uzimanja studija u metaanalize, neobjavljivanja radova koji sugeriraju neučinkovitost, probleme mjerenja terapijskog odgovora i sumnje u lažne nalaze učinkovitosti (zbog činjenice da veliki broj studija naručuju i provode farmaceutske tvrtke). Nemoguće je u ograničenom prostoru dati popis svih značajnijih radova na ovu temu, no možemo kratko razmotriti za koje se sve tegobe provjeravala učinkovitost ove skupine psihofarmaka i ilustrirati nepostojanje konsenzusa oko ovog problema. Radovi čije zaključke i rezultate donosimo, odabrani su na temelju relativno visoke citiranosti (ovisno o bazi podataka koja se pretražuje), po tome što se bave različitim patologijama ili donose neočekivane ideje, nalaze i zaključke u raspravu (npr. Moncrieff i sur., 2022).

Tako primjerice Zhou i suradnici (2020), u svojoj metaanalizi zaključuju kako je fluoksetin (lijek iz SIPPS skupine) sam ili u kombinaciji s kognitivno-bihevioralnom terapijom (KBT) najbolje i učinkovito rješenje za depresiju kod djece i adolescenata. Strawn i suradnici (2015) tvrde kako su SIPPS i SIPPNS antidepresivi učinkovitiji od placeba kod liječenja generaliziranog anksioznog poremećaja u pedijatrijskoj populaciji. Del Castale i suradnici (2019) potvrđuju učinkovitost antidepresiva u liječenju opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP), dok Hoskins i suradnici (2021) nalaze da su učinkoviti u tretmanu posttraumatskog stresnog poremećaja (PTSP). De Menezes i suradnici (2011) nalaze da su učinkoviti u tretmanu socijalne fobije, a Andrisano i suradnici (2013) tvrde kako su našli da su učinkoviti u tretmanu paničnog poremećaja. Zanimljiva je i metaanaliza Arrolla i suradnika (2005), koji su našli kako su SIPPS i triciklički antidepresivi učinkovitiji od placeba kod liječenja depresije. Levkovitz i suradnici (2011) u svojoj metaanalizi tvrde kako su antidepresivi učinkovit tretman distimičnog poremećaja.

Häuser i suradnici (2009) u svojoj metaanalizi zaključuju kako su antidepresivi učinkoviti tretman boli (te određenih psihijatrijskih simptoma) kod pacijenata s fibromialgijom. Jackson i suradnici (2011) ustvrđuju kako su triciklički i SIPPS antidepresivi učinkovit tretman za liječenje kronične glavobolje, dok Dharmshaktu i suradnici (2012) tvrde kako su učinkoviti za čitav niz bolnih stanja. Međutim, ima i nalaza koji govore da antidepresivi nisu učinkoviti u brojnim patologijama. Na primjer, Sidor i MacQueen (2010) u svojoj metaanalizi zaključuju kako antidepresivi nisu učinkoviti u liječenju

bipolarnog depresivnog poremećaja. Offidani i suradnici (2013) su ustvrdili kako triciklički antidepresivi nisu bolji od benzodiazepina u tretmanu anksioznih poremećaja. Posebno je interesantan nedavni krovni pregled (*umbrella review*) brojnih metaanaliza i preglednih radova, koji iznosi zaključak da nema znanstvene potvrde da se depresija uopće može povezati sa serotoninским sustavom (Moncrieff i sur., 2022).

Od svih studija koje su se bavile istraživanjem učinkovitosti antidepresiva, možda je najznačajnija i najobuhvatnija ona Ciprijanijeve i suradnika (2018). U svojoj su velikoj metaanalizi ustvrdili da su svi antidepresivi (njih 21), čija se efikasnost istraživala u 522 studije koje su uzeli u obzir, učinkovitiji od placeba u liječenju odraslih koji pate od velikog depresivnog poremećaja. Međutim, ovoj se metaanalizi prigovara što je uzela u obzir studije u kojima je prosječno trajanje tretmana bilo 8 tjedana (što je puno kraće od trajanja uobičajenog tretmana), mogućnost da su nuspojave antidepresiva koje izostaju kod placeba povećale očekivanje terapijskog odgovora, arbitrarnost koncepta terapijskog odgovora (poboljšanje simptoma za barem 50 %) i problemi njegovog mjerenja, mogućnost da su neki ispitanici placebo grupa počeli primati placebo nakon što su, zbog sudjelovanja u istraživanju, prestali s pravom terapijom antidepresivima, pa je to dovelo do pogoršanja simptoma i smanjilo prosječno poboljšanje placebo grupe i slično (Moncrieff, 2018).

Iz ovoga se mogu izvesti smjernice za daljnja istraživanja koja bi bila metodološki kvalitetnija i stoga nas približila konsenzusu oko ovog pitanja. Tako bi se istraživanja trebala provoditi na sudionicima koji nisu prije uzimali nikakve psihofarmake (kako bi se izbjeglo pogoršanje pri prelasku s lijekova na placebo i kako ne bi došlo do kumulativnih učinaka zbog prethodnih terapija), paziti da se terapija provodi u različitim trajanjima i to onima koji se zaista poklapaju s terapijom u pravoj kliničkoj praksi, kada je moguće provoditi ih puno više u kontekstu kliničkog liječenja (npr. da sudionici dobivaju aktivnu tvar ili placebo od liječnika u klinikama u realističnom pakiranju lijeka) umjesto laboratorijskog istraživanja. Isto tako, od izrazite je važnosti izjednačavanje grupa koje primaju aktivnu i placebo tvar po što većem broju karakteristika (podnaslov o prediktorima), uspoređivanje razlika u promjenama simptoma između grupa umjesto usredotočenosti na terapijski odgovor kao takav, davanje tvari (ako je izvedivo) umjesto placeba koja će u istoj mjeri dovesti do nuspojava kao i aktivna tvar, da istraživanja provode isključivo od farmaceutskih kompanija neovisna i nefinancirana tijela, poticanje objavljivanja radova koji daju nalaze suprotne od onih većine istraživanja. Treba naglasiti kako bi ovakve studije bile znatno složenije i dugotrajnije te skuplje od onih koje se uglavnom provode. Isto tako, ako bi se istraživanja provodila više u kliničkom kontekstu (radi vanjske valjanosti) to bi lako značilo žrtvovanje metodologije dvostruko slijepog istraživanja te bi se otvorili novi metodološki problemi. Ipak, presudan problem istraživanja vjerojatno je kratkotrajnost provedene terapije, odnosno

vrijeme mjerenja rezultata vrlo brzo nakon početka terapije, kao i relativni nedostatak *follow-up* mjerenja.

