

SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE DEPRESIVNE MOTNJE

**Združenje psihiatrov
pri Slovenskem zdravniškem društvu**

Ljubljana, 2021

SMERNICE ZA ZDRAVLJENJE DEPRESIVNE MOTNJE

asist. dr. Anja Plemenitaš Ilješ^{1*}, dr. med., izr. prof. dr. Maja Drobnič Radobuljac^{2,3}, prof. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med.^{2,3}, dr. med., prof. dr. Peter Pregelj, dr.med.^{2,3}, prof. dr. Borut Škodlar^{2,3}, dr. med., asist. dr. Tea Terzić², dr. med., doc. dr. Jurij Bon^{2,3}, dr. med.

¹ Oddelek za psihiatrijo, UKC Maribor, Maribor, Slovenija

² Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za psihiatrijo, Ljubljana, Slovenija

Depresija je pogosta, resna, ponavljajoča se duševna motnja, povezana z zmanjšano sposobnostjo funkcioniranja, slabšo kakovostjo življenja, medicinsko soboleznostjo in smrtnostjo (1). Uvršča se v sam vrh bolezni tudi ob primerjavi s telesnimi boleznimi na podlagi raziskav, ki so preučevale globalno breme bolezni (2). Na podlagi tega je učinkovito zdravljenje depresivne motnje prioriteta naloga javno-zdravstvenega sistema in je povezano s pomembnim zmanjšanjem bremena, ki ga taka motnja prinaša (3). Po podatkih raziskave o stroških možganskih boleznih iz leta 2010 tudi v Sloveniji motnje razpoloženja predstavljajo največji delež stroškov med psihiatričnimi boleznimi (4).

Namen teh smernic oz. priporočil je pomagati zdravniku pri odločitvah in s tem izboljšati obravnavo bolnikov z unipolarno depresivno motnjo. Kot osnova pri izdelavi so bile uporabljene Maudsleyeve smernice – 13. izdaja (5), smernice Britanskega združenja za psihofarmakologijo (angl. The British Association for Psychopharmacology – BAP) (6) in Ameriškega psihiatričnega združenja (angl. American Psychological Association - APA) (7), biološke smernice (angl. World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP) (8), kanadske smernice (angl. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments – CANMAT) (9) in britanske (angl. National Institute for Health and Care Excellence – NICE) smernice za zdravljenje depresivne motnje pri otrocih in mladostnikih (10) kot tudi pri odraslih (11). Omenjene smernice uporabljajo različne stopnje za teža priporočil. Prvo, najvišjo stopnjo dokazov predstavljajo meta-analize z ozkimi intervali zaupanja oziroma dve ali več randomiziranih, kontroliranih raziskav (predvsem s placebom) z ustrežno velikim vzorcem. Druga stopnja dokazov so meta-analize s širokim intervalom zaupanja oziroma ena ali več randomiziranih, kontroliranih raziskav z ustrežno velikim

vzorcem. Tretja stopnja dokazov so randomizirane, kontrolirane raziskave z majhnim vzorcem ali nerandomizirane, kontrolirane prospektivne raziskave, ali serija primerov, ali retrospektivna raziskava višje kvalitete. Četrto stopnjo dokazov predstavlja mnenje oziroma soglasje ekspertov (12).

1. DIAGNOSTIKA DEPRESIVNE MOTNJE

Unipolarna depresivna motnja je lahko sestavljena iz ene ali več depresivnih epizod. Evropska mednarodna klasifikacija bolezni, deseta revizija – MKB-10 (13) navaja, da je za bolnika z depresivno epizodo značilno znižano razpoloženje, zmanjšanje energije in upad aktivnosti. Med simptome depresivne epizode uvršča: vztrajno znižano razpoloženje, motnje spanja in apetita, zmanjšano sposobnost za uživanje, zmanjšano zanimanje in slabšo koncentracijo, izrazito utrujenost, upad samospoštovanja in prisotnost krivde ali občutkov ničvrednosti, psihomotorično upočasnjeno ali nemir. V skladu s številom in izraženostjo simptomov depresivno epizodo opredeljuje kot blago, zmerno ali hudo. Pri blagi depresivni epizodi je prisotnih dvoje ali troje naštetih simptomov, bolnik pa je vseeno sposoben nadaljevati z večino svojih običajnih aktivnosti. Pri zmerni depresivni epizodi se pojavljajo vsaj štirje od naštetih simptomov, ki bolnika precej ovirajo pri vsakodnevnih aktivnostih. Pri hudi depresivni epizodi brez psihotičnih simptomov pa je prisotna večina naštetih simptomov, ki so zelo izraziti in odločilno vplivajo na bolnikovo delovanje. Hudi depresivni epizodi se lahko pridružijo psihotični simptomi ali pa poteka depresivna epizoda z atipično klinično sliko. V nedavno objavljene najnovejši reviziji evropske klasifikacije bolezni – MKB-11 (14) se opis simptomov depresivne epizode ne razlikuje bistveno od MKB-10, vendar klinična ocena sloni tudi na upadu funkcionalnosti pri bolniku. Tako je blaga depresivna epizoda povezana z blagim upadom bolnikove funkcionalnosti, zmerna depresivna epizoda s pomembnim upadom učinkovitosti na delovnem in socialnem področju ali funkcionalnosti v domačem okolju, globoka depresivna epizoda pa je povezana z upadom na vseh področjih funkcioniranja. Uvedene spremembe v MKB-11 ne vplivajo na potek zdravljenja depresivne motnje.

Po Ameriški klasifikaciji bolezni (angl. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V – DSM-V) (15) je za postavitev diagnoze depresivna epizoda potrebnih pet ali več določenih simptomov, ki trajajo vsaj dva tedna. Vsaj en simptom mora biti ali depresivno razpoloženje ali pomanjkanje interesa ali veselja ob večini aktivnosti, drugi pa so lahko nespečnost ali prevelika

zaspanost, psihomotorična agitiranost ali upočasnjenost, izguba energije, občutja ničvrednosti ali krivde, težave pri koncentraciji in odločanju, samomorilne misli, načrti ali poskus. Glede na klinično sliko opredelijo še podtipe depresivne epizode: s prevladujočo tesnobo, z mešano simptomatiko, melanholičnostjo, atipično klinično sliko, pridruženo psihotično simptomatiko, s katatonijo, s sezonskim vzorcem in z nastankom v poporodnem obdobju.

Pri presejanju na prisotnost depresivne epizode nam lahko pomagajo različni vprašalniki ali ocenske lestvice, ki obenem predstavljajo osnovno sredstvo za sistematično spremljanje poteka bolezni v času in stopnjo odziva na različne načine zdravljenja. V našem prostoru za presejanje depresivne epizode najpogosteje uporabljamo Zungovo samoocenjevalno lestvico depresivnosti (angl. Zung Self-Rating Depression Scale) (16), Hamiltonovo lestvico depresivnosti (angl. Hamilton Rating Scale for Depression – HAM-D) (17), Montgomery–Åsbergovo lestvico depresivnosti (angl. Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale – MADRS) (18) in Hospitalno lestvico anksioznosti in depresivnosti (angl. The Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) (19). Pri presejanju depresivne epizode na primarni ravni zdravstvene dejavnosti lahko uporabljamo Vprašalnik o bolnikovem zdravju – 9 (angl. Patient Health Questionnaire 9 – PHQ-9) (20). V vsakdanji klinični praksi bi lahko dosegli spremembe v pristopu k diagnostiki depresije s širšo uporabo ocenjevalnih lestvic in bolj objektivno opredelitvijo kliničnega stanja s sprejetjem predlaganih standardov in normativov za delo na področju psihiatrije, ki predvidevajo ustreznejše ovrednotenje kliničnega pregleda z uporabo dodatnih vprašalnikov.

2. TERAPEVTSKI PRISTOPI PRI ZDRAVLJENJU DEPRESIVNE MOTNJE

2.1 FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Zdravljenje depresivne motnje se deli na zdravljenje akutne depresivne epizode in nadaljevalno oz. vzdrževalno zdravljenje. Cilj zdravljenja akutne faze je doseganje remisije in povrnitev funkcionalnosti, v nadaljnjem poteku zdravljenja pa preventiva relapsa ali ponovitve bolezni (6-9). Pri blagi epizodi lahko terapevtske učinke dosežemo z uporabo farmakoterapije ali psiholoških terapij, pri zdravljenju zmerne in hude depresivne epizode pa se kot začetni način zdravljenja priporoča predvsem farmakoterapija (5-9, 11). Antidepresiv se priporoča kot terapija prvega izbora

tudi pri depresivni epizodi, ki traja vsaj dve leti, ne glede na globino epizode – takrat govorimo o distimiji (6).

Ob upoštevanju starejših in novejših kliničnih smernic (7, 9) se priporoča pristop k zdravljenju bolnika z depresivno epizodo, ki naj poteka po zaporednih korakih:

- 1.) Strukturiran pristop k diagnostiki depresivne epizode z uporabo objektivnih kliničnih lestvic in z opredeljevanjem dimenzij, ki lahko vplivajo na rezistenco pri zdravljenju.
- 2.) Izbira in začetek zdravljenja z antidepresivom prvega izbora.
- 3.) Objektivna opredelitev stopnje odziva po ustreznem trajanju zdravljenja.
- 4.) Ob delnem odzivu na zdravljenje se optimizira odmerek antidepresiva do maksimalne prenosljive doze.
- 5.) Ob neodzivu na zdravljenje se uporabi metode zdravljenja rezistentne depresivne epizode, med katere sodijo menjava antidepresiva, kombinirana terapija (dva antidepresiva, antidepresiv in psihoterapija ali neinvazivna možganska stimulacija), ali ojačevanje odziva (antidepresiv in zdravilo iz druge terapevtske skupine)
- 6.) Po izboljšanju odziva ali doseženi remisiji je potreben razmislek o dolžini vzdrževalnega zdravljenja.

Izbira terapije

Metaanalize so pokazale, da se antidepresivi med seboj ne razlikujejo bistveno glede učinkovitosti (21, 22). Pomembne razlike obstajajo v stranskih učinkih, prenosljivosti in drugih značilnostih, zato je potrebna prilagodljivost pri načinu izbire pravega antidepresiva za bolnika z depresivno epizodo (5). Kateri antidepresiv je smiselno uporabiti, se odločamo na podlagi njegovih potencialnih terapevtskih učinkov, pri tem upoštevamo še potencialne stranske učinke, verjetnost odtegnitvenih simptomov in predviden čas do odziva (5). Ob tem so pomembni tudi odzivi na zdravilo v prejšnjih epizodah bolezni in želje bolnika (6-9), kot tudi stopnja tveganja ob morebitnem predoziranju zdravila (6, 8).

V Tabeli 1 navajamo priporočeno razdelitev antidepresivov po skupinah izbora, ki upošteva predvsem novejšo smernico ter uveljavljeno klinično prakso, formalna pravila predpisovanja zdravil v Sloveniji in njihovo dostopnost. Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) so načeloma dobro prenosljiva zdravila in predstavljajo terapijo prvega izbora pri zdravljenju depresivne epizode (5, 6, 11). Poleg SSRI so terapija prvega izbora za zdravljenje

depresivne epizode še selektivni zaviralci serotonina in noradrenalina (SNRI), kot sta venlafaksin in duloksetin in nekateri drugi antidepresivi, kot so mirtazapin, trazodon, vortiooksetin in bupropion (8, 9). Med antidepresive drugega izbora sodijo agomelatin, tianeptin, reboksetin, moklobemid in triciklični antidepresivi (TCA). Pri globoki depresivni epizodi se kot prvi izbor poleg naštetih antidepresivov lahko uporabijo tudi TCA (8). Pri depresivni epizodi s psihotičnimi simptomi se lahko ob antidepresivu že v začetku zdravljenja doda atipični antipsihotik (6, 8, 9), ob čemer sta zaradi svojega deloma antidepresivnega učinka najbolj priporočena kvetiapin in olanzapin (5). Pri depresivni epizodi s psihotičnimi simptomi je kombinacija antidepresiva in antipsihotika bolj učinkovita kot monoterapija z antidepresivom (23). V začetni fazi zdravljenja depresivne epizode je smiselno dodati benzodiazepine za lajšanje simptomov tesnobe (7, 8) ali hipnotik (na primer zolpidem) (7).

Antidepresivno terapijo povezujejo s povečanim tveganjem za samomor, predvsem pri mladostnikih in mladih odraslih (24-26), glede česar se priporoča pazljivost v prvih tednih ob uvajanju antidepresivne terapije (5). Na povečano tveganje samomorilnosti moramo biti pozorni tudi ob ukinjanju ali menjavah antidepresivne terapije (27) in pri populaciji starejših od 75 let (28).

Tabela 1. Razdelitev antidepresivov po skupinah izbora

UČINKOVINA	TERAPEVTSKI ODMERKI	MEHANIZEM DELOVANJA	POSEBNOSTI
TERAPIJA 1. IZBORA			
SSRI		blokirajo črpalko za ponovni prevzem serotonina	
<i>fluoksetin</i>	20 – 60 mg		registriran za zdravljenje pri otrocih nad 12. let
<i>paroksetin</i>	20 – 50 mg		se ne priporoča pri otrocih
<i>sertralin</i>	50 – 200 mg		pri otrocih in mladostnikih kot terapija 2. izbora
<i>citalopram</i>	20 – 40 mg		pri otrocih in mladostnikih kot terapija 2. izbora
<i>escitalopram</i>	10 – 20 mg		
<i>fluvoksamin</i>	100 – 300 mg		
SNRI		blokirajo črpalko za ponovni prevzem serotonina in noradrenalina	
<i>venlafaksin</i>	75 – 375 mg		se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih
<i>duloksetin</i>	60 – 120 mg		
NaSSA		blokirajo alfa ₂ adrenergične receptorje	
<i>mirtazapin</i>	30 – 45 mg		
<i>mianserin</i>	30 – 90 (200)* mg		
SARI			

<i>trazodon</i>	75 – 600 mg	blokirajo črpalko za ponovni prevzem serotonina in zavirajo 5-HT _{2A} receptorje	
NDRI	150 – 300 mg	blokirajo črpalko za ponovni privzem noradrenalina in dopamina	
<i>bupropion</i>			
drugi			
<i>vortioksetin</i>	10 – 20 mg	blokira črpalko za serotonin in modulira serotoninske receptorje	
TERAPIJA 2. IZBORA			
NRI		blokirajo črpalko za ponovni privzem noradrenalina	
<i>reboksetin</i>	8 – 12 mg		
TCA		blokirajo črpalko za ponovni privzem serotonina in noradrenalina + interakcije na drugih receptorjih	
<i>amitriptilin</i>	50 – 150 (300)* mg		
<i>maprotilin</i>	75 – 150 mg		
<i>klomipramin</i>	50-150 (250)* mg		
<i>imipramin</i>	50-200 (300)* mg		
MAO-I			
<i>moklobemid</i>	300 – 600 mg	reverzibilni inhibitor monoaminooksidaze	
drugi			
<i>tianeptin</i>	37,5 – 75 mg	povečevalec serotoninskega privzema in modulator glutamatnega prenosa	
<i>agomelatin</i>	25 – 50 mg	agonist MT ₁ in MT ₂ , agonist 5-HT _{2C} receptorjev	
TERAPIJA 3. IZBORA			
<i>esketamin</i>	56 – 84 mg	antagonist NMDA glutamatnih receptorjev	indikacija za rezistentno depresijo, posebna pravila predpisovanja in uporabe

* vrednosti v oklepaju pomenijo največje dovoljene vrednosti pri bolnišničnem zdravljenju, MAO-I: inhibitorji mono amino oksidaze, NaSSA: noradrenergični in specifični serotoninergični antidepresivi, NDRI: inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina, NMDA: N-metil-D-aspartat, NRI: inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina, MT: melatoninergični receptorji, 5HT_{2C}: serotoninergični receptorji 2C, SARI: antagonisti serotoninergičnih receptorjev in inhibitorji ponovnega privzema različnih monoaminov, SSRI: inhibitorji ponovnega privzema serotonina, SNRI: inhibitorji ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, TCA: triciklični antidepresivi

Vzdrževalno zdravljenje

Pri prvi depresivni epizodi je smiselno nadaljevati z zdravilom v učinkovitem odmerku vsaj 6 do 9 mesecev po doseženi remisiji (5, 6, 8, 9). Pri ponavljajočih se depresivnih epizodah, ob kroničnih depresivnih epizodah z rezidualnimi simptomi, kot tudi ob družinski obremenjenosti, vztrajajočih psihosocialnih stresorjih, samomorilnosti ali pridruženi psihozi je smiselno nadaljevati z vzdrževalnim zdravljenjem vsaj 2 leti (7, 9).