Prediktori i moderatori uspješnosti i podnošljivosti terapije antidepresivima

S obzirom na to da je općenita učinkovitost antidepresiva još uvijek predmet râsprava, a nuspojave i kontraindikacije za njihovu primjenu ne izostaju, može biti korisno razmotriti različite odrednice uspješnosti terapije pojedinih simptoma pojedinim lijekovima, kako bi se mogla odrediti personalizirana terapija za svakog pacijenta. Od bihevioralno-doživljajnih varijabli, početna tuga, nemogućnost osjećanja, anksioznost, pesimizam i neodlučnost objašnjavaju nešto manje od 4 % varijance terapijskog odgovora, s time da su zadnje dvije negativno povezane s predviđanjem terapijskog odgovora (Iniesta i sur., 2016). Isti istraživači dobili su i bolje predviđanje za konkretan spoj, escitalopram (SIPPS). Važno je istraživanje Uhera i suradnika (2012), koji su dobili da su simptomi vezani uz interes i aktivnosti prediktori lošeg terapijskog odgovora kod depresije čak i kad se kontroliraju varijable poput težine depresije, vrste antidepresiva i mjernog instrumenta. Neki su dobili da su manje izraženi simptomi depresije i anksioznosti, izostanak kompliciranog tugovanja, bolja kvaliteta života i bolje psihičko zdravlje pozitivno povezani s vjerojatnošću remisije depresivnih i anksioznih stanja, odnosno vjerojatnošću smanjenja ili nestanka znakova kronične bolesti (Zisook i sur., 2009). Čini se kako oni koji postižu bolji terapijski odgovor na antidepresive (ali i psihoterapiju) imaju niži neuroticizam te višu ekstraverziju i otvorenost prema iskustvu od onih koji ne postižu odgovor, a neuroticizam (negativno) i savjesnost (pozitivno) korelira s odgovorom na tretman te kod visoke savjesnosti bolji odgovor daju oni visoko na ekstraverziji i ugodnosti (Quilty i sur., 2008). Ipak, neki dobivaju da je ugodnost najbolji prediktor uspješnosti terapije antidepresivima (Du i sur., 2002). Čini se kako je nepostojanje ranih razvojnih trauma prediktor remisije uslijed terapije antidepresivima (Zisook i sur., 2019). Također, posebno su štetna zlostavljanja prije i tijekom sedme godine života (Williams i sur., 2016). Interesantno, prema nekim nalazima, slabiji terapijski odgovor predviđa previše zaštitničku majku i oca koji zanemaruje dijete, a ne konkretna iskustva zlostavljanja (Johnstone i sur., 2009).

Postoje nalazi da se slabiji terapijski odgovor na neke antidepresive pojavljuje kod osoba s vrlo visokim indeksom tjelesne mase (Uher i sur., 2009). Također, neki sugeriraju da dodavanje bupropiona SIPPS antidepresivima smanjuje šansu remisije u odnosu na terapiju samo SIPPS antidepresivima kod onih prosječne ili niže tjelesne mase, dok je kod jako pretilih situacija obrnuta (Jha i sur., 2018). Čini se kako postojanje upala smanjuje terapijski odgovor na SIPPS antidepresive, pa neki smatraju

kako bi pacijenti u tim slučajevima uz njih trebali uzimati psihofarmake koji djeluju na druge neurotransmitske sustave ili protuupalne lijekove kao što je aspirin (Arteaga-Henríquez i sur., 2019). Neki su dobili i, barem naizgled, suprotne nalaze koji govore u prilog tome da određeni protuupalni lijekovi poput ibuprofena smanjuju antidepresivni učinak, stoga je ovdje potrebno provesti dodatna istraživanja, a u praksi djelovati s oprezom (Kronenberg, 2014). Neki autori, naime, sugeriraju kako kod anksioznih pacijenata povećan broj otkucaja srca predviđa bolji terapijski odgovor, dok je kod neanksioznih situacija obrnuta (Kircanski sur., 2018).

Postoje dokazi da veća povezanost alfa EEG valova i manja povezanost gama EEG valova u parijetalnom režnju predviđa bolji terapijski odgovor na placebo, a lošiji na antidepresiv (Rolle i sur., 2020). Možda su najzanimljiviji upravo rezultati dobiveni temeljem slikovnog prikazivanja mozga te se osobito čini važnim nalaz o povezanosti između povećane aktivnosti u anteriornom cingularnom korteksu i terapijskog odgovora na primjenu jednog SIPPSS antidepresiva (Phillips i sur., 2015). Isti autori navode kako postoje studije koje potvrđuju bolji terapijski odgovor na antidepresive kod onih koji su imali veću aktivnost mjerenu funkcionalnom magnetskom rezonancijom (fMRI) u anteriornom cingularnom korteksu i medijalnom prefrontalnom korteksu tijekom obrade emocionalno stimulirajućih vizualnih podražaja. Čini se kako anteriorni cingularni korteks ima presudnu ulogu u motrenju, evaluaciji i regulaciji emocionalnih odgovora te u slučaju neadekvatnog odgovora „obavještava“ prefrontalni korteks i upućuje ga na promjenu ponašanja (Deak, 2011). U psihološkom smislu, možemo reći da su ova područja povezana s emocionalnom inteligencijom i samoregulacijom.

Možda najviše istraživani prediktori uspjeha terapije antidepresivima jesu polimorfizmi određenih gena i to onih vezanih uz serotoninski sustav. Tako se čini da određeni polimorfizmi TPH1 gena (kodira enzim koji sudjeluje u sintezi serotonina) i SLC6A4 gena (utječe na SERT) smanjuju šansu za terapijski odgovor kod antidepresiva koji utječu na serotoninski sustav (Peters i sur., 2004). Stahl (2017) još navodi kako za predviđanje uspješnosti terapije može biti korisno poznavanje mutacija gena zaduženih za kodiranje 5-HT_{2C} receptora, DRD2 (zadužen za kodiranje dopaminskih D₂ receptora), te COMT Val (sudjeluje u inaktivaciji katekolamina) i MTHFR T varijacije gena koji kodiraju određene enzime. Vrlo je iscrpan rad Porcellija i suradnika (2011), koji daje detaljan prikaz svih istraživanja polimorfizama gena koji bi mogli imati veze s terapijskim odgovorom na terapiju antidepresivima. Tako se istraživanja, koja navode, bave genima koji kodiraju citokrome P450 (CYP-enzime uključene u metabolizam brojnih lijekova), P-glikoproteine (nalaze se kao transporteri u krvno-moždanoj barijeri), triptofan hidroksilaze (TPH), COMT enzime (COMT Val), MAO A, SERT (uz navedeni SLC6A4 važan i 5-HT_{1PLR}), NERT i DAP, razne monoaminske receptore

(uključujući gen DRD2), elemente hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi te čitav niz drugih važnih bioloških elemenata. Čini se da je predviđanje uspješnosti, pa samim time i određivanje terapije antidepresivima uz pomoć genetskog testiranja, obećavajuće, a svakako puno popularnije od ostalih navedenih prediktora i moderatora. Osim što je sama tema genetike jako aktualna u modernoj znanosti i bliska propisivačima lijekova, postaje još zanimljivija s obzirom da postoje nalazi koji ukazuju na vrlo visok stupanj heritabilnosti vjerojatnosti terapijskog odgovora na antidepresive, prema nekima čak 42 % (Tansey i sur., 2013).

Iako se čini kako ne postoje stabilne spolne razlike u vjerojatnosti terapijskog odgovora na antidepresive općenito, LeGates i suradnici (2019) navode kako postoji više studija koje pokazuju da muškarci bolje reagiraju na TCA nego žene te da obratno vrijedi za SIPPS-e. Što se tiče rasnih razlika, ni tu ne postoje jednoznačni nalazi, no postoje istraživanja koja ukazuju na razlike u terapijskom odgovoru između pojedinih rasnih skupina na pojedine antidepresive. Tako jedna studija nalazi da su crnci imali lošiji terapijski odgovor na citalopram nego bijelci i da se ta veza, iako je dijelom bila posredovana socioekonomskim razlikama i drugim faktorima, bolje može objasniti genetskim naslijeđem nego samoidentifikacijom s rasnim identitetom, što nas opet vodi k ideji terapije određene genetskim testiranjem (Murphy i sur., 2013). Što se tiče radnog statusa, neki tvrde kako zaposleni postižu bolji terapijski odgovor (Zisook i sur., 2019), što je vjerojatno modulirano višim socioekonomskim statusom (SES). Općenito, socioekonomski status pokazao se kao dobar prediktor terapijskog odgovora na antidepresive, na način da što su neke njegove odrednice više (poput prestižnosti mjesta stanovanja), to je veća šansa za terapijski odgovor (Cohen i sur., 2009; Viglione i sur., 2019). Ovo je obeshrabrujući podatak, s obzirom na to da se antidepresivi češće propisuju osobama nižeg socioekonomskog statusa (von Soest i sur., 2012; Hansen i sur., 2004). Taj podatak ne čudi jer nizak socioekonomski status dovodi do niza problema s kojima se osoba mora suočiti, djeluje štetno na psihički razvoj tijekom cijelog života, a kao takav može biti djelomično uzrokovan osobinama pojedinca koje su i same po sebi rizičan faktor za razvijanje depresije i sličnih stanja. Čini se kako stariji imaju manju šansu terapijskog odgovora (Calati i sur., 2013), a Stahl (2017) tvrdi kako odrasli između 25 i 64 godine imaju najveću vjerojatnost terapijskog odgovora i dobrog podnošenja nuspojava.

Također, izgleda da postoje i neke veze ne samo između simptoma i osobina ličnosti, nego i određenih, relativno stabilnih, kognitivnih sposobnosti s vjerojatnošću povoljnog odgovora na terapiju antidepresivima. Tako postoje nalazi kako ispodprosječna verbalna fluentnost i produljeno vrijeme reakcije predviđaju slabiji terapijski odgovor na SIPPS antidepresive, iako je situacija donekle obrnuta kod bupropiona, jednog atipičnog antidepresiva (Bruder i sur., 2014). Bolje izvršne funkcije također značajno predviđaju

bolji odgovor na sertralin (SIPPS) u odnosu na placebo, što sugerira postojanje veze između djelovanja aktivne tvari i kognicije (Webb i sur., 2019) te postavlja niz pitanja koja su vrlo zanimljiva više iz teorijskih nego praktičnih pobuda.

Sve u svemu, vidimo kako se istražuju najrazličitiji načini koji bi mogli predviđati uspjeh terapije antidepresivima. Uzevši u obzir gore navedena istraživanja zaključuje se kako većina pojedinačnih prediktora slabo predviđa terapijski odgovor, a situacija je još gora ukoliko se uzme u obzir raznolikost metodologija raznih istraživanja, raznolikost antidepresiva koji su se koristili i načini na koji su se koristili te patologije koje su se tretirale. Ako bi i postojala dobra jednadžba koja bi predviđala terapijski odgovor na određene lijekove za određene dijagnoze, opet bi se nametnuo problem mogućnosti mjerenja svih tih varijabli u stvarnom kliničkom okruženju, ali i problem relativnog nepostojanja alternativa antidepresivima. Isto tako, većina metodoloških problema koji se tiču same učinkovitosti antidepresiva u odnosu na placebo prati i istraživanja prediktora stupnja uspješnosti terapije. Može se pretpostaviti i kako velik broj ovih prediktora međusobno korelira te se mogu svesti na nekoliko fundamentalnijih faktora. Odnosno, po nalazima gore navedenih istraživanja, čini se kako bilo kakva teškoća ili otežavajući faktor (nizak SES, nedostatak interesa, zlostavljanja, niska savjesnost, niže kognitivne sposobnosti...) smanjuje šansu dobrog terapijskog odgovora. No, s obzirom na to da su prediktori, kako se čini, lošijeg terapijskog odgovora ujedno i prediktori težeg depresivnog stanja, dolazi se do zaključka kako su onima za koje se predviđa najlošiji terapijski odgovor antidepresivi upravo najpotrebniji. Stoga, barem za sada, većina ovih konkretnih nalaza ostaje više na razini (potencijalnih) teorijskih spoznaja i vodilja budućih istraživanja koja bi trebala kliničarima pružiti kvalitetnije smjernice u propisivanju lijekova.

Korištenje antidepresiva u praksi

Podatci o propisivanju antidepresiva u Hrvatskoj poprilično su oskudni. Tako jedno istraživanje sugerira da se oko 70 % antidepresiva propisuje zbog depresije dok se ostalih 30 % izdaje radi drugih problema (Pisek, 2021). Poznato je kako je escitalopram (ali i drugi SIPPS-i) općenito najviše izdavan antidepresiv zbog svog djelovanja na čitav niz depresivnih, anksioznih i opsesivno-kompulzivnih stanja te možda najbolje podnošljivosti (Stahl, 2017; Pisek, 2021). Prilikom propisivanja antidepresiva propisivač mora pažljivo razmotriti potencijalne nuspojave. Tako su često spominjane nuspojave selektivnih inhibitora serotonina bolovi u trbuhu, proljev, zatvor, povraćanje, glavobolja, mučnina, poremećaji spavanja i čudni snovi, problemi s kožom, suha usta, smanjenje seksualne želje i smanjenje ili potpuna nemogućnost seksualnog odgovora, umor, produljenje QT intervala (jedan od parametara EKG-a) te različiti bolovi i naravno početno pogoršanje psihijatrijskih simptoma (Uzun i sur., 2005; DeBattista, 2011; Stahl, 2017).