Ukinitev vzdrževalnega zdravljenja

V kolikor se ob vzdrževalni terapiji ne pojavi relaps depresivne epizode, postopoma ukinjamo antidepresiv. Ob tem bolnika ves čas spremljamo in preverjamo stabilnost remisije. V kolikor nižanje oziroma ukinjanje odmerka antidepresiva vodi v relaps depresivnih simptomov, je smiselno antidepresiv ponovno uvesti v originalnem odmerku in nadaljevati z zdravljenjem nadaljnjih 6 mesecev (6). Antidepresiv ukinjamo postopoma preko nekaj tednov, da se izognemo odtegnitvenim simptomom, razen če imamo druge klinične razloge (5-7, 9). Bolnika opozorimo na pojav morebitnih odtegnitvenih simptomov (5).

2.2 OBRAVNAVA DELNEGA ODZIVA NA ZDRAVLJENJE IN REZISTENTNE DEPRESIVNE MOTNJE

Po ocenah raziskav se kar 30 do 50 % bolnikov ne odzove zadovoljivo na prvo predpisano antidepresivno zdravilo (29, 30). Čeprav nadaljnje prilagoditve zdravljenja lahko pomagajo, pomemben delež bolnikov kljub temu ne doseže remisije ali klinično pomembnega odziva (31). Pri 15 do 33 % bolnikov ne pomagajo niti večkratni poskusi sprememb zdravljenja, navkljub intenzivni medikamentozni terapiji in drugim terapevtskim pristopom (32-35). Za bolnike, ki se na terapijo ne odzovejo, se v literaturi uporablja izraz na zdravljenje odporna ali rezistentna depresivna motnja (angl. treatment resistant depression – TRD) (36). Enostavnejša definicija TRD, ki jo uporablja tudi Evropska agencija za zdravila (angl. European Medicines Agency – EMA), določa, da je rezistenca prisotna, kadar ob zdravljenju z vsaj dvema antidepresivoma (iz enakih ali različnih skupin in v ustreznem odmerku in trajanju) ne dosežemo zadovoljivega odziva (41). Novejši klinični sistemi za opredeljevanje rezistentnosti in zdravljenje depresivne motnje

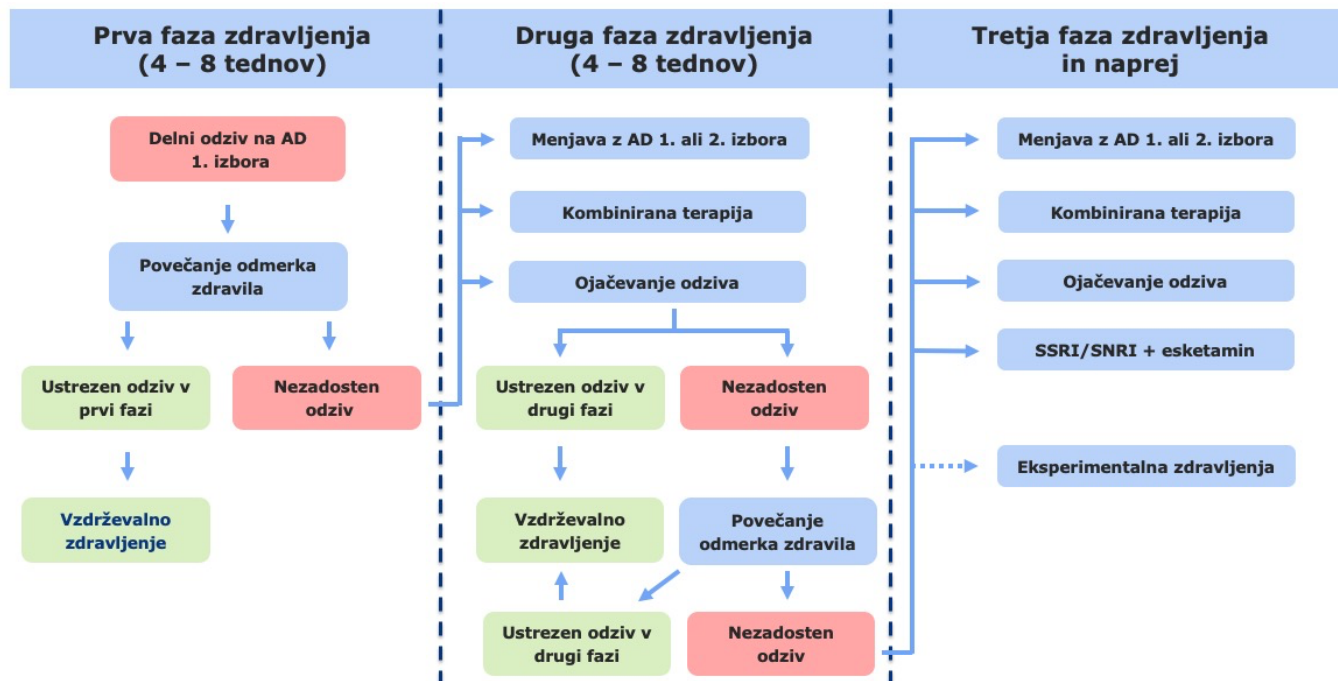
razumejo rezistenco širše, kot večdimenzionalni pojav z različnimi, delno neodvisnimi vzročnimi dejavniki (38, 39). Zato priporočajo široko diagnostično opredeljevanje dimenzij rezistence, na osnovi česar je možno določiti stopnje rezistence depresije in se v skladu s tem odločiti za izbiro zdravljenja (na primer sistem Stopenjske optimizacije zdravljenja (angl. Sequential Treatment Optimisation Scheme - STOS) (40). Včasih se uporablja tudi pojem refraktarna depresija, ki običajno pomeni nezadosten odziv na tri poskuse zdravljenja, od katerih je bila uporabljeno tudi elektrokonvulzivno zdravljenje (37). Ker se vse bolj poudarja pomen trajanja nezadostno zdravljenih depresivnih epizod za razvoj rezistence, se časovna obdobja faz zdravljenja z antidepresivi v priporočilih skrajšujejo, uporabo dodatnih oblik zdravljenja (psihoterapija, novejša skupina antidepresivov, neinvazivna možganska stimulacija) pa priporočajo bolj zgodaj v poteku zdravljenja, ob nižjih stopnjah rezistence (37).

Pri obravnavi rezistentne depresije je potrebno vedno opredeliti tudi možnost obstoja psevdorezistence, ki po nekaterih študijah zajema kar 60 % vseh bolnikov, pri katerih je bila sprva postavljena diagnoza TRD (31, 42). Psevdorezistenca lahko zajema neprimerno diagnozo, neprimeren tip zdravljenja, neprimeren odmerek zdravila ali neprimerno trajanje zdravljenja, slabo adherenco pri zdravljenju ali pomembne psihiatrične in/ali telesne komorbidne bolezni (43, 44).

Stopnje odziva na zdravljenje opredeljujemo čim bolj objektivno, z uporabo standardiziranih kliničnih lestvic za ocenjevanje izraženosti simptomov depresivne epizode (9). Pri specifičnih populacijah bolnikov z depresivno motnjo uporabljamo različne klinične lestvice (glej Poglavlje 1 in 3.2). Oceno odziva vrednotimo v obdobjih na 2 do 3 tedne. Delni odziv je definiran kot vsaj 50% izboljšanje kliničnih simptomov. V kolikor v začetnem obdobju zdravljenja ne dosežemo dobrega odziva, ravnamo po korakih algoritma za zdravljenje slabo odzivne in rezistentne depresije (Slika 1).

Ob delnem terapevtskem odzivu je v **prvi fazi zdravljenja** potrebno nadaljevati in prilagajati odmerek antidepresiva znotraj priporočenih vrednosti (Poglavje 2.1, Tabela 1). Z uvedenim antidepresivom je smiselno vztrajati 4 do 8 tednov (z minimalnim obdobjem 2 – 3 tednov pri višjem odmerku), preden ga lahko ocenimo kot neučinkovitega (5, 6, 37, 44, 45).