Najčešće kontraindikacije za uzimanje antidepresiva su niska dob (uglavnom ispod 18 godina), prethodno uzimanje nekih drugih psihofarmaka (pogotovo MAOI-a), suicidalnost, dijabetes, kardiovaskularne bolesti, trudnoća i dojenje. Treba naglasiti kako većina nuspojava nestane nakon nekog vremena, uglavnom onda kada se počne pojavljivati terapijski učinak te ih većina ljudi uspješno prebrodi, ponekad uz dodatna sredstva (npr. za liječenje glavobolje). Također, valja naglasiti kako se nuspojave ne pojavljuju kod svih koji primaju terapiju, pogotovo ne velik broj njih kod iste osobe. Što se tiče MAOI-a, oni se danas rijetko koriste i to dijelom upravo zbog njihovih nuspojava, odnosno zahtjeva za određenom dijetom. Naime, treba izbjegavati određene vrste sireva, sušeno meso, bilo što pokvareno, bob, soju, točeno pivo i još nekoliko vrsta hrane (Gardner i sur., 1996). Što se tiče TCA, i oni, jer dodatno blokiraju četiri vrste receptora, uzrokuju pospanost, porast tjelesne težine, zatvor, zamagljen vid, suha usta, vrtoglavicu, sniženi krvni tlak te, zbog blokade naponskih natrijevih kanala, mogu dovesti i do smrti u slučaju predoziranja (Stahl, 2017). Važno je napomenuti kako neki antidepresivi povećavaju šansu suicida. Vjeruje se kako je to posljedica početnog pogoršanja simptoma.

Nije loše razmotriti za pojedine bolesnike i primjenu različitih selektivnih inhibitora te primjenu drugih skupina antidepresiva te psihofarmaka, kao i različite augmentacijske terapije te psihoterapijske intervencije. Stahl (2017) predlaže liječenje temeljeno na simptomima. Iako navodi kako ne postoje dokazi da je ovakva strategija superiorna, ona je intuitivna i logična. On smatra kako bi propisivač nakon što je konstruirao dijagnozu trebao ponovno dekonstruirati na simptome i uključiti sva potencijalna odstupanja

od uobičajenog ponašanja i doživljavanja, iako ona sama nisu dio ni jedne dijagnoze koju je dao. Nakon što je spoznao sve teškoće svoga pacijenta, liječnik bi trebao te simptome povezati s neuralnim krugovima koji su u osnovi tih teškoća i propisati jedan ili više psihofarmaka koji će djelovati na neurotransmitske sustave kojih su ti krugovi dio. Pri tome treba paziti da se jednim lijekom koji pomaže kod jedne skupine simptoma ne pogoršava druga skupina simptoma te naravno na potencijalne nuspojave i kontraindikacije. Ispoštovavši prvo ovu strategiju, upućeni bi psihijatar mogao, ako se pojavi dvojba u kojoj mu ne pomaže poznavanje simptoma, posegnuti za nekim posebnim prediktorima uspješnosti i/ili podnošljivosti određenog lijeka kod pacijenta. Ipak, vjerojatno će ovdje prevladati općenita znanja o podnošljivosti određenog antidepresiva.

Neki smatraju kako bi se bez obzira na simptome odmah trebalo ciljati na dva ili sva tri važna neurotransmitska sustava (noradrenalin, serotonin i dopamin), pa preporučuju da se već na početku liječenja da kombinacija SIPPS-a i SIPPSN-a, ili SIPPSN-a i SIPPND-a, ili neka kombinacija s atipičnim antidepresivima i drugim spojevima (Stahl, 2017). U poglavlju o živčanom sustavu *Farmakoterapijskog priručnika*, Ivančan i suradnici (2014) također se zalažu za individualizirani pristup svakom pacijentu te navode da se prilikom određivanja antidepresiva mora voditi briga o drugim bolestima i poremećajima, aktualnoj terapiji, suicidalnosti te prijašnjem odgovoru na antidepresive. Odnosno, smatraju kako primarna vodilja u odluci mora biti profil nuspojava i tjelesno stanje pacijenta, a tek onda učinkovitost. Nadalje, navode kako su selektivni inhibitori ponovnog unosa monoamina (od kojih se posebno ističu SIPPS-i) lijekovi prvog izbora. Također, navode i kako u slučaju potpunog izostanka terapijskog odgovora treba selektivne inhibitore zamijeniti s TCA ili MAOI, koji imaju prednost kod depresija s atipičnom slikom. Depresija s atipičnom slikom ili atipična depresija depresija je koja uz uobičajene simptome može imati i psihomotoričko povišenje, hipervigilnost pažnje, ubrzan govor, pojačan tek, pospanost i hiperseksualnost (Begić, 2021). Kao bitno svojstvo atipične depresije navodi se i pozitivno reagiranje, odnosno, navode se prikladne pozitivne emocije na pozitivan događaj iz okoline, a treba spomenuti i preosjetljivost na interpersonalno odbijanje i tzv. „olovnu paralizu“ („*leaden paralysis*“) koja je vrlo bliska osjećaju velikog umora i nedostatku interesa (Łojko i Rybakovski, 2017). Zanimljivo je i kako je stanje bolesnika s atipičnom depresijom uglavnom bolje navečer nego ujutro (Begić, 2021). Istraživanja pokazuju da je prevalencija ove depresije među depresivnim bolesnicima, kad se koriste kriteriji iz DSM-5, od 15 do 29%, dok se u kliničkim studijama kreće od 18 do 36% (Łojko i Rybakovski, 2017).

Ivančan i suradnici (2014) nadalje navode kako je izrazito važno upozoriti pacijenta na odgođeno djelovanje antidepresiva te navode kako je subdoziranje čest razlog terapijske

rezistencije, a prijevremeni prestanak terapije razlog učestale pojave novih depresivnih epizoda. Zimmerman i suradnici (2004) našli su da su kod skupine američkih psihijatara faktori koji su najviše utjecali na to koji će antidepresiv propisati bile nuspojave određenih lijekova, komorbiditeti i specifični simptomi kod pacijenata, a pratili su ih prijašnji tretmani koje su pacijenti primali i prijašnji odgovor na antidepresive. Zanimljivo je kako interakcije s drugim lijekovima nisu bile faktor koji se često uzimao u obzir, što može biti opasno. Ipak, iz svega ovoga da se zaključiti kako propisivači u velikoj mjeri slijede naputke kakve nalazimo u navedenim izvorima.

Osim terapijesamimantidepresivima, liječnik morarazmotriti sve one oblike augmentacije i alternativne terapije koji će maksimalno poboljšati učinkovitost antidepresiva i umanjiti nuspojave. Tako bi mogao propisati druga farmakološka sredstva koja sudjeluju u sintezi neurotransmitora na koje se djeluje uz oprez od određenih kombinacija poput kombinacije triptofana i SIPPS-a, koja može dovesti do serotoninskog sindroma. Sasvim je racionalno propisivanje lijekova koji će pomoći oko nuspojava, primjerice analgetika za glavobolju i benzodiazepina kod početnog pogoršanja anksioznosti kod primjene SIPPS-a. Valja naglasiti kako antidepresivi, iako su od farmakoloških pristupa liječenju depresivnih i anksioznih poremećaja najčešće odabirani, nikako nisu jedini način kojim se može pristupiti ovim problemima, odnosno njihova primjena ne isključuje druge postupke. Tako se od, u užem smislu, kemijskih terapija može pribjeći i terapijama koje utječu na hormonske sustave, drugim psihofarmacima (poput stabilizatora raspoloženja litija, nekim antipsihoticima ili anksioliticima), vitaminskim i mineralnim dodatcima prehrani, probioticima, prebioticima itd. Naravno, teško da će suplementacija vitaminima iz B skupine postići isti učinak kao npr. escitalopram, ali može pridonijeti većem terapijskom učinku. Od drugih bioloških metoda liječenja tu su i elektrokonvulzivna terapija (EKT), transkranijalna magnetna stimulacija (TMS), duboka transkranijalna magnetska stimulacija, fototerapija, deprivacija spavanja i dr. Ove su metode, a pogotovo EKT, terapija izbora kod terapijski rezistentne depresije. Terapijski rezistentna depresija je čiji se simptomi ne smanjuju uslijed primjene barem dva antidepresiva iz različitih skupina, koji su primjenjivani dovoljno dugo u dovoljno jakoj dozi (Begić, 2021). Istraživanja su pokazala kako su litij, trijodtironin (hormon štitnjače) i antipsihotici druge generacije, uz navedenu EKT i ostale oblike stimulacije mozga, dobra augmentacija ili samostalna terapija kod ove vrste depresije (Voineskos i sur., 2020). Smatra se kako oko 30% ljudi s depresijom boluje upravo od terapijski rezistentne depresije (Voineskos i sur., 2020). Ponekad se navodi na koje je medikamente rezistentna nečija depresija, pa se tako govori o npr. SIPPS – rezistentnoj depresiji (Papakostas i sur., 2008). Prema Voineskos i suradnicima (2020), terapijski rezistentna depresija često se pojavljuje u komorbiditetu s poremećajima ličnosti što može biti uzrokom neuspjeha s inicijalnom farmakoterapijom, ali i poticaj na dodavanje

psihoterapije, za koju navedeni autori navode niz istraživanja koja potvrđuju njenu učinkovitost kod ove vrste depresije.

Od psihosocijalnih se intervencija ističe psihoterapija. Većina stručnjaka i istraživača slaže se da je ona od velike koristi, bez obzira na mehanizme njezinog djelovanja. Ipak, ne smije se zanemariti ni psihoedukacija koja isto može biti od koristi, kao i uključivanje u grupe podrške i slične aktivnosti, te duhovnu/religijsku dimenziju određenih psihopatoloških stanja. Od psihoterapijskih pravaca, najčešće su istraživani kognitivno-bihevioralni modaliteti, te postoji čitav niz nalaza koji potvrđuju njihovu efikasnost u tretmanu različitih problema koji se inače tretiraju antidepresivima (npr. Beck, 2011, pp. 1-2). Psihoterapija i farmakoterapija ne primjenjuju se nezavisno, već mogu stajati u izvjesnoj interakciji. Tako terapeut može pomoći klijentu/pacijentu oko odluke o antidepresivima (ako ima psihofarmakološkog znanja), pomoći mu u oslobađanju od neispravnih uvjerenja vezanih uz psihofarmake, pružiti mu podršku kod nuspojava i kod prestanka s terapijom. Posebno su zanimljivi nalazi koji sugeriraju da antidepresivi stimuliraju sinaptogenezu, pa čak i neurogenezu, odnosno da stimuliraju neuroplastičnost i koji zapravo depresiju i vide prvenstveno kao poremećaj neuroplastičnosti (tzv. neurotrofna hipoteza depresije) odnosno neuralnih struktura (Bambico i Belzung, 2013; Purves i sur. 2016). Shodno tome, čini se jako korisnim da se psihoterapija pridoda antidepresivima koji povećavaju neuroplastičnost jer psihoterapija i djeluje tako da bilo kroz mijenjanje uvjerenja, uvide ili snažna emocionalna iskustva dovodi do stvaranja novih i gašenja starih veza između neurona. Proveden je i niz istraživanja koja su ispitivala efikasnost kombinacije psihoterapije i terapije antidepresivima. Naravno, kao i kod provjeravanja učinkovitosti samih antidepresiva, i ovdje valja naglasiti ograničenu mogućnost generalizacije nalaza s obzirom na različite vrste antidepresiva, načine mjerenja i psihoterapijske pravce/tehnike s kojima se istraživalo. Tako primjerice De Jonghe i suradnici (2001), nalaze kako je došlo do većeg smanjenja simptoma depresije u grupi koja je primala kombiniranu terapiju (antidepresivi i kratka suportivna psihodinamska terapija) nego u grupi koja je primala samo farmakoterapiju. Zanimljivi su i njihovi nalazi da je pacijentima kombinirana terapija znatno prihvatljivija nego samo farmakoterapija i kako je znatno manji broj onih koji su primali kombiniranu terapiju odustao od daljnje terapije, u odnosu na one koji su uzimali samo antidepresive. Također, De Jonghe i suradnici (2004) nalaze kako je kombinacija antidepresiva i kratke suportivne psihodinamske terapije superiorna u odnosu na samu psihoterapiju kada je riječ o liječenju depresije. Ipak, s obzirom na to da je ponekad nepraktično ili neizvedivo primjenjivati ovakvu kombinaciju (npr. iz financijskih razloga), neki smatraju kako treba istražiti koje varijable upućuju na prikladnost vrsta terapije (samo farmakoterapija, samo psihoterapija ili kombinacija) za različite bolesnike (Craighead i Dunlop, 2014). Tako, primjerice, nalazi sugeriraju

da pacijenti dugotrajnijim velikim depresivnim poremećajem imaju najveću šansu za ubrzano akutno poboljšanje kad se primijeni kombinirani pristup liječenju (Craighead i Dunlop, 2014). Petersen (2006) smatra kako psihoterapija može biti učinkovita kod rezidualnih simptoma (npr. krivnja, iritabilnost, nisko samopoštovanje) koji ostaju nakon inače jako uspješne terapije antidepresivima, a koji mogu dovesti do povrata simptoma. Također, navodi kako istraživanja koja uključuju slikovno prikazivanje mozga sugeriraju da antidepresivi i psihoterapija drugačijim procesima utječu na mozak, ali da zajedno moduliraju iste važne dijelove i tako dovode do poboljšanja.