Slika 1: Algoritem zdravljenja slabo odzivne in rezistentne depresije



Ne-farmakološke oblike zdravljenja, kot sta psihoterapija in neinvazivna možganska stimulacija, se upoštevajo kot kombinirana terapija v kateri koli fazi zdravljenja

Slika predstavlja splošno priporočeno pot obravnave glede na novejša smernice in je prirejena po ref. (37). Druge smernice lahko priporočajo alternativne poti obravnave. Nezadosten odziv pomeni manj kot 50 % upad simptomov na klinični ocenjevalni lestvici (npr. MADRS) po 4–8 tednih zdravljenja. AD: antidepresiv, SSRI: inhibitor ponovnega privzema serotonina, SNRI: inhibitor ponovnega privzema serotonina in noradrenalina

V **drugi fazi zdravljenja**, ki naj prav tako traja vsaj 4 do 8 tednov, lahko uporabljamo različne strategije, kot so menjava zdravila z drugim antidepresivom iz prve ali druge skupine izbora (Tabela 1), ojačevanje odziva (uporaba drugih vrst zdravil ob antidepresivu, Tabela 2), ter kombinirana terapija (kombinacija dveh antidepresivov iz različnih terapevtskih skupin, antidepresiva s psihoterapijo, ali antidepresiva z neinvazivno možgansko stimulacijo) (6-9, 37).

Tabela 2. Ojačevanje odziva z uporabo drugih vrst zdravil ob antidepresivu

UČINKOVINA	ODMEREK	POSEBNOSTI
STABILIZATORJI RAZPOLOŽENJA		
litij	ciljni plazemski nivo 0.4 – 0.8 mmol/L, možnost dviga	

	odmerka do 1.0 mmol/L ob delnem odzivu	
lamotrigin	100 – 400 mg	
ATIPIČNI ANTIPSIHOTIKI		
olanzapin + fluoksetin	5 – 15 mg + 20 – 60 mg	pri kombinaciji večina podatkov za bipolarno depresijo
olanzapin	5 – 15 mg	
kvetiapin	150 – 300 mg	
risperidon	0.5 – 3 mg	
aripiprazol	2 – 20 mg	
DRUGO		
ščitnični hormoni	20 – 50 µg	

Prirejeno po referenci [5].

V **tretji fazi zdravljenja**, ki sledi ob nezadostnem odzivu na zdravljenje v drugi fazi, uporabljamo vse že omenjene strategije zdravljenja TRD, ob njih pa tudi druge metode, kot so antidepresivi tretjega izbora iz novejših terapevtskih skupin (Tabela 1) ali eksperimentalna zdravljenja. Med njimi je za redno klinično uporabo pri zmerni in globoki rezistentni depresivni motnji odobren le esketamin (EMA in Ameriška uprava za prehrano in zdravila – FDA, od leta 2019) (37). Esketamin se uporablja v kombinaciji z antidepresivom iz skupine SSRI ali SNRI. Zaradi zahtevnosti uporabe in možnosti zapletov se zdravljenje z esketaminom izvaja v kontroliranem ali bolnišničnem okolju, v skladu s posebno klinično potjo, njegova uvedba pa je možna po dveh neuspešnih poskusih zdravljenja z antidepresivoma iz prve ali druge skupine izbora.

Glede učinkovitosti psihoterapije in različnih oblik neinvazivne možganske stimulacije pri zdravljenju rezistentne depresije razpoložljivi dokazi zaenkrat potrjujejo predvsem uporabo v kombinaciji z antidepresivi (37), tako za doseganje remisije kot zmanjševanje tveganja relapsa (34).

Pri starostnikih priporočajo večinoma enaka pravila zdravljenja rezistentne depresije. Okrog polovica bolnikov se odzove na strategiji menjave antidepresiva ali ojačevanja odziva z drugimi zdravili (47).

Pri obporodni depresivni motnji je ob rezistenci na zdravljenje učinkovita tudi elektrokonvulzivna terapije – EKT, pri kateri ni dokazov, da bi škodovala materi ali plodu, čeprav ima splošna anestezija v nosečnosti lahko neželene učinke (48).

2.3 PSIHOTERAPIJA, EDUKACIJA IN DRUGI PSIHOSOCIALNI PRISTOPI

Primerjava psiholoških in farmakoloških pristopov kaže, da med njimi ni bistvenih razlik glede učinkovitosti pri začetnem zdravljenju depresivne motnje pri odraslih bolnikih. Izid zdravljenja je boljši pri kombiniranju obeh pristopov (49). Pomemben delež bolnikov z duševno motnjo bi ob enaki dostopnosti psihoterapije ali farmakoterapije raje izbral psihoterapevtske pristope (50). Psihoterapevtski pristopi so se pokazali kot učinkoviti pri zdravljenju depresivne motnje na primarni ravni zdravstvene obravnave (51). Tuje smernice poenoteno priporočajo uporabo psihoterapevtskih/psiholoških terapij kot terapije izbora pri blagi depresivni epizodi, ali v kombinaciji s farmakoterapijo pri bolnikih z zmerno do globljo depresivno epizodo. Psihoterapija je smiselna tudi pri bolnikih z delnim odzivom na farmakoterapijo ali ob slabi adherenci (5-9). Pri zdravljenju depresivne motnje podatki kažejo na učinkovitost vedenjsko-kognitivne terapije (VKT), interpersonalne, psihodinamske in na probleme usmerjene psihoterapije, ki jih lahko izvajamo individualno ali v skupini (6, 7, 11). Pri zdravljenju depresivne motnje je najbolj raziskana učinkovitost VKT. Ker je zaradi svojih lastnosti najbolj primerna za metodološko ustrezne raziskave učinkov, je njen pomen v primerjavi z drugimi psihoterapevtskimi metodami morda pretirano poudarjen (52). Ob prisotnosti partnerskega ali družinskega konflikta se posebej priporoča partnerska ali družinska psihoterapija (7, 11). Smernice NICE (11) priporočajo pri zdravljenju depresije tudi uporabo posebnih psihoterapevtskih metod, kot so tehnike samopomoči na osnovi VKT in strukturirane skupinske fizične vadbe. Podoben kratek psihoterapevtski pristop je vedenjska aktivacija, ki je glede učinkovitosti primerljiva z drugimi psihoterapevtskimi metodami. Še naprej velja, da je izsledke o učinkovitosti psihoterapije potrebno v prihodnosti podpreti z metodološko bolj ustreznimi raziskavami (53).

Pri starostnikih metaanalize kažejo na pomemben učinek psihoterapije pri zdravljenju depresivne epizode, ki je nekoliko večji od uporabe manj specifičnih metod zdravljenja, kot je podpora (suportivna) terapija. Tudi metoda strategije reševanja problemov je učinkovitejša od podporne terapije (54).

Pri zdravljenju depresivne motnje je pomembno vzdrževati terapevtski odnos, spremljati tveganje samomorilnega vedenja, odziv na terapijo, pojav morebitnih stranskih učinkov zdravil, spremembe pri telesnem počutju, ter educirati bolnika in njegove svojce (8, 11). S pomočjo edukacije in psihoterapevtskih/psihosocialnih pristopov lahko pomembno izboljšamo sodelovanje bolnika pri zdravljenju depresije, znižamo stopnjo samomorilnosti in izboljšamo učinkovitost zdravljenja. Edukacija je kot oblika intervence sicer uporabna pri kateri koli duševni motnji. Vsebuje informiranje bolnika in njegovih bližnjih o naravi bolezni, načinih zdravljenja, prepoznavi znakov ponovitve. Edukacija pomembno izboljša znanje bolnikov in svojcev in s tem olajša razumevanje pomena in koristi različnih oblik zdravljenja. Družinska edukacija zmanjša tudi stisko, zmedo in tesnoba v družini, kar vse lahko pripomore k ozdravitvi bolnika (55).

Dodatek intenzivne fizične vadbe ob antidepressivni terapiji lahko pomaga bolnikom z blago ali zmerno depresivno epizodo (6, 8). Epidemiološke in prospektivne raziskave so pokazale na povezavo med zdravim prehranjevanjem in zmanjšano prevalenco ali manjšim tveganjem za pojav depresivne motnje (56, 57), ter manjšim tveganjem za samomor (58). Ugotavljali so tudi pomemben trend zmanjšanja tveganja za depresivno motnjo ob uporabi specifičnih prehranskih diet, kot je mediteranska dieta, kar je bilo še posebej pomembno pri bolnikih z določenimi telesnimi boleznimi, kot je sladkorna bolezen tipa 2 (59). Svetovanje glede sprememb v dieti je lahko podobno učinkovito kot psihoterapija (60). Kot potencialno učinkovite terapevtske ukrepe smernice navajajo uporabo prehranskih dodatkov: omega-3 maščobne kisline, S-adenozil metionin (SAM) in folate. Kot prehransko dopolnilo se lahko uporablja tudi zdravilna rastlina šentjanževka, pri kateri moramo bolnike opozoriti na interakcije s serotoninskimi antidepressivi (6, 7).

2.4 BIOLOŠKE OBLIKE ZDRAVLJENJA DEPRESIVNE MOTNJE

Med biološke metode zdravljenja običajno uvrščamo različne načine neposrednega delovanja na omejena področja možganov, ki so lahko precej obsežna, ali pa nasprotno predstavljajo ozko lokalizirane tarče v skorji ali globini možganov. Pri neinvazivnih metodah stimuliramo možgane z električnim tokom (transkranijska električna stimulacija – tES, EKT) ali elektromagnetnimi pulzi (transkranijska magnetna stimulacija – TMS) (61, 62). Invazivne metode vključujejo globoko možgansko stimulacijo posameznih področij v možganih (GMS) (63, 64) ali stimulacijo živca vagusa (VNS) (65) preko operativno vstavljenih elektrod za električno stimulacijo, ali pa operativno povzročene lezije predelov možganov (66).

Invazivne metode so se v nasprotju z nevrološkimi boleznimi, kjer so precej uveljavljene, v psihiatriji zaenkrat izkazale kot manj učinkovite. Operativne lezije ali globoka možganska stimulacija so v uporabi predvsem pri terapevtsko rezistentni obsesivno kompulzivni motnji hude stopnje, kjer so tarčna področja anatomsko dobro določena. Uporaba invazivnih metod pri zdravljenju rezistentne depresivne motnje zaenkrat ni utemeljena, ker natančnih anatomskih tarč v možganih še niso uspeli določiti (67). V Sloveniji Zakon o duševnem zdravju (ZDZdr) (68) načeloma tudi ne dovoljuje uporabe invazivnih metod zdravljenja duševnih motenj, čeprav zaradi uporabljenega zastarelega izrazoslovja v 9. členu zakona ni jasno, ali so prepovedane le operativne lezije možganov kot ireverzibilni posegi v možgane, ali tudi stimulacija možganov ali živca vagusa preko operativno vstavljenih elektrod, ki sta reverzibilna posega.

Neinvazivne metode stimuliranja možganov se uporabljajo predvsem pri zdravljenju rezistentne depresivne motnje. Med njimi se zaradi kombinacije praktičnosti, varnosti in učinkovitosti v zadnjem obdobju najbolj uveljavlja repetitivna transkranijska magnetna stimulacija (rTMS), ki jo priporočajo različne terapevtske smernice (7-9, 11). Načini zdravljenja z rTMS so heterogeni, v raziskavah se aktivno preizkuša čedalje bolj različne protokole z različnimi frekvencami, jakostjo in številom elektromagnetnih pulzov, skupnim številom terapevtskih seans, uni- ali bilateralnim načinom stimuliranja ter postopki lokalizacije tarčnih mest na skalpu (69, 70). rTMS je varna metoda, brez pomembnejših stranskih učinkov ali nevarnih zapletov, z ustrežno veliko kratkoročno učinkovitostjo, čeprav je individualni odziv bolnikov variabilen. Najpogostejši stranski učinki rTMS so glavobol, lokalna bolečina, nespečnost ali prehodno poslabšanje sluha, resnejši stranski učinki (epileptični napad, hipomanična epizoda) pa so zelo redki (71). Zaradi varnosti se rTMS

priporoča tudi kot možno terapijo prvega izbora za zdravljenje bolnikov z depresivno epizodo, ki zaradi različnih razlogov ne morejo jemati antidepresivnih zdravil (72).

Terapevtski načini transkranične električne stimulacije (tES) običajno uporabljajo stimulacijo s šibkim enosmernim električnim tokom (tDCS) (73). V raziskavah niso poročali o nobenem izrazito pomembnem stranskem učinku ali zapletu (74, 75). Trdnih dokazov o učinkovitosti metode je premalo, oziroma so preveč heterogeni glede na lastnosti bolezni, uporabljene protokole, trajanje zdravljenja (70).

Elektrokonvulzivno zdravljenje predstavlja najbolj učinkovito zdravljenje rezistentne depresivne motnje. Uporablja se za zdravljenje hudih depresivnih epizod, pri stanjih, ki ogrožajo življenje, kot so agitacija, stupor, huda telesna izčrpanost zaradi odklanjanja hrane in visoko tveganje za samomor (76, 77). Remisijo bolezni lahko z EKT doseže do 40% bolnikov z rezistentno depresivno motnjo (78). V klinični praksi se uporablja različne protokole zdravljenja, poleg različnega položaja elektrod tudi različne jakosti in trajanje električnih pulzov. Stranski učinki EKT so lahko pogosti in trajni, še posebej vplivi na spoznavne sposobnosti, kot je retrogradna amnezija (77). Novejši protokoli zdravljenja z unilateralno aplikacijo in krajšim trajanjem pulzov so podobno učinkoviti kot standardnimi postopki, ob manjšem tveganju resnih stranskih učinkov (79). V Sloveniji zdravljenja z EKT trenutno ne izvajamo zaradi različnih ovir, ki omejujejo njegovo dostopnost.

3. ZDRAVLJENJE DEPRESIVNE MOTNJE PRI POSEBNIH POPULACIJAH

3.1 ZDRAVLJENJE DEPRESIVNE MOTNJE PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Pojavljanje depresivne motnje je pri otrocih in mladostnikih že dolgo potrjeno, čeprav jo pri populaciji predšolskih otrok kot tako obravnavamo šele v zadnjih dveh desetletjih (80). Zaradi poročil o poslabšanju samomorilnosti ob uporabi antidepresivov pri otrocih in mladostnikih je FDA leta 2003 izdala posebno opozorilo pred njihovim predpisovanjem v razvojnem obdobju (81). Prav tako je na področju zdravljenja depresivne motnje v razvojnem obdobju raziskav bistveno manj in so njihovi rezultati veliko manj enoznačni kot pri odraslih (82). Tako na primer ena zadnjih metaanaliz navaja 71 primernih raziskav s področja zdravljenja akutne depresivne epizode pri