Zaključak

Britanska NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) donosi smjernice za liječenje depresije, koje uključuju i naputke o primjeni antidepresiva („*Depression in Adults*“, 2022). Tako savjetuju primjenu antidepresiva (SIPPS) kod blažih oblika depresije tek nakon što su isprobane izvjesne metode samopomoći, različiti kognitivno – bihevioralni modaliteti (grupno ili individualno), određene tehnike mindfulnessa i meditacije, vježbanje i interpersonalna terapija. Kod ponovne epizode težeg oblika depresije kombinacija KBT-a i antidepresiva je terapija izbora (s naglaskom na antidepresive i terapijom u drugom planu), dok su kod teške depresije nužni medikamenti i intenzivne psihološke intervencije. NICE također daje smjernice o tome kako odabrati najbolju terapiju za svakog pacijenta te napominje kako se ne trebaju savjetovati antidepresivi kao prvi tretman kod blažeg oblika depresije, osim ako je to preferencija samoga pacijenta, dok je naglasak na intenzivnim psihološkim intervencijama („*Depression in Adults*“, 2022). Također, daju se i smjernice u slučaju da se antidepresiv ne pokaže učinkovitim u periodu od četiri, odnosno šest tjedana. Tako se savjetuje da se prvo otklone mogući faktori koji su doveli do neuspješnosti (ovo vrijedi za sve oblike tretmana), dok se kod antidepresiva specifično savjetuje dodavanje grupnog vježbanja, dodavanje ili prelazak na neki oblik psihoterapije, povećanje doze ili prelazak na drugi antidepresiv („*Depression in Adults*“, 2022.). Općenito, koji će se oblik tretmana ili koja kombinacija tretmana preporučiti, ovisi o ozbiljnosti problema, prošlim iskustvima pacijenta s različitim tretmanima i njegovim preferencijama („*Depression in Adults*“, 2022). Valja naglasiti kako i u Hrvatskoj postoje *Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja* (Begić i sur., 2013) koje između ostalog pružaju i osnovne naputke o primjeni antidepresiva.

Možemo pretpostaviti kako kod nekih može postojati stanovita averzija prema antidepresivima, a osobito među onima koji nisu dovoljno upoznati s biološkim osnovama doživljavanja i ponašanja. Ovo, nažalost, ponekad može vrijediti ne samo za opću populaciju, nego i za stručnjake za mentalno zdravlje, pogotovo ako je npr. riječ o psihoterapeutima koji nisu liječnici ili psiholozi te onima kojima kroz obrazovanje

biološki aspekt psihopatologije i njenog tretmana nije bio dovoljno (perceptivno) istaknut. Naravno, racionalno je zaključiti da je psihofarmake uputno izdati svaki put kada se procijeni da je ukupni dobitak veći od ukupnog gubitka (tzv. eficijentnost). Iz ovoga slijedi da postoji jako puno osoba koje *ne trebaju nužno antidepressive* i koje ih ne uzimaju, već su u nekom drugom obliku tretmana (npr. psihoterapija), a koje bi svejedno imale koristi i kojima bi se dodatno isplatila terapija antidepressivima. S druge pak strane, ne smije se dogoditi da farmakoterapija postane jedini oblik tretmana i da se antidepressivi, kao i ostali psihofarmaci, propisuju bez pravilne procjene stručnjaka, neodgovorno i bez konstantnog praćenja pacijenta. Ovdje problem predstavlja i zloraba ostalih psihofarmaka, odnosno uzimanje lijekova bez liječničke preporuke. Za kraj, ne može se preglasiti važnost nuspojava i kontraindikacija. Liječnik mora ne samo detaljno ispitati može li određeni spoj uzrokovati vrlo neugodne ili čak, rijetke, ali zabilježene, fatalne nuspojave korištenja antidepressiva (suicid kod nekih ili predoziranje s TCA). Isto tako, mora uzeti u obzir mogućnost da lijek koji pomaže kod jednih simptoma pogoršava one druge, ali i da poneke nuspojave (poput onih vezanih uz apetit i tjelesnu težinu) ponekad mogu biti poželjne.