otrocih in mladostnikih. Vključili so s placebom kontrolirane raziskave učinkovitosti posameznih antidepressivov in neposredne medsebojne primerjave učinkovitosti za 16 antidepressivov, 7 psihoterapevtskih modalitet in 5 uporabljenih kombinacij zdravila in psihoterapije. Izključili so manjše raziskave in tiste, ki so vključevale bolnike z bipolarno motnjo, psihotično depresivno motnjo in rezistentno depresivno motnjo ter raziskave krajše od štirih tednov. Za večino ugotovitev je bilo zaupanje v dokaze »nizko« ali »zelo nizko« glede na kriterije zaupanja v mrežnih metaanalizah (83). Na splošno so se v raziskavah zdravljenja depresivne motnje pri mladostnikih kot učinkovite izkazale VKT, interpersonalna in psihodinamska psihoterapija. Podobno učinkovite so bile v nekaterih raziskavah tudi kratke psihosocialne intervence. Nekaj rezultatov kaže na to, da so v zdravljenju depresivne motnje pri otrocih bolj kot individualne terapije učinkovite v družino usmerjene terapije, pri mladostnikih pa ob individualnih tudi skupinske oblike psihoterapije. Fluoksetin je antidepressiv z največ dokazi o učinkovitosti v primerjavi s placebom. Zdravljenje z antidepressivi in/ali psihoterapijo najverjetneje zmanjša samomorilnost, vendar pri nekaterih otrocih ali mladostnikih predvsem zdravljenje s SSRI tveganje za samomorilnost poveča. Nekaj je tudi dokazov, da je kombinacija zdravljenja s psihoterapijo in antidepressivi bolj učinkovita kot posamična od teh zdravljenj. Metodološke omejitve dosedanjih raziskav otežujejo posploševanje in prenos ugotovitev na polimorbidno populacijo otrok in mladostnikov, ki jih običajno zdravimo v specialističnih ambulantah. Kljub pomanjkanju rezultatov stroka priporoča zdravljenje depresivne motnje pri otrocih in mladostnikih, saj zdravljenje samo pretehta tveganja, ki jih prinaša nezdravljena depresivna motnja (82). Tako pri nas najpogosteje uporabljane angleške smernice NICE (10) priporočajo, da otroke in mladostnike z zmerno do hudo depresivno epizodo zdravi specialist s področja duševnega zdravja otrok in mladostnikov, tiste z blago depresivno epizodo pa lahko v začetku obravnava zdravnik na primarni ravni zdravstvenega varstva. Vsi naj bi bili deležni specifičnih psiholoških intervenc (interpersonalna, psihodinamska psihoterapija, VKT) z možnostjo sočasne uporabe psihoaktivnih zdravil. Pri zmerni do hudi depresivni epizodi priporočajo najprej uporabo psihoterapije, ki ji lahko glede na oceno dodamo fluoksetin. Fluoksetin lahko pri otrocih, starejših od 12 let dodamo takoj, pri mlajših pa šele po nezadostnem učinku vsaj štirih seans psihoterapije. Pri neučinkovitem prvem zdravljenju, rezistentni depresivni motnji, psihotični ali ponavljajoči depresivni motnji pa ob intenzivni psihoterapiji priporočajo fluoksetin, sertralin, citalopram ali ojačevanje z antipsihotikom. Odmerjanje fluoksetina naj bi se začelo z 10 mg, ki jih dvignemo postopoma do začetnega odmerka 20 mg. Najvišji priporočen

odmerek je 60 mg, kot pri odraslih. Predpisuje naj se najnižji prenosljiv odmerek, pri katerem dosežemo remisijo. Kot antidepresiv drugega izbora priporočajo sertralin ali citalopram. Venlafaksina, paroksetina ali tricikličnih antidepresivov naj ne bi predpisovali zaradi pomembnih stranskih učinkov. Prav tako naj bi zdravljenje depresivne motnje v tem obdobju nujno vključevalo tudi psihosocialno oceno s pripadajočimi intervencami, pomoč pri šolanju ter oceno in zdravljenje morebitne duševne motnje pri starših oziroma skrbnikih (10).

Zdravljenje depresivne motnje pri otrocih in mladostnikih tako vključuje previdno in polno informirano skupno odločitev med otrokom, starši/skrbniki ter zdravnikom. Pomembno je, da pri odločanju vključimo tudi informacije o trenutni dostopnosti ter čakalnih dobah do psiholoških oblik pomoči, kot tudi pričakovanih učinkih in stranskih učinkih različnih oblik zdravljenja ter tveganjih v primeru, da se za zdravljenje ne odločimo (10, 82).

3.2 ZDRAVLJENJE DEPRESIVNE MOTNJE PRI STAROSTNIKI

V poznejšem življenjskem obdobju je pomembna celostna obravnava oseb z depresivno motnjo, saj se lahko znižano razpoloženje kaže s simptomi drugih duševnih motenj, predvsem takih, ki se pogosteje pojavljajo v tem starostnem obdobju. Depresivna motnja pri starostnikih se tako pogosto pojavlja ob sočasnih telesnih boleznih ali ob okrnjenih višjih živčnih sposobnostih in kognitivnem upadu, kar otežuje njeno prepoznavo in zdravljenje. Kadar je depresija neustrezno prepoznana kot začetna demenca, utegne privedi do nepotrebnih zapletov in dodatnega stresa pri bolnikih. Pomembno je tudi ločevati med depresivno motnjo, ki se je pojavila v zgodnejši odrasli dobi in se nadaljuje v poznejšo življenjsko dobo, in depresivno motnjo, ki se je prvič pojavila v pozni življenjski dobi (9). Različni avtorji opredeljujejo depresijo v poznem življenjskem obdobju glede na različne starostne meje, nekatere smernice za obravnavo oseb z depresijo na primer postavljajo relativno nizko starostno mejo pri 60. letu starosti (84).

Zaradi posebnosti v klinični sliki so pri prepoznavanju depresivne motnje pri starostniku v pomoč posebne ocenjevalne lestvice, v Sloveniji se uporablja predvsem Geriatrična lestvica depresivnosti (angl. Geriatric depression scale – GDS) (85). V primeru sočasnih bolezni je potrebno ločevati med znaki in simptomi sočasne bolezni in psihopatološkimi pojavi v okviru depresivne motnje. V ta namen v klinični uporabi v Sloveniji nimamo specifičnih vprašalnikov, bolj ustrezen kot drugi

vprašalniki pa je lahko samoocenjevalna Hospitalna lestvica anksioznosti in depresivnosti (HADS) (19), ki sicer ni posebej prilagojena za starostnike.

V primerjavi z epizodami depresije, ki se pričnejo v drugih starostnih obdobjih, ima depresivna motnja s pričetkom v poznejšem življenjskem obdobju slabšo prognozo in bolj verjetno kronični potek, večje tveganje za relapse bolezni, pogosteje so prisotne sočasne telesne bolezni, okrnjenost višjih živčnih sposobnosti, smrtnost je višja (9, 86). Glede izbire zdravljenja veljajo podobna načela, kot so opisana za splošno populacijo. Pri izbiri zdravila je potrebno še posebej pazljivo pretehtati prednosti in slabosti uporabe posameznega načina zdravljenja, saj obstaja v tem starostnem obdobju večje tveganje za pojavljanje neželenih učinkov zdravljenja (84).

3.3 ZDRAVLJENJE OBPORODNE DEPRESIVNE MOTNJE

Obporodna depresivna motnja prizadene približno 15 % žensk brez izrazitih razlik v prevalencah pred in po porodu (87). Pomembni elementi obravnave bolnic so trenutna klinična slika, pretekla psihiatrična anamneza, učinkovanje pretekle terapije, možnosti za psihoterapevtsko obravnavo in socialna podpora (88). Odločitev o zdravljenju je potrebno sprejeti v soglasju z bolnico. Predpisovanje psihotropnih zdravil ženskam v rodni dobi mora biti skladno z najnovejšimi dognanji o tveganjih za nosečnost in plod. Preudarna odločitev o zdravljenju naj zajema razmislek o uporabi nefarmakoloških metod (Tabela 3) in tehten razmislek o posledicah depresivne epizode na nosečnost in plod v primerjavi z možnimi negativnimi učinki zdravil (Tabela 4).

Splošna priporočila

1. Bolnice z anamnezo depresivne motnje je potrebno vzpodbujati pri načrtovanju nosečnosti, ko so v remisiji.
2. Presejanje pripomore k zgodnjem odkrivanju žensk z večjim tveganjem za obporodno depresivno motnjo. Za presejanje v obporodnem obdobju se največ uporablja Edinburška lestvica poporodne depresije (angl. The Edinburgh postnatal depression scale – EPDS) (89, 90).
3. Bolnici je potrebno razložiti koristi zdravljenja, možne neželene učinke ter posledice spremenjenega ali ukinjenega zdravljenja v nosečnosti.

4. Nenadno ukinjanje zdravil zaradi nosečnosti brez posveta s psihiatrom ni priporočljivo in lahko vodi v relaps (91).
5. Kadar ženska jemlje učinkovit antidepresiv in ugotovi, da je noseča, nadaljujemo z istim antidepresivom, če korist jemanja odtehta tveganje in ni kontraindiciran med nosečnostjo. V primeru določenih antidepresivov, ki so v nosečnosti bolj tvegani, npr. paroksetin, fluoksetin, antidepresiv zamenjamo za manj tveganega.
6. Psihotropna zdravila prehajajo placento. V nosečnosti predpisujemo tista zdravila, ki niso pokazala teratogenih ali drugih pomembnih vplivov na plod in nosečnost.
7. Predpišemo zdravilo z najnižjim tveganjem in v najnižjem učinkovitem odmerku. Ob tem upoštevamo, da subterapevtski odmerki niso smiselni. Če je le mogoče, uporabimo monoterapijo.
8. Odmerek zdravila bo med nosečnostjo morda potrebno prilagoditi zaradi spremenjene absorpcije in vezave na proteine. V tretjem tromesečju so večkrat potrebni višji odmerki, saj se volumen plazme poveča za tretjino (92). V zadnji tretjini nosečnosti je večja aktivnost jetrnih encimov CYP2D6 in manjša aktivnost CYP1A2 (93).
9. Če mati med dojenjem jemlje psihotropna zdravila, naj opazuje dojenčka glede možnih neželenih učinkov. Sertralin in paroksetin se najmanj izločata v mleko (94, 95). Pri jemanju zdravil med dojenjem je dobro upoštevati odstotek materinega odmerka, ki ga prejme dojenček z mlekom (angl. relative infant dose – RID), ki nam poda oceno izpostavljenosti dojenčka zdravilu. V pomoč nam je lahko tudi spletna podatkovna baza LactMed (angl. Drugs and lactation database).

Tabela 3. Nefarmakološke metode obravnave obporodne depresivne motnje

psihoedukacija	<ul style="list-style-type: none"> • pomaga ženskam in njihovim družinam pri razumevanju simptomov obporodne depresivne motnje • predstavi možnosti obravnave in učinkovite strategije za obvladovanje simptomov
skrb zase	<ul style="list-style-type: none"> • pomeni skrbeti za pozitivne spremembe v svojem življenju • zajema kvalitetno prehrano, telesno vadbo, spanje in počitek, čas za svoje hobije in socialno podporo

psihoterapija	<ul style="list-style-type: none"> • vedenjsko kognitivna, sistemska družinska in partnerska, interpersonalna, psihodinamska psihoterapija • se lahko osredotoča na enega ali oba starša, na njun odnos ter na odnos otrok – starš, lahko se vključi tudi širša družina
ostale modalitete	<ul style="list-style-type: none"> • meditacija, tehnike sproščanja, čuječnost, hipnoza, delovna terapija

Farmakološko zdravljenje obporodne depresivne motnje

Ob uvajanju antidepresiva v nosečnosti je potrebno upoštevati predhodni odziv na antidepresive, obdobje nosečnosti, reproduktivno varnost zdravila ter možen vpliv na novorojenčka. V nosečnosti so antidepresivi prve izbire SSRI, največ predpisujemo sertralin. FDA je glede varnosti jemanja zdravil v nosečnosti uporabljala kategorije tveganja ABCDX, od leta 2015 naprej pa se uporablja PLLR (angl. Pregnancy and lactation labeling rule), ki poda opisno razlago tveganj in kliničnih dilem jemanja zdravila med nosečnostjo, dojenjem in vpliva zdravila na rodnost. Teratogeni vpliv je pomemben v prvem tromesečju, ko se odvija organogeneza. Jemanje antidepresivov med nosečnostjo povezujejo z večjim tveganjem za perzistentno pljučno hipertenzijo pri novorojenčku (96). Pri novorojenčku se lahko pojavi neonatalni adaptacijski sindrom, ki lahko nastane nekaj ur po rojstvu, pogosto so simptomi blagi in preidejo brez zdravljenja (97). Benzodiazepinom in hipnotikom se v obporodnem obdobju izogibamo. Izjema je kratkotrajno zdravljenje hude tesnobe in agitiranosti. Dolgodelujočih benzodiazepinov ne predpisujemo pred porodom. Atipične antipsihotike lahko predpisujemo v nizkih odmerkih za ojačevanje učinka antidepresiva pri depresivnih in anksioznih motnjah.

Tabela 4. Smernice za obravnavo obporodne depresivne motnje

IZBIRA TERAPEVTSKE OBRAVNAVE V NOSEČNOSTI IN POPORODNEM OBDOBJU		
	klinično stabilna depresivna epizoda (6 mesecev), nizka verjetnost relapsa:	trenutno simptomatska ali asimptomatska z visoko verjetnostjo relapsa:

	psihoedukacija, psihoterapija, včasih so potrebna zdravila	- blaga do zmerna depresivna epizoda: psihoedukacija, psihoterapija, včasih so potrebna zdravila - zmerna do huda depresivna epizoda: zdravila so večinoma potrebna, dodatno tudi psihoedukacija, psihoterapija
ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI		
pred zanositvijo in v nosečnosti	- če jemlje AD, lahko pred zanositvijo zdravilo ukine, če je verjetnost relapsa nizka - če ne moremo ukiniti AD, nadaljujemo z istim AD, če korist jemanja odtehta tveganje in ni kontraindiciran med nosečnostjo	- če jemlje učinkovit AD, nadaljujemo z njim, če korist jemanja odtehta tveganje in ni kontraindiciran med nosečnostjo - če ne jemlje AD in ga potrebuje, uvedemo kot 1. izbiro SSRI (ne paroksetin in fluoksetin v prvem tromesečju), kot 2. izbiro pa SNRI
ob porodu	ohranjamo terapevtski odmerek istega AD	
po porodu	<ul style="list-style-type: none"> - nadaljujemo s trenutnim učinkovitim AD, morda bo potrebno prilagoditi odmerek - če ne jemlje AD in ga potrebuje, uvedemo SSRI, ob katerem lahko doji (paroksetin, sertralin) - AD naj jemlje po prvi epizodi še 6-12 mesecev po nastopu remisije, po 2. epizodi pa vsaj 2 leti 	

Prerejeno po ref. (98). AD: antidepresiv, SSRI: inhibitor ponovnega privzema serotonina, SNRI: inhibitor ponovnega privzema serotonina in noradrenalina

Zaključna opomba

Zbrana priporočila lahko pri zdravljenju depresivne motnje pripomorejo k boljšemu kliničnemu izidu, ne zagotavljajo pa uspešne ozdravitve. Predpisana zdravila je potrebno uporabljati v skladu s povzetki glavnih značilnosti zdravila.

LITERATURA

1. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34: p. 119-38.
2. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. 2017, World Health Organization: Geneva.
3. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med*. 2013; 10(11): p. e1001547.
4. Bon J, Koritnik B, Bresjanac M, Repovš G, Pregelj P, Dobnik B et al. Stroški možganskih bolezni v Sloveniji v letu 2010. *Zdrav Vestn*. 2013; 82: p. 164–75.
5. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. 13th ed. 2018, NY: Wiley-Blackwell.
6. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015; 29(5): p. 459-525.
7. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2000; 157(4 Suppl): p. 1-45.
8. Bauer M, Severus E, Kohler S, Whybrow PC, Angst J, Moller HJ et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. Part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 2015; 16(2): p. 76-95.
9. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016; 61(9): p. 540-60.
10. National Institute for Health and Care Excellence. *Depression in children and young people: identification and management*. 2019: London.
11. National Institute for Health and Care Excellence. *Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline 90, last updated March 2020*. 2009.
12. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. *Can J Psychiatry*. 2016; 61(9): p. 588-603.
13. Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene: MKB-10. 2. ed. 2005, Ljubljana: IVZ RS - Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije.
14. World Health Organization. *ICD-11. International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics*. 2020, World Health Organization.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth ed. 2013, Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
16. Zung WW. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965; 12: p. 63-70.
17. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23: p. 56-62.

18. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: p. 382-9.
19. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: p. 29.
20. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA*. 1999; 282(18): p. 1737-44.
21. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. 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. *Lancet*. 2018; 391(10128): p. 1357-1366.
22. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9665): p. 746-58.
23. Farahani A, Correll CU. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(4): p. 486-96.
24. Carpenter DJ, Fong R, Kraus JE, Davies JT, Moore C, Thase ME. Meta-analysis of efficacy and treatment-emergent suicidality in adults by psychiatric indication and age subgroup following initiation of paroxetine therapy: a complete set of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72(11): p. 1503-14.
25. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ*. 2009; 180(3): p. 291-7.
26. Umetsu R, Abe J, Ueda N, Kato Y, Matsui T, Nakayama Y et al. Association between Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy and Suicidality: Analysis of U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Data. *Biol Pharm Bull*. 2015; 38(11): p. 1689-99.
27. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self-harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ*. 2015; 350: p. h517.
28. Hedna K, Andersson Sundell K, Hamidi A, Skoog I, Gustavsson S, Waern M. Antidepressants and suicidal behaviour in late life: a prospective population-based study of use patterns in new users aged 75 and above. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74(2): p. 201-208.
29. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999; 9(1-2): p. 83-91.
30. Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry*. 2015; 5(3): p. 330-41.
31. Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. 2014; 26(3): p. 222-32.
32. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(11): p. 1905-17.