Literatura

- Andrisano, C., Chiesa, A., i Serretti, A. (2013). Newer antidepressants and panic disorder: a meta-analysis. *International clinical psychopharmacology*, 28(1), 33-45. 10.1097/YIC.0b013e32835a5d2e
- Arroll, B., Macgillivray, S., Ogston, S., Reid, I., Sullivan, F., Williams, B., i Crombie, I. (2005). Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *The Annals of Family Medicine*, 3(5),449-456. <https://doi.org/10.1370/afm.349>
- Arteaga-Henriquez, G., Simon, M. S., Burger, B., Weidinger, E., Wijkhuijs, A., Arolt, V., Birkenhager, T. K., Musli, R., Muller, R. i Drexhage, H. A. (2019). Low-grade inflammation as a predictor of antidepressant and anti-inflammatory therapy response in MDD patients: a systematic review of the literature in combination with an analysis of experimental data collected in the EU-MOODINFLAME consortium. *Frontiers in psychiatry*,10,458. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00458>
- Bambico, F. R., i Belzung, C. (2013). Novel insights into depression and antidepressants: a synergy between synaptogenesis and neurogenesis?. *Neurogenesis and Neural Plasticity*, 243-291. 10.1007/7854_2012_234
- Beck, J. (2011). *Kognitivna terapija*. Naklada Slap.
- Begić, D. (2021). *Psihopatologija*. Medicinska naklada.
- Begić, D., Begovac, I., Bokić-Sabolić, A., Brataljenović, T., Degmečić, D., Filaković, P., Frančišković, T., Hrabal-Žerjavić, V., Ivanušić, J., Jakovljević, M., Koić, E., Kušan Jukić, M., Muck-Šeler, D., Kozumplik, O., Majić, G., Peles, A., Mihanović, M., Mimica, N., Pivac, N. i Zivković, M. (2013). Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja – Hrvatski liječnički zbor; Hrvatsko društvo za kliničku psihijatriju; Hrvatsko psihijatrijsko društvo; Hrvatsko društvo za psihofarmakoterapiju i biološki psihijatriju. *Medix*, 19, 1-23.
- Blier, P., i Abbott, F. V. (2001). Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 26(1), 37.
- Bruder, G. E., Alvarenga, J. E., Alschuler, D., Abraham, K., Keilp, J. G., Hellerstein, D. J., Stewart, J. W., i McGrath, P. J. (2014). Neurocognitive predictors of antidepressant clinical response. *Journal of affective disorders*, 166, 108-114. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.057>
- Calati, R., Signorelli, M. S., Balestri, M., Marsano, A., De Ronchi, D., Aguglia, E., i Serretti, A. (2013). Antidepressants in elderly: meta-regression of double-blind, randomized clinical trials. *Journal of Affective Disorders*, 147(1-3), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.053>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tayika, A., Ioannidis, J. P. A., i Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Focus*, 16(4), 420-429. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.16407>
- Cohen, A., Gilman, S. E., Houck, P. R., Szanto, K., i Reynolds, C. F. (2009). Socioeconomic status and anxiety as predictors of antidepressant treatment response and suicidal ideation in older adults. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 44, 272-277. <https://doi.org/10.1007/s00127-008-0436-8>
- Craighead, W. E., i Dunlop, B. W. (2014). Combination psychotherapy and antidepressant medication treatment for depression: for whom, when, and how. *Annual review of psychology*, 65, 267-300. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych.121208.131653>
- Deak, A. (2011). Brain and emotion: Cognitive neuroscience of emotions. *Review of psychology*, 18(2), 71-80.
- DeBattista, C. (2011). Antidepresivi. U Katzung, B. G., Masters, S., B., Trevor, A., J. (Ur.), *Temeljna i klinička farmakologija* (11. izdanje, pp. 509-530). Medicinska naklada.
- De Jonghe, F., Hendricksen, M., Van Aalst, G., Kool, S., Peen, V., Van, R., Van Den Eijnden, E. i Dekker, J. (2004). Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *The British Journal of Psychiatry*, 185(1), 37-45. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.1.37>
- De Jonghe, F., Kool, S., Van Aalst, G., Dekker, J., i Peen, J. (2001). Combining psychotherapy and antidepressants in the treatment of depression. *Journal of affective disorders*, 64(2-3), 217-229. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00259-7](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00259-7)
- de Menezes, G. B., Coutinho, E. S. F., Fontenelle, L. F., Vigne, P., Figueira, I., i Versiani, M. (2011). Second-generation antidepressants in social anxiety disorder: meta-analysis of controlled clinical trials. *Psychopharmacology*, 215(1), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2113-3>
- Dharmshaktu, P., Tayal, V., i Kalra, B. S. (2012). Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(1), 6-17. <https://doi.org/10.1177/0091270010394852>
- Du, L., Bakish, D., Ravindran, A. V., i Hrdina, P. D. (2002). Does fluoxetine influence major depression by modifying five-factor personality traits?. *Journal of Affective Disorders*, 71(1-3), 235-241. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00370-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00370-6)
- Gardner, D. M., Shulman, K. I., Walker, S. E., i Taylor, S. A. (1996). The making of a user friendly MAOI diet. *The Journal of clinical psychiatry*, 57(3), 99-104.
- Hansen, D. G., Søndergaard, J., Vach, W., Gram, L. F., Rosholm, J. U., Mortensen, P. B., i Kragstrup, J. (2004). Socio-economic inequalities in first-time use of antidepressants: a population-based study. *European journal of clinical pharmacology*, 60, 51-55. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0723-y>
- Häuser, W., Bernardy, K., Üçeyler, N., i Sommer, C. (2009). Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *Jama*, 301(2), 198-209. doi:10.1001/jama.2008.944
- Hoskins, M., Pearce, J., Bethell, A., Dankova, L., Barbui, C., Tol, W. A., i Bisson, J. I. (2015). Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 206(2), 93-100. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148551>
- Iniesta, R., Malki, K., Maier, W., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Henigsberg, N., Dernovsek, M. Z., Souery, D., Stahl, D., Dobson, R., Aitchison, K., J., Farmer, A., Lewis, C. M., McGuffin, P., i Uher, R. (2016). Combining clinical variables to optimize prediction of antidepressant treatment outcomes. *Journal of psychiatric research*, 78, 94-102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.03.016>
- Ivančan, V., Makar-Aušperger, K., Bilušić, M., Lovrenčić-Huzjan, A., i Herceg, M. (2014). Živčani sustav. U I. Francetić, K. Makar-Aušperger i Ž. Reiner (Ur.), *Farmakoterapijski priručnik*. (7. izdanje, pp. 597-707). Medicinska naklada.
- Jackson, J. L., Shimeall, W., Sessums, L., DeZee, K. J., Becher, D., Diemer, M., Berbano, E., i O'Malley, P. G. (2010). Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 341. <https://doi.org/10.1136/bmj.e5222>
- Jha, M. K., Wakhlu, S., Dronamraju, N., Minhajuddin, A., Greer, T. L., i Trivedi, M. H. (2018). Validating pre-treatment body mass index as moderator of antidepressant treatment outcomes: Findings from CO-MED trial. *Journal of affective disorders*, 234, 34-37. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.02.089>
- Johnstone, J. M., Luty, S. E., Carter, J. D., Mulder, R. T., Frampton, C. M., i Joyce, P. R. (2009). Childhood neglect and abuse as predictors of antidepressant response in adult depression. *Depression and Anxiety*, 26(8), 711-717. <https://doi.org/10.1002/da.20590>
- Karlović, D. (2016). *Neurokemija ponašanja s osnovama psihofarmakologije*. Medicinska naklada.
- Kircanski, K., Williams, L. M., i Gotlib, I. H. (2019). Heart rate variability as a biomarker of anxious depression response to antidepressant medication. *Depression and anxiety*, 36(1), 63-71. <https://doi.org/10.1002/da.22843>
- Kronenberg, S. (2011). Anti-inflammatory drugs as moderators of antidepressant effects, especially those of the selective serotonin-reuptake inhibitor class. Expert Review of *Clinical Pharmacology*, 4(5), 575-578. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.47>
- Lacković, Z. (2005). Neurotransmitori i poremećaji ponašanja. U G. Krznarić-Vohalski (Ur.) *Biološke osnove i terapija ponašanja* (1. izdanje, pp. 45-62). Školska knjiga.
- LeGates, T. A., Kvarta, M. D., i Thompson, S. M. (2019).

- Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 140-154. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0156-z>
- Levkovitz, Y., Tedeschini, E., i Papakostas, G. I. (2011). Efficacy of antidepressants for dysthymia: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *The Journal of clinical psychiatry*, 72(4), 5964. doi:10.4088/JCP.09m05949blu
- Łojko, D., i Rybakowski, J. K. (2017). Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2447-2456. <https://doi.org/10.2147/NDT.S147317>
- López-Muñoz, F., i Alamo, C. (2009). Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Current pharmaceutical design*, 15(14), 1563-1586. <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>
- Moncrieff, J. (2018). What does the latest meta-analysis really tell us about antidepressants?. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 27(5), 430-432. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000240>
- Moncrieff, J., Cooper, R.E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M., P., i Horowitz, M., A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Murphy, E., Hou, L., Maher, B. S., Woldehawariat, G., Kassem, L., Akula, N., Laje, G., i McMahon, F. J. (2013). Race, genetic ancestry and response to antidepressant treatment for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 38(13), 2598-2606. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.166>
- National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). (2022). *Depression in adults: treatment and management*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
- Offidani, E., Guidi, J., Tomba, E., i Fava, G. A. (2013). Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychotherapy and psychosomatics*, 82(6), 355-362. <https://doi.org/10.1159/000353198>
- Papakostas, G. I., Fava, M., i Thase, M. E. (2008). Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within-versus across-class switches. *Biological psychiatry*, 63(7), 699-704. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.08.010>
- Pereira, V. S., i Hiroaki-Sato, V. A. (2018). A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta neuropsychiatrica*, 30(6), 307-322. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.39>
- Peters, E. J., Slager, S. L., McGrath, P. J., Knowles, J. A., i Hamilton, S. P. (2004). Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response. *Molecular psychiatry*, 9(9), 879-889. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001502>
- Petersen, T. J. (2006). Enhancing the efficacy of antidepressants with psychotherapy. *Journal of psychopharmacology*, 20(3_suppl), 19-28. <https://doi.org/10.1177/1359786806064314>
- Phillips, M. L., Chase, H. W., Sheline, Y. I., Etkin, A., Almeida, J. R., Deckersbach, T., i Trivedi, M. H. (2015). Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *American Journal of Psychiatry*, 172(2), 124-138. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010076>
- Pisek, A. (2021). *Znanja i stavovi bolesnika o primjeni antidepressiva – iskustva iz javne ljekarne*. [Završni specijalistički rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko - biokemijski fakultet]. <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:096570>
- Porcelli, S., Drago, A., Fabbri, C., Gibino, S., Calati, R., i Serretti, A. (2011). Pharmacogenetics of antidepressant response. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 36(2), 87-113. <https://doi.org/10.1503/jpn.100059>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A., i White, L. E. (2016). *Neuroznanost* (5. izdanje). Medicinska naklada.
- Quilty, L. C., De Fruyt, F., Rolland, J. P., Kennedy, S. H., Rouillon, P. F., i Bagby, R. M. (2008). Dimensional personality traits and treatment outcome in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 108(3), 241-250. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.10.022>
- Rolle, C. E., Fonzo, G. A., Wu, W., Toll, R., Jha, M. K., Cooper, C., Chib-Fatt, C., Pizzagalli, D. A., Trombello, J. M., Deckersbach, Fava, M., Weissman, M., M., Trivedi, M., H., i Etkin, A. (2020). Cortical connectivity moderators of antidepressant vs placebo treatment response in major depressive disorder: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 77(4), 397-408. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3867
- Sidor, M. M., i MacQueen, G. M. (2010). Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(2), 953. doi:10.4088/JCP.09r05385gre
- Stahl, S. M. (1994). 5-HT1A receptors and pharmacotherapy. Is serotonin receptor down-regulation linked to the mechanism of action of antidepressant drugs? *Psychopharmacology Bulletin*, 30(1):39-43.
- Stahl, S. M. (2017). *Stahlovi temelji psihofarmakologije*. Naklada Slap.
- Strawn, J. R., Welge, J. A., Wehry, A. M., Keeshin, B., i Rynn, M. A. (2015). Efficacy and tolerability of antidepressants in pediatric anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Depression and anxiety*, 32(3), 149-157. <https://doi.org/10.1002/da.22329>
- Tansey, K. E., Guipponi, M., Hu, X., Domenici, E., Lewis, G., Malafosse, A., Wendland, J. R., Lewis, C. M., McGuffin, P., i Uher, R. (2013). Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biological psychiatry*, 73(7), 679-682. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.030>
- Uher, R., Mors, O., Hauser, J., Rietschel, M., Maier, W., Kozel, D., Heingsberg, N., Souery, D., Placentino, A., Perroud, N., Dernovsek, M., Z., Strohmaier, J., Larsen, E., R., Zobel, A., Leszczynska-Rodziewicz, A., Kalember, P., Pedrini, L., Linotte, S., Gunasinghe, C., ... Farmer, A. (2009). Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project. *Journal of affective disorders*, 118(1-3), 147-154. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.02.013>
- Uher, R., Perlis, R. H., Henigsberg, N., Zobel, A., Rietschel, M., Mors, O., Hauser, J., Dernovsek, M. Z., Souery, D., Bajs, M., Maier, W., Aitchison, K. J., Farmer, A., i McGuffin, P. (2012). Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychological medicine*, 42(5), 967-980. <https://doi.org/10.1017/S003329711001905>
- Uzun, S., Kozumplik, O., Mimica, N., i Folnegović-Šmalc, V. (2005). *Nuspojave psihofarmaka* (1. izdanje). Medicinska naklada.
- Viglione, A., Chiarotti, F., Poggini, S., Giuliani, A., i Branchi, I. (2019). Predicting antidepressant treatment outcome based on socioeconomic status and citalopram dose. *The pharmacogenomics journal*, 19(6), 538-546. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0080-6>
- Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., i Blumberger, D. M. (2020). Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 221-234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>
- Von Soest, T., Bramness, J. G., Pedersen, W., i Wichstrøm, L. (2012). The relationship between socio-economic status and antidepressant prescription: a longitudinal survey and register study of young adults. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 21(1), 87-95. <https://doi.org/10.1017/S2045796011000722>
- Webb, C. A., Trivedi, M. H., Cohen, Z. D., Dillon, D. G., Fournier, J. C., Goer, F., Fava, M., McGrath, P. J., Weissman, M., Parsey, R., Adams, P., Trombello, J. M., Coope, C., Deldin, P., Oquendo, M. A., McInsi, M. G., Huys, Q., Bruder, G., Kurian, B. T., ... i Pizzagalli, D. A. (2019). Personalized prediction of antidepressant v. placebo response: evidence from the EMBARC study. *Psychological medicine*, 49(7), 1118-1127. <https://doi.org/10.1017/S0033297118001708>
- Williams, L. M., DeBattista, C., Duchemin, A. M., Schatzberg, A. F., i Nemeroff, C. B. (2016). Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Translational psychiatry*, 6(5), e799-e799. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.61>
- Zhou, X., Teng, T., Zhang, Y., Del Giovane, C., Furukawa, T. A., Weisz, J. R., Li, X., Cuijepres, P., Coghill, D., Xiang, Y., Hetrick, S. E., Leucht, S., Quin, M., Barth, J., Ravindran, A., Yang, L., Curry, J., Fan, L., Silva, S. G., Cipriani, A., i Xie, P. (2020). Comparative efficacy and acceptability

of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 581-601. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)

Zimmerman, M., Posternak, M., Friedman, M., Attiullah, N., Baymiller, S., Boland, R., Berlowitz, S., Rahman, S., Uy, K., i Singer, S. (2004). Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants?. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1285-1289. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.7.1285>

Zisook, S., Johnson, G. R., Tal, I., Hicks, P., Chen, P., Davis, L., Thase, M., Zhao, Y., Vertrees, i J., Mohamed, S. (2019). General predictors and moderators of depression remission: a VAST-D report. *American Journal of Psychiatry*, 176(5), 348-357. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18091079>

Abstract

One of the most widely used psychopharmaceuticals are certainly antidepressants - drugs used in the treatment of depression, but also anxiety disorders, personality disorders, psychosis, eating disorders and even neuralgia. This paper contains a brief history and division of antidepressants, a description of their mechanisms based on an example of SSRI antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitor), and a presentation of research dealing with the effectiveness of antidepressants in various pathologies. Also, potential predictors of a good therapeutic response are presented, of which polymorphisms of certain genes stand out. Different strategies in the selection and implementation of antidepressant therapy with special emphasis on the combination with psychotherapy (mostly with those directions based on cognitive-behavioral paradigms) are also considered. A brief description of side effects associated with different antidepressants is also given. At the end, a summary of the British NICE guidelines for antidepressant therapy is given, and certain reasons for resistance to antidepressant therapy and psychopharmaceuticals in general are considered.

Key words: antidepressants, genes, monoamines, predictors, psychotherapy, serotonin, therapeutic response