33. Hollon SD, DeRubeis RJ, Fawcett J, Amsterdam JD, Shelton RC, Zajecka J et al. Effect of cognitive therapy with antidepressant medications vs antidepressants alone on the rate of recovery in major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(10): p. 1157-64.
34. Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5: p. CD010558.
35. Balestri M, Calati R, Souery D, Kautzky A, Kasper S, Montgomery S et al. Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study. *J Affect Disord*. 2016; 189: p. 224-32.
36. Planinc D, Videtič Paska A, Pregelj P, Bon J. Na zdravljenje rezistentna depresija. *Viceversa*. 2018; 64: p. 4-12.
37. Kasper S, Cubala WJ, Fagiolini A, Ramos-Quiroga JA, Souery D, Young AH. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *World J Biol Psychiatry*. 2020: p. 1-15.
38. Fekadu A, Donocik JG, Cleare AJ. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*. 2018; 18(1): p. 100.
39. Peeters FP, Ruhe HG, Wichers M, Abidi L, Kaub K, van der Lande HJ et al. The Dutch Measure for quantification of Treatment Resistance in Depression (DM-TRD): an extension of the Maudsley Staging Method. *J Affect Disord*. 2016; 205: p. 365-371.
40. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Jr., Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry*. 2019; 9(1): p. 127.
41. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 2013 [cited 2020; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf.
42. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 16: p. 18-25.
43. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry*. 2007; 52(1): p. 46-54.
44. Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC Psychiatry*. 2019; 19(1): p. 262.
45. Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017; 21(1): p. 13-23.
46. Park LT, Falodun TB, Zarate CA, Jr. Ketamine for Treatment-Resistant Mood Disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2019; 17(1): p. 8-12.
47. Cooper C, Katona C, Lyketsos K, Blazer D, Brodaty H, Rabins P et al. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(7): p. 681-8.
48. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry*. 1994; 45(5): p. 444-50.

49. Alang S, McAlpine D. Treatment Modalities and Perceived Effectiveness of Treatment among Adults with Depression. *Health Serv Insights*. 2020; 13: p. 1178632920918288.
50. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD, Welge JA, Otto MW. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry*. 2013; 74(6): p. 595-602.
51. Cuijpers P, Quero S, Dowrick C, Arroll B. Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. *Curr Psychiatry Rep*. 2019; 21(12): p. 129.
52. Cuijpers P, Berking M, Andersson G, Quigley L, Kleiboer A, Dobson KS. A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *Can J Psychiatry*. 2013; 58(7): p. 376-85.
53. Uphoff E, Ekers D, Robertson L, Dawson S, Sanger E, South E et al. Behavioural activation therapy for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 7: p. CD013305.
54. Huang AX, Delucchi K, Dunn LB, Nelson JC. A systematic review and meta-analysis of psychotherapy for late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015; 23(3): p. 261-73.
55. Kores-Plesničar B, Dernovšek Z, Groleger U, Koprivšek J, Gregorič-Kumperščak H, Matej Kravos M et al. Smernice za zdavljenje bipolarne motnje razpoloženja. *Zdrav Vestn*. 2006; 75: p. 225–33.
56. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99(1): p. 181-97.
57. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013; 74(4): p. 580-91.
58. Nanri A, Mizoue T, Poudel-Tandukar K, Noda M, Kato M, Kurotani K et al. Dietary patterns and suicide in Japanese adults: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Psychiatry*. 2013; 203(6): p. 422-7.
59. Sanchez-Villegas A, Martinez-Gonzalez MA, Estruch R, Salas-Salvado J, Corella D, Covas MI et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med*. 2013; 11: p. 208.
60. Stahl ST, Albert SM, Dew MA, Lockovich MH, Reynolds CF, 3rd. Coaching in healthy dietary practices in at-risk older adults: a case of indicated depression prevention. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(5): p. 499-505.
61. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015; 126(6): p. 1071-1107.
62. Boes AD, Kelly MS, Trapp NT, Stern AP, Press DZ, Pascual-Leone A. Noninvasive Brain Stimulation: Challenges and Opportunities for a New Clinical Specialty. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2018; 30(3): p. 173-179.
63. Krack P, Hariz MI, Baunez C, Guridi J, Obeso JA. Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci*. 2010; 33(10): p. 474-84.
64. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for major depression, in *Handbook of Clinical Neurology*. 2013, Elsevier.
65. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance: Implanted vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. 2020.

66. Lapidus KA, Kopell BH, Ben-Haim S, Rezai AR, Goodman WK. History of psychosurgery: a psychiatrist's perspective. *World Neurosurg.* 2013; 80(3-4): p. S27 e1-16.
67. Morishita T, Fayad SM, Higuchi MA, Nestor KA, Foote KD. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: systematic review of clinical outcomes. *Neurotherapeutics.* 2014; 11(3): p. 475-84.
68. Zakon o duševnem zdravju – ZDZdr, in št. 77/08, 46/15 – odl. US in 44/19 – odl. US. 2008, Uradni list RS: Slovenija.
69. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014; 125(11): p. 2150-2206.
70. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017; 128(1): p. 56-92.
71. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance: Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. 2015.
72. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* 2016; 9(3): p. 336-346.
73. Woods AJ, Antal A, Bikson M, Boggio PS, Brunoni AR, Celnik P et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol.* 2016; 127(2): p. 1031-1048.
74. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidance: Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression. 2015.
75. Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clin Neurophysiol Pract.* 2017; 2: p. 19-25.
76. Holtzheimer PE. Advances in the Management of Treatment-Resistant Depression. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2010; 8(4): p. 488-500.
77. Korošec Jagodič H, Novak Jankovič V, Pregelj P. Sodobno zdravljenje z elektrokonvulzivno terapijo. *Zdrav Vestn.* 2011; 80: p. 203–14.
78. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet.* 2006; 367(9505): p. 153-67.
79. Tor PC, Bautovich A, Wang MJ, Martin D, Harvey SB, Loo C. A Systematic Review and Meta-Analysis of Brief versus Ultrabrief Right Unilateral Electroconvulsive Therapy for Depression. *J Clin Psychiatry.* 2015; 76(9): p. e1092-8.
80. Luby JL. Treatment of anxiety and depression in the preschool period. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013; 52(4): p. 346-58.
81. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63(3): p. 332-9.
82. Hussain H, Dubicka B, Wilkinson P. Recent developments in the treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *Evid Based Ment Health.* 2018; 21(3): p. 101-106.
83. Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR et al. 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. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(7): p. 581-601.

84. Taylor WD. Clinical practice. Depression in the elderly. *N Engl J Med.* 2014; 371(13): p. 1228-36.
85. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982; 17(1): p. 37-49.
86. Ismail Z, Fischer C, McCall WV. What characterizes late-life depression? *Psychiatr Clin North Am.* 2013; 36(4): p. 483-96.
87. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord.* 2017; 219: p. 86-92.
88. Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018; 52(4): p. 320-327.
89. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry.* 1987; 150: p. 782-6.
90. Koprivnik P, Plemenitaš A. Pojavnost depresij v poporodnem obdobju v slovenskem vzorcu. *Med razgl.* 2005; 44: 139-45.
91. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA.* 2006; 295(5): p. 499-507.
92. Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(4): p. 652-8.
93. Ter Horst PG, Jansman FG, van Lingen RA, Smit JP, de Jong-van den Berg LT, Brouwers JR. Pharmacological aspects of neonatal antidepressant withdrawal. *Obstet Gynecol Surv.* 2008; 63(4): p. 267-79.
94. Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, Ciolino JD, Wisner KL. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2015; 18(2): p. 139-146.
95. Molyneaux E, Telesia LA, Henshaw C, Boath E, Bradley E, Howard LM. Antidepressants for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: p. CD004363.
96. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Patorno E, Gopalakrishnan C et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA.* 2015; 313(21): p. 2142-51.
97. Kieviet N, van Keulen V, van de Ven PM, Dolman KM, Deckers M, Honig A. Serotonin and poor neonatal adaptation after antidepressant exposure in utero. *Acta Neuropsychiatr.* 2017; 29(1): p. 43-53.
98. Williams J. Best Practice guidelines for mental health disorders in the perinatal period. 2014: BC Reproductive Mental Health Program